

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“Estruturas Cristalinas e Moleculares de Indóis
1,3-Substituídos”**

Glaudeston Dutra Wulf*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA.

Orientador: Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector

*** Bolsista FAPESP – 2010/03940-6**

**São Carlos - SP
2012**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

W961ec

Wulf, Glaudeston Dutra.

Estruturas cristalinas e moleculares de indóis 1,3-
substituídos / Glaudeston Dutra Wulf. -- São Carlos : UFSCar,
2012.

81 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São
Carlos, 2012.

1. Química cristalográfica. 2. Cristalografia. 3. Raio x -
difração. 4. Modelagem molecular. I. Título.

CDD: 548.3 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Mestrado Acadêmico

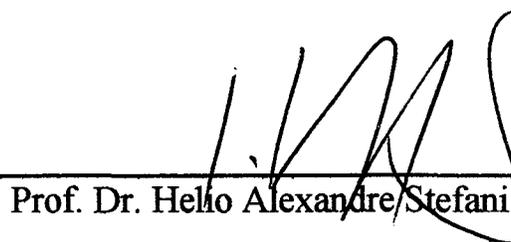
*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico do candidato **Glaudeston Dutra Wulf**, realizada em 30 de outubro de 2012:*



Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector



Prof. Dr. Carlos de Oliveira Paiva Santos



Prof. Dr. Helio Alexandre Stefani

*“Eu sempre volto em
algo que aprendi no basquetebol:
existe a vitória e existe a derrota e,
na vida você tem que saber que ambas
irão acontecer. Bem, o que nunca foi
aceitável para mim é desistir”*

Earvin “Magic” Johnson

Agradecimentos

A Deus, por tudo.

Ao Prof. Dr. Julio Zukerman Schpector, pela orientação, paciência e por toda a ajuda.

À minha mãe Esther e à minha madrastra Iris, por todo amor e carinho.

Aos meus irmãos Everson e Everton, pelo companheirismo.

Aos meus amigos Adalberto, Felix, Guilherme e Nyccolas, pelo convívio diário e por serem a minha família aqui em São Carlos.

Aos amigos do LaCrEMM, em especial ao Lucas e à Stella.

Ao Prof. Dr. Edward R. T. Tiekink, pelo valoroso auxílio no decorrer do projeto.

Ao Prof. Dr. Hélio A. Stefani e ao mestrando Stanley N. S. Vasconcelos, pelo fornecimento das amostras utilizadas no trabalho.

À Prof. Dra. Ignez Caracelli, pelas discussões e correções do trabalho.

Às secretárias da PPGQ, pela paciência e por todo o auxílio.

À FAPESP, pela bolsa concedida.

Lista de Tabelas

TABELA 4.1.1.1: Dados cristalográficos e de refinamento do composto 1.....	30
TABELA 4.1.1.2: Distâncias e ângulos [\AA , $^{\circ}$] interatômicos.....	33
TABELA 4.1.1.3: Parâmetros geométricos das interações C-H \cdots O e C-H \cdots π	35
TABELA 4.1.1.4: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos anisotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).....	36
TABELA 4.1.1.5: Parâmetros de deslocamento atômico anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)..	38
TABELA 4.1.1.6: Coordenadas atômicas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos anisotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).....	39
TABELA 4.1.1.7: Ângulos de torção [$^{\circ}$].....	40
TABELA 4.1.2.1: Dados cristalográficos e de refinamento do composto 2.....	42
TABELA 4.1.2.2: Distâncias e ângulos [\AA , $^{\circ}$] interatômicos.....	44
TABELA 4.1.2.3: Parâmetros geométricos das interações C-H \cdots O.....	46
TABELA 4.1.2.4: Parâmetros geométricos das interações C-H \cdots π	46
TABELA 4.1.2.5: Parâmetros geométricos das interações $\pi\cdots\pi$	46
TABELA 4.1.2.6: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos anisotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).....	48
TABELA 4.1.2.7: Parâmetros de deslocamento atômico anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)..	49
TABELA 4.1.2.8: Coordenadas atômicas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos anisotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).....	50
TABELA 4.1.2.9: Ângulos de torção [$^{\circ}$].....	51
TABELA 4.2.1.1: Energias relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).....	53
TABELA 4.2.1.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.....	53
TABELA 4.2.2.1: Energias relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).....	56
TABELA 4.2.2.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.....	56
TABELA 4.2.3.1.1: Energias relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).....	61
TABELA 4.2.3.1.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.....	61
TABELA 4.2.3.2.1: Energias relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).....	65
TABELA 4.2.3.2.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.....	65

Lista de Figuras

FIGURA 1.1: Interdisciplinaridade da cristalografia (adaptado de Kovalchuk, 2011).....	1
FIGURA 1.2.1: Difração de raios X e a Lei de Bragg (Adaptado de Cullity, 1978).....	4
FIGURA 1.3.1: Etapas para a determinação de estruturas por difração de raios X (adaptado de Sheldrick, 1982).....	6
FIGURA 1.3.2: Paradigma da ciência: passar da simples análise para a síntese de novos materiais (adaptado de Kovalchuk, 2011).....	10
FIGURA 1.3.3: Interdisciplinaridade na utilização de raios X (adaptado de Kovalchuk, 2011).....	11
FIGURA 1.3.1.1.1: As 14 Redes de Bravais. P significa primitiva; I indica corpo centrado; F significa faces centradas; C representa um ponto reticular em duas faces opostas (Adaptado de Borchardt-Ott, 2012).....	13
FIGURA 1.3.3.1: Formação do cristal de cocrystal (Adaptado de Nangia, 2010)....	15
FIGURA 1.4.1: Parâmetros avaliados em uma ligação de hidrogênio C–H \cdots π (a); parâmetros avaliados em uma ligação de hidrogênio clássica, O–H \cdots N, por exemplo (Adaptado de Brandl <i>et al.</i> , 2001).....	18
FIGURA 1.4.2: Relação, em ordem decrescente, entre tipos de interação e a energia envolvida (Adaptado de Braga, 2003).....	20
FIGURA 1.5.1: Compostos indólicos 1,3-substituídos estudados, compostos 1 e 2, respectivamente.....	22
FIGURA 1.5.1.1: L-triptofano.....	22
FIGURA 4.1.1.1: Esquema do composto 1.....	29
FIGURA 4.1.1.2: Estrutura molecular do composto 1, mostrando elipsóides de 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio em uma escala arbitrária.....	31
FIGURA 4.1.1.3: Sobreposição das moléculas do composto 1 alinhadas pelos átomos N1–S1–C _{Ph} coincidindo.....	32
FIGURA 4.1.1.4: Projeção do arranjo supramolecular. As interações C–H \cdots O e C–H \cdots π são mostradas por linhas tracejadas nas cores laranja e violeta, respectivamente.....	35

FIGURA 4.1.1.5: Projeção ao longo do eixo a, em que as interações C–H \cdots O e C–H \cdots π são mostradas por linhas tracejadas nas cores laranja e violeta, respectivamente.....	36
FIGURA 4.1.2.1: Estrutura do composto 2.....	41
FIGURA 4.1.2.2: Estrutura molecular do composto 2, mostrando elipsóides de 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio em uma escala arbitrária.....	43
FIGURA 4.1.2.3: Sobreposição das moléculas do composto 1 alinhadas pelos átomos N1–S1–C _{Ph} coincidindo, ilustrando que existe uma rotação ao redor da ligação N–S.....	44
FIGURA 4.1.2.4: Projeção do arranjo supramolecular ao longo do eixo c, em que as interações C–H \cdots O e $\pi\cdots\pi$ estão descritas por linhas tracejadas nas cores laranja e violeta, respectivamente.....	47
FIGURA 4.1.2.5: Projeção ao longo do eixo a, em que as interações C–H \cdots O, C–H \cdots π e $\pi\cdots\pi$ estão descritas por linhas tracejadas nas cores laranja, azul e violeta, respectivamente.....	47
FIGURA 4.2.1.1: Estruturas otimizadas.....	54
FIGURA 4.2.1.2: IRC da barreira rotacional na ligação N–S.....	55
FIGURA 4.2.1.3: Estrutura do estado de transição.....	55
FIGURA 4.2.2.1: Estruturas otimizadas.....	57
FIGURA 4.2.2.2: IRC da barreira rotacional na ligação N–S.....	58
FIGURA 4.2.2.3: Estrutura do estado de transição.....	58
FIGURA 4.2.3.1: Esqueleto utilizado como parâmetro para a pesquisa no Cambridge Structural Database.....	59
FIGURA 4.2.3.1.1: Fórmula estrutural do composto HIZHEE.....	60
FIGURA 4.2.3.1.2: Sobreposição das moléculas do composto HIZHEE alinhadas pelos átomos N–S–C _{Ph} coincidindo.....	60
FIGURA 4.2.3.1.3: Estruturas otimizadas.....	62
FIGURA 4.2.3.1.4: IRC da barreira rotacional na ligação N–S.....	63
FIGURA 4.2.3.1.5: Estrutura do estado de transição.....	63
FIGURA 4.2.3.2.1: Fórmula estrutural do composto ABURUK.....	64
FIGURA 4.2.3.2.2: Sobreposição das moléculas do composto ABURUK alinhadas pelos átomos N–S–C _{Ph} coincidindo.....	64

FIGURA 4.2.3.2.3: Estruturas otimizadas.....	66
FIGURA 4.2.3.2.4: IRC da barreira rotacional na ligação N–S.....	67
FIGURA 4.2.3.2.5: Estrutura do estado de transição.....	67
FIGURA 4.2.3.2.6: Fórmulas estruturais de ABURUK, ABUSAR e ABUSOF.....	68
FIGURA 4.2.3.3.1: Fórmula estrutural do composto IZUNAS.....	69
FIGURA 4.2.3.3.2: Sobreposição das moléculas do composto IZUNAS alinhadas pelos átomos N–S–C _{Ph}	69
FIGURA 4.2.3.3.3: Fórmulas estruturais de IZUNAS e IZUNIA.....	70
FIGURA 4.2.3.4.1: Fórmula estrutural do composto IRIFAR.....	71
FIGURA 4.2.3.4.2: Sobreposição das moléculas do composto IRIFAR alinhadas pelos átomos N–S–C _{Ph}	72
FIGURA 4.2.3.4.3: Fórmulas estruturais de IRIFAR e IRIFEV.....	73

Resumo

Este trabalho é composto por 7 capítulos. No capítulo 1 encontra-se uma descrição dos problemas aqui abordados, começando com uma breve história sobre o desenvolvimento da cristalografia por difração de raio X, passando pelas descrições de cristais, celas unitárias e cocrystalis e, finalizando com os conceitos apresentados pela química supramolecular e pela engenharia de cristais, juntamente com a descrição dos compostos estudados, além de uma sucinta abordagem sobre a utilização de estudos computacionais feitos em paralelo com os estudos cristalográficos. No capítulo 2 estão descritos os objetivos do trabalho. O capítulo 3 inclui os procedimentos experimentais que foram utilizados para determinar as estruturas cristalinas e moleculares, bem como os estudos de modelagem realizados. No capítulo 4 estão descritos e discutidos os resultados. As estruturas cristalinas dos dois indóis 1,3-substituídos: 3-Etenil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1*H*-indol (composto 1) e 3-Formil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1*H*-indol (composto 2) indicam que ambos compostos possuem duas moléculas independentes na unidade assimétrica, ou seja, $Z' > 1$. Sendo que para o composto 1 as duas moléculas são muito similares e para o composto 2 as moléculas são rotâmeras. Os cálculos de modelagem molecular indicam que os rotâmeros possuem a mesma energia e que a barreira rotacional de interconversão de um rotâmero em outro está entre 2,0 a 3,0 kcal·mol⁻¹. Em decorrência dessa baixa energia as duas conformações devem coexistir em solução e quando há a cristalização, elas têm a mesma probabilidade de cristalizar. No capítulo 5 são apresentadas as conclusões do trabalho. No capítulo 6 as referências bibliográficas são apresentadas e no capítulo 7 uma cópia do trabalho publicado pode ser encontrada.

Abstract

This work consists of 7 chapters. In Chapter 1 a description of the problems addressed here are presented, starting with a brief story about the development of X-ray diffraction crystallography, starting with the description of crystals, unit cells and, cocrystals and at the end the concepts of supramolecular chemistry and crystal engineering, together with the description of the compounds studied and an application of the use of computational studies complementing the crystallochemical studies, are presented. In chapter 2 the objectives of this work are described. The third chapter includes the experimental procedures that have been used to determine the molecular and crystal structures, as well as the ones used for the modeling studies performed. In Chapter 4 the results are described and discussed, that is, the crystal structures of two 1,3-substituted indoles: 3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1*H*-indole (compound 1) and 3-Formyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1*H*-indole (compound 2). The striking result is that both compounds have two independent molecules in the asymmetric unit, in other words, $Z' > 1$. Both molecules of compound 1 are very similar and that of compound 2 they are rotamers. Molecular modeling calculations showed that in all cases the independent molecules have almost the same energy and that the rotational barrier for interconversion between rotamers is between 2.0 and 3.0 kcal·mol⁻¹. Due to this low energy barrier, both conformers should coexist in solution and when crystallization occurs, they have the same probability to crystallize. Chapter 5 presents the conclusions of this study. In chapter 6 the references are given and, in Chapter 7 a copy of the published paper can be found.

Sumário

Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras	vii
Resumo	x
Abstract	xi
1. Introdução	1
1.1. Um Pouco de História.....	2
1.2. Raios X e o Fenômeno da Difração.....	3
1.3. Cristalografia por Difração de Raios X.....	5
1.3.1. Cristais.....	12
1.3.1.1. Celas Unitárias.....	12
1.3.2. Cristalização – Uma Visão Geral.....	13
1.3.3. Cocristais.....	15
1.4. Química Supramolecular e a Engenharia de Cristais.....	16
1.5. Os Compostos Estudados.....	21
1.5.1. Triptofano.....	22
1.5.2. <i>Indoleamina 2,3-deoxigenase</i> – IDO.....	23
1.5.3. Sulfonamidas.....	24
1.6. Estudos Computacionais.....	24
2. Objetivos	26
3. Procedimento Experimental	27
3.1. Determinação das Estruturas Cristalográficas.....	27
3.2. Estudos Computacionais.....	27
4. Resultados e Discussão	29
4.1. Determinação das Estruturas Cristalográficas.....	29

4.1.1. 3-Etenil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol.....	29
4.1.2. 3-Formil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol.....	41
4.2. Estudos Computacionais.....	53
4.2.1. Composto 2.....	53
4.2.2. Composto 1.....	55
4.2.3. Pesquisa no <i>Cambridge Structural Database</i>	59
4.2.3.1. HIZHEE.....	60
4.2.3.2. ABURUK.....	64
4.2.3.3. IZUNAS.....	69
4.2.3.4. IRIFAR.....	71
5. Conclusões.....	74
6. Referências.....	75
7. Anexos.....	82

1. Introdução

A descoberta da difração de raio X por cristais, realizada por Max von Laue há exatos 100 anos e a imediata aplicação na determinação de estruturas feita no ano seguinte por William Henry e William Lawrence Bragg marcou o início de uma nova era na ciência com a visualização 3D das estruturas atômicas de moléculas (Earnest *et al.*, 2008). Isto resultou em um enorme avanço para diversas áreas do conhecimento, como química, física, biologia, ciência dos materiais, entre outras (Rupp, 2010).

Desta maneira, a importância da cristalografia por difração de raio X é imensurável, pois ela é o centro de um trabalho interdisciplinar, derivando em um somatório de descobertas e conquistas de muitas áreas distintas (Figura 1.1). Gerando conhecimentos totalmente novos e mostrando como a sinergia entre os diferentes ramos da ciência é vital e indispensável (Kovalchuk, 2011).

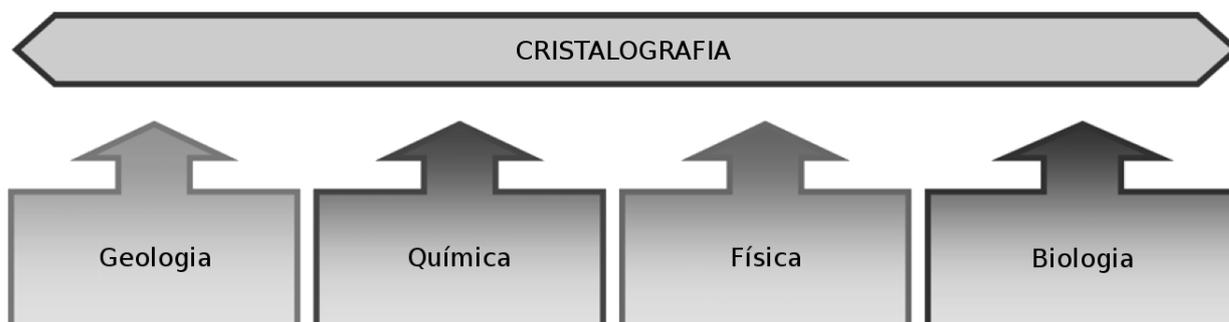


FIGURA 1.1: Interdisciplinaridade da cristalografia (adaptado de Kovalchuk, 2011).

A cristalografia por difração de raio X chegou a um patamar extraordinário, no qual ela pode determinar, praticamente, qualquer estrutura, à medida que forem obtidos cristais de boa qualidade (Rupp, 2010). Para tal, é indispensável conhecer e entender como este ramo da ciência se desenvolveu, quais são seus princípios e principalmente quais são suas restrições e limitações.

1.1. Um Pouco de História

No final do século XIX experimentos utilizando tubos de raios catódicos estavam em alta, vários cientistas utilizavam estes equipamentos, os quais consistiam, basicamente, em um tubo de vidro ligado a uma bomba de vácuo, onde era aplicada uma diferença de potencial entre dois terminais de cargas opostas, produzindo uma corrente elétrica dentro do tubo.

Um desses cientistas, Joseph John Thomson, em 1897 mostrou que os raios provindos do cátodo eram feixes de partículas carregadas negativamente e, identificou que elas eram idênticas, independente do metal utilizado no cátodo. Desta forma, ele concluiu que tais partículas faziam parte de todos os átomos, além disso, determinou que sua massa correspondia a 1/1800 da massa do átomo de hidrogênio. Estas partículas foram chamadas de *elétrons* e Robert Andrews Millikan em 1910 que determinou sua carga absoluta, encontrando o valor de $1,602 \times 10^{-19}$ C (Azároff, 1968).

Praticamente em paralelo a descoberta do elétron, outro cientista, Wilhelm Conrad Röntgen, que também estudava os chamados “raios catódicos”, em 1895 observou uma radiação de natureza desconhecida, a qual ele simplesmente designou de raio X (Azároff, 1968).

Estudando exaustivamente esta radiação totalmente nova, Röntgen conseguiu determinar suas principais propriedades, como a propagação em linha reta, indiferença à presença de campos magnéticos e, principalmente, seu enorme poder de penetração e a fantástica capacidade de impressionar chapas fotográficas. Com este trabalho visionário Röntgen foi laureado com o primeiro prêmio Nobel de Física em 1901.

Em 1912, Max von Laue iniciou os estudos da difração de raio X em cristais em decorrência de uma discussão que teve sobre os aspectos da difração da luz com Paul Peter Ewald que finalizara, sob a égide de Arnold Sommerfeld, em uma tese de doutorado sobre a dupla refração e dispersão das ondas luminosas por corpos anisotrópicos (Borges, 1980). Ewald havia formulado um modelo teórico para os cristais, dizendo que eles consistiam em pequenos osciladores periodicamente espaçados nas três dimensões, com distâncias na ordem de 10^{-8} cm (Cullity, 1978; Azároff, 1968).

Laue já era conhecedor dos estudos de Röntgen e sabia que o comprimento de onda dos raios X estava nessa faixa. Isso o levou a concluir que um cristal serviria como uma grade especial para a difração de raios X. Estas suposições de Laue foram testadas por Walter Friedrich e Paul Knipping, os quais eram assistentes de laboratório de Sommerfeld (Rupp, 2010). A partir destes experimentos foi obtido o primeiro diagrama de difração, utilizando sulfato de cobre. Aplicando seus conhecimentos sobre a difração da luz, Laue formulou uma teoria para a difração de raios X, com a qual veio ganhar o prêmio Nobel de Física de 1914.

A aplicação desta nova técnica para a determinação de estruturas foi, praticamente, imediata. Realizada em 1913 por William Lawrence Bragg e seu pai William Henry Bragg trabalho que foi laureado com o prêmio Nobel de Física de 1915. Tal feito abriu caminho para a bem sucedida utilização desta técnica para determinar as estruturas cristalinas tanto de metais como de compostos orgânicos e inorgânicos, polímeros, ou seja, todos os materiais cristalinos e hoje, como já mencionado, para materiais policristalinos (Azároff, 1968).

1.2. Raios X e o Fenômeno da Difração

Os raios X ao atingirem um material, podem ser espalhados de duas maneiras: inelásticamente (dispersão incoerente) ou elasticamente (dispersão coerente). No primeiro caso, a onda espalhada não possui direção definida, não mantém a energia nem a mesma fase, ocorrendo o chamado Efeito Compton, (Azároff, 1968) em que a energia referente à diferença entre a onda incidente e a onda espalhada é traduzida em vibração do átomo, ou seja, em ganho de temperatura.

No caso da dispersão coerente, a onda espalhada possui direção definida, mesma energia e mesma fase em relação à onda incidente. Sob a ótica da física ondulatória, pode-se dizer que a onda eletromagnética é instantaneamente absorvida e reemitida e, dessa forma, cada elétron atua como um novo centro emissor de raios X. Na medida em que os átomos que geram este espalhamento estejam arranjados de uma maneira periódica, como em uma estrutura cristalina, é possível verificar que as relações de fase entre os raios espalhados tornam-se periódicas e que o resultado da difração de raios X pode ser observado em vários e determinados ângulos (Azároff, 1968).

Considerando-se dois ou mais planos de uma estrutura cristalina, as condições para que ocorra a difração (interferência construtiva, ou seja, ondas em fase) vão ser diretamente dependentes da diferença de caminho percorrida pelos raios X espalhados e do comprimento de onda da radiação incidente (Cullity, 1978). Esta condição é expressa pela Lei de Bragg: $n\lambda = 2d(hkl) \sin\theta$ (1), em que n corresponde a um número inteiro (ordem de difração); λ ao comprimento de onda da radiação incidente; d representa a distância interplanar para o conjunto de planos hkl (índices de Miller) da estrutura cristalina, e θ corresponde ao ângulo de incidência dos raios X (medido entre o feixe incidente e os planos cristalinos). Como ilustrado na Figura 1.2.1.

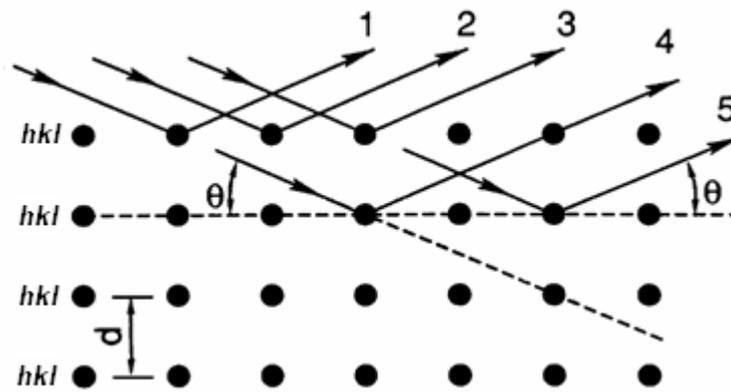


FIGURA 1.2.1: Difração de raios X e a Lei de Bragg (Adaptado de Cullity, 1978).

Uma observação importante refere-se à intensidade difratada, pois ela é dependente do número de elétrons no átomo. Os átomos estão distribuídos de tal forma que os planos de uma estrutura cristalina acabam por possuir diferentes densidades de átomos ou elétrons, fazendo com que as intensidades dos raios X difratados sejam distintas para cada plano cristalino.

Os raios X penetram no cristal e um grande número de planos difratará o feixe incidente e as ondas interferirão construtivamente quando a equação (1) for satisfeita. Isto acontece quando o feixe incidente e os planos estiverem em um determinado ângulo θ , que é o chamado “ângulo de Bragg” (Ladd e Palmer, 1994).

A Lei de Bragg pode ser simplificada, sabendo-se que a família de planos de índices $h' = nh; k' = nk; l' = nl$ possuem distância interplanar de $d(h'k'l') = \frac{d(hkl)}{n}$.

Logo:

$$d(hkl) = n d(h'k'l') \quad (2)$$

Portanto:

$$\lambda = 2d(h'k'l') \operatorname{sen}\theta \quad (3)$$

Os raios espalhados por todos os átomos ao longo dos planos de uma mesma família estão em fase quando a diferença de percursos é um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ da radiação incidente (interferência construtiva), formando um feixe difratado numa determinada direção.

Em outras direções do espaço os feixes espalhados estão fora de fase e anulam-se uns aos outros (interferência destrutiva). Como $\operatorname{sen}\theta$ não pode exceder a unidade, pode-se escrever:

$$\frac{n\lambda}{2d} = \operatorname{sen}\theta < 1 \quad (4)$$

Assim sendo, $n\lambda$ deve ser menor que $2d$. O menor valor de n é igual a 1, já que $n = 0$ corresponde ao feixe difratado na mesma direção do feixe incidente, o qual não pode ser observado.

1.3. Cristalografia por Difração de Raio X

Uma definição burocrática seria: a cristalografia é um ramo das ciências exatas que se ocupa do estudo da matéria em escala atômica. Ou seja, esta ciência permite determinar as posições de todos os átomos que constituem a estrutura cristalina. Estabelecendo, desta forma, os ângulos e as distâncias entre os átomos na molécula, assim como as interações intermoleculares que permitem a formação do cristal (Giacovazzo *et al.*, 2000).

A determinação de estruturas cristalinas por difração de raio X compreende uma série de etapas que pode ser resumida e ilustrada pela Figura 1.3.1.

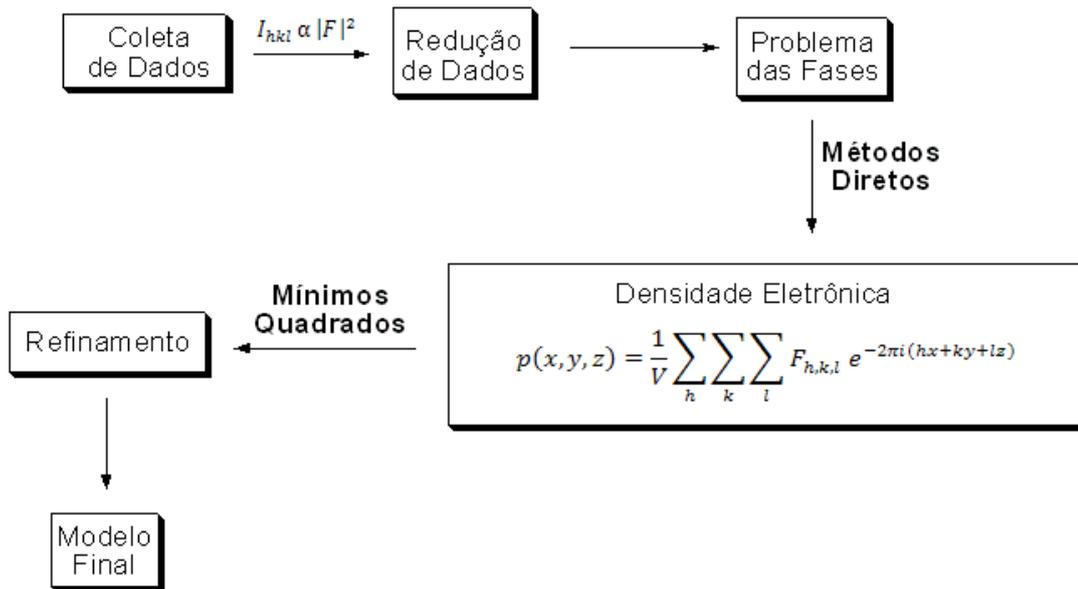


FIGURA 1.3.1: Etapas para a determinação de estruturas por difração de raio X (adaptado de Sheldrick, 1982).

A coleta de dados é o procedimento pelo qual se obtêm as medidas das intensidades dos feixes difratados. No estudo da difração de raio X demonstra-se que existe a seguinte relação entre o padrão de difração (F_{hkl}) e o objeto que o produz (ρ_{xyz}) (Giacovazzo *et al.*, 2000):

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{h,k,l} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (5)$$

Como F_{hkl} , o chamado Fator Estrutura, é uma quantidade complexa:

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{i\phi_{hkl}} \quad (6)$$

Sendo que a fase ϕ é dada por:

$$\phi_{hkl} = 2\pi(h_x + k_y + l_z) \quad (7)$$

Logo, o fator estrutura da reflexão hkl e as coordenadas xyz do átomo fica da seguinte maneira.

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (8)$$

Em que: f_j é o fator espalhamento do j -ésimo átomo; x_j, y_j, z_j dão o vetor posição do j -ésimo átomo; N é o número de átomos na cela; hkl são os índices de Miller associados aos planos.

Como a intensidade de uma onda é proporcional ao quadrado de sua amplitude, então:

$$I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2 \quad (9)$$

O fator de espalhamento atômico f é usado para descrever o “poder” de espalhamento de um dado átomo em uma determinada direção e é dado em função de $\frac{\text{sen}\theta}{\lambda}$; sendo que quanto maior o valor de $\frac{\text{sen}\theta}{\lambda}$ menor será o valor de f .

Em seguida, a interpretação dos dados de difração procede pela determinação dos parâmetros da cela unitária (menor unidade que representa um cristal) e pelos índices de Miller de cada pico da difração observado, resolvendo a seguinte equação (Giacovazzo *et al.*, 2000):

$$\frac{1}{d_{hkl}^2} = \left(\frac{2\text{sen}\theta}{\lambda}\right)^2 = h^2(a^*)^2 + k^2(b^*)^2 + l^2(c^*)^2 + 2hka^*b^*\cos\gamma^* + 2klb^*c^*\cos\alpha^* + 2lhc^*a^*\cos\beta^* \quad (10)$$

Na sequência é necessário realizar a determinação dos fatores de estrutura a partir das intensidades observadas:

$$I_{obs}(h, k, l) = \nu\kappa^2 C_{hkl} |F_{hkl}^{obs}|^2 \quad (11)$$

Em que ν é a multiplicidade, κ corresponde a um fator de escala tal que $F_{000} = N$ (número de elétrons na cela unitária) e C_{hkl} representa às correções de Lorentz, polarização, absorção, correção da dispersão anômala e extinção (Giacovazzo *et al.*, 2000).

A única medida empírica é a da intensidade dos feixes difratados, que como mostrado na equação (11) é proporcional a $|F_{hkl}|^2$, contudo para poder utilizar a equação (5) é necessário conhecer tanto o módulo como a fase do fator estrutura,

descritos na equação (8). Todavia, toda a informação sobre a fase (ϕ_{hkl}) é perdida, o que impossibilita a determinação das estruturas a partir das medidas diretas de intensidade. Isto é conhecido em cristalografia como o *problema das fases*. Desta maneira, as fases devem ser calculadas e então as coordenadas dos átomos dentro da cela unitária são estimados.

Para isso, tira-se vantagem do fato que o valor das fases (ϕ_{hkl}) estarem restritas por duas condições: em primeiro lugar, os átomos devem ser considerados pontuais e, em segundo, a densidade eletrônica somente só pode ser positiva ou nula em cada ponto da cela unitária. Na atualidade a solução para o problema das fases em cristalografia de pequenas moléculas é obtida por meio dos chamados Métodos Diretos.

Os Métodos Diretos são assim chamados, pois estão baseados na obtenção dos dados referentes à fase diretamente das intensidades dos feixes difratados. Sendo relações matemáticas e estatísticas (Giacovazzo *et al.*, 2000) cujo uso levaram aos mais sofisticados códigos de resolução de estruturas, dentre eles os que merecem destaque são: SHELX (Sheldrick, 1990; Sheldrick, 1997) e o SIR92 (Altomare *et al.*, 1993).

A estrutura aproximada, calculada a partir de um primeiro conjunto de fases, deve ser refinada continuamente com o objetivo de se obter o melhor modelo possível, ou seja, a melhor concordância entre os fatores de estrutura calculados e os obtidos experimentalmente. Para isso foi definida uma função erro (Altomare *et al.*, 1993):

$$Q = \sum_{hkl} \omega_{hkl} [\Delta|F_{hkl}|]^2 \quad \text{em que} \quad \Delta|F| = |F^{obs}| - |F^{calc}| \quad (12)$$

Os parâmetros estruturais geralmente refinados são, as coordenadas das posições atômicas e os deslocamentos atômicos, que de certa forma simulam a vibração dos átomos ao redor das suas respectivas posições de equilíbrio. Quanto melhor a qualidade dos dados coletados mais parâmetros podem ser refinados, isto porque o método utilizado no processo de refinamento é o dos mínimos quadrados, que exige um elevado número de reflexões por parâmetro, o modelo se refina minimizando a função $Q(p_1, \dots, p_n)$ com relação aos parâmetros p_1, \dots, p_n .

A qualidade dos resultados é analisada utilizando os chamados índices de discordância, que avaliam a diferença entre o modelo calculado e o objeto que foi

utilizado como o padrão de difração, ou seja, a própria molécula em estudo. Os índices comumente utilizados são os seguintes:

$$R = \sum \frac{(|F^{obs}| - |F^{calc}|)}{\sum(|F^{obs}|)} \quad R_w = \frac{\sum(|F^{obs}|^2 - |F^{calc}|^2)^2}{\sum(|F^{calc}|^2)^2} \quad (13)$$

Em vista do aqui exposto, é interessante introduzir aqui a definição sobre o que é a cristalografia feita por Kovalchuk: *“atualmente a cristalografia, é uma ciência interdisciplinar e como tal, reflete as mudanças no paradigma do desenvolvimento científico: passar da análise para a síntese”* (Kovalchuk, 2011), (Figura 1.4), ou seja, a cristalografia não se limita somente a determinação de estruturas, mas é capaz de auxiliar na elucidação de problemas de várias outras ciências, que ao trabalharem juntas, convergem para novas conquistas tecnológicas, que podem ser traduzidas em sínteses de novos compostos e/ou novos materiais, desempenhando um papel chave na evolução científica.

O reconhecimento de que um cristal é, por excelência, uma supermolécula (Dunitz, 1991), tem despertado um interesse muito grande, voltando os olhos de muitos cientistas para a engenharia de cristais e para a química supramolecular.

A engenharia de cristais hoje é reconhecida como um ramo muito importante da ciência, pois a partir dos seus conhecimentos é possível desenvolver metodologias eficientes para as chamadas sínteses supramoleculares, as quais compreendem a busca de estruturas complexas, geralmente, no estado sólido, utilizando cristais como alvos retrossintéticos (Desiraju, 1997; Tiekink e Vittal, 2006; Tiekink *et al.*, 2010; Tiekink e Zukerman-Schpector, 2012).

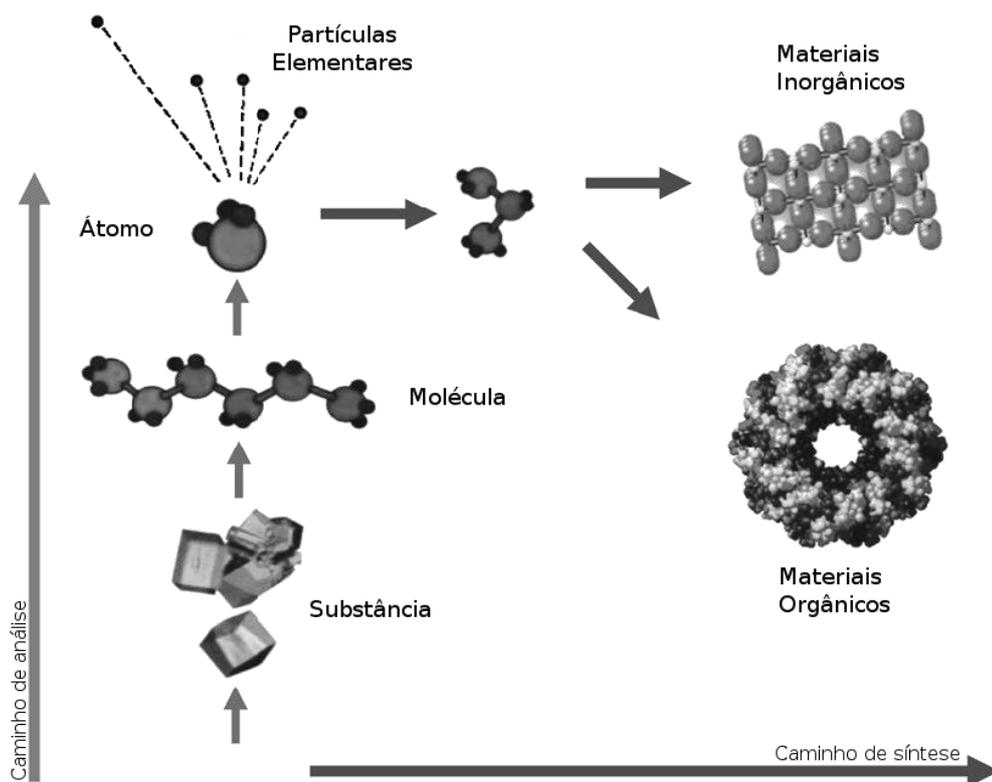


FIGURA 1.3.2: Paradigma da ciência: passar da simples análise para a síntese de novos materiais (adaptado de Kovalchuk, 2011).

Particularmente o maior desafio dentro da própria cristalografia também pode ser ilustrado pela Figura 1.3.2. Como já mencionado e racionalizado por meio de inúmeras equações matemáticas, a grande dificuldade da utilização da técnica é transformar os dados de difração coletados, nas estruturas 3D dos compostos.

A Figura 1.3.3, mostra como a cristalografia (bem como a utilização de raio X), está inserida dentro das ciências, além de assinalar de modo sucinto, com quais outros ramos científicos ela está ligada diretamente, mostra também o porquê de ser chamada de “*uma ciência interdisciplinar*”.

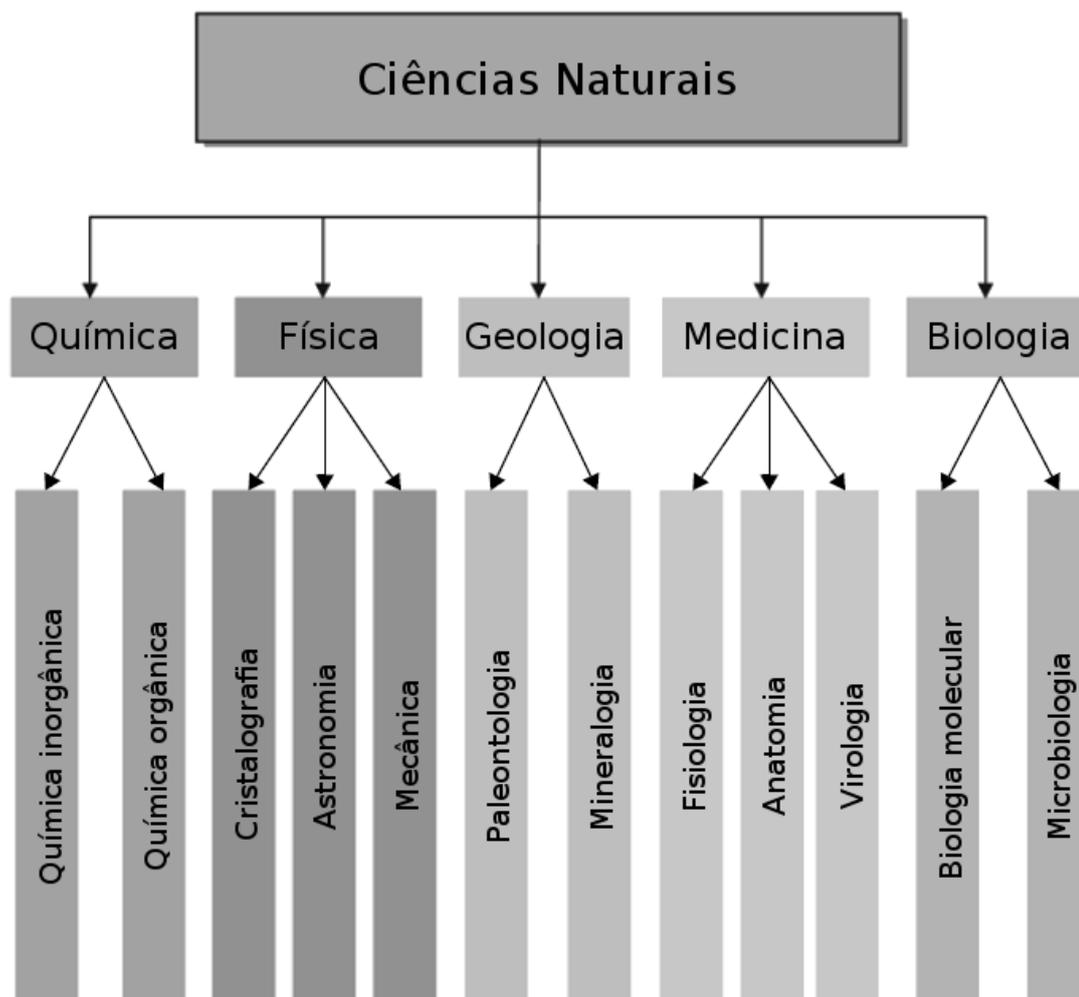


FIGURA 1.3.3: Interdisciplinaridade na utilização de raio X (adaptado de Kovalchuk, 2011).

Um fato muito importante dentro da cristalografia é que cada molécula apresenta um padrão de difração único, mesmo que um conjunto de moléculas possua fragmentos iguais, como anéis aromáticos, por exemplo, o padrão de difração de cada uma será diferente (Zukerman-Schpector, 1982). Até o momento não foi obtido um mesmo padrão de difração para compostos diferentes.

Outro ponto a ser considerado é que a cristalografia por difração de raio X é na maioria dos casos dependente da obtenção de cristais de boa qualidade do material que se deseja analisar, sendo este o pré-requisito para a utilização da técnica aqui descrita, portanto é necessário um bom conhecimento a respeito de cristais bem como sobre cristalização.

1.3.1. Cristais

Em abril de 1991 o Comitê Executivo da União Internacional de Cristalografia (IUCr) estabeleceu uma definição formal para o termo cristal: “remete a qualquer sólido que possua um diagrama de difração essencialmente discreto” (Ben-Abraham, 2007), contudo esta definição é explicitamente dependente da difração de raio X que é um método específico, desta forma não pode ser considerada geral. Assim, uma definição mais geral é aquela que define um cristal como “um sólido que possui uma ordem posicional de longo alcance” sendo que a esta ordem pode ser comprovada por meio do diagrama de difração (Lifshitz, 2007; Ben-Abraham, 2007).

Uma outra definição relevante é que “os cristais são objetos finitos no espaço físico os quais podem ser idealizados como estruturas cristalinas em três dimensões com periodicidade infinita em cada dimensão”, ou seja, em um cristal os átomos devem estar em um arranjo tridimensional que seja repetido infinitamente dentro de um espaço delimitado (Steurer, 2007).

1.3.1.1. Celas Unitárias

A descrição formal da estrutura de um cristal é baseada nos conceitos de cela unitária e rede cristalina. A cela unitária é a menor estrutura que representa um cristal, sendo que cristais são formados por celas unitárias que se repetem nas três dimensões.

Existem sete tipos diferentes de cela unitárias: cúbica, tetragonal, ortorrômbica, trigonal, hexagonal, monoclínica e triclínica (Figura 1.3.1.1.1). O que as diferencia é a relação entre seus parâmetros de rede. Em 1848 o cristalógrafo A. Bravais demonstrou que na natureza só é possível encontrar 14 redes cristalinas, as quais foram chamadas de Redes de Bravais (Borchardt-Ott, 2012).

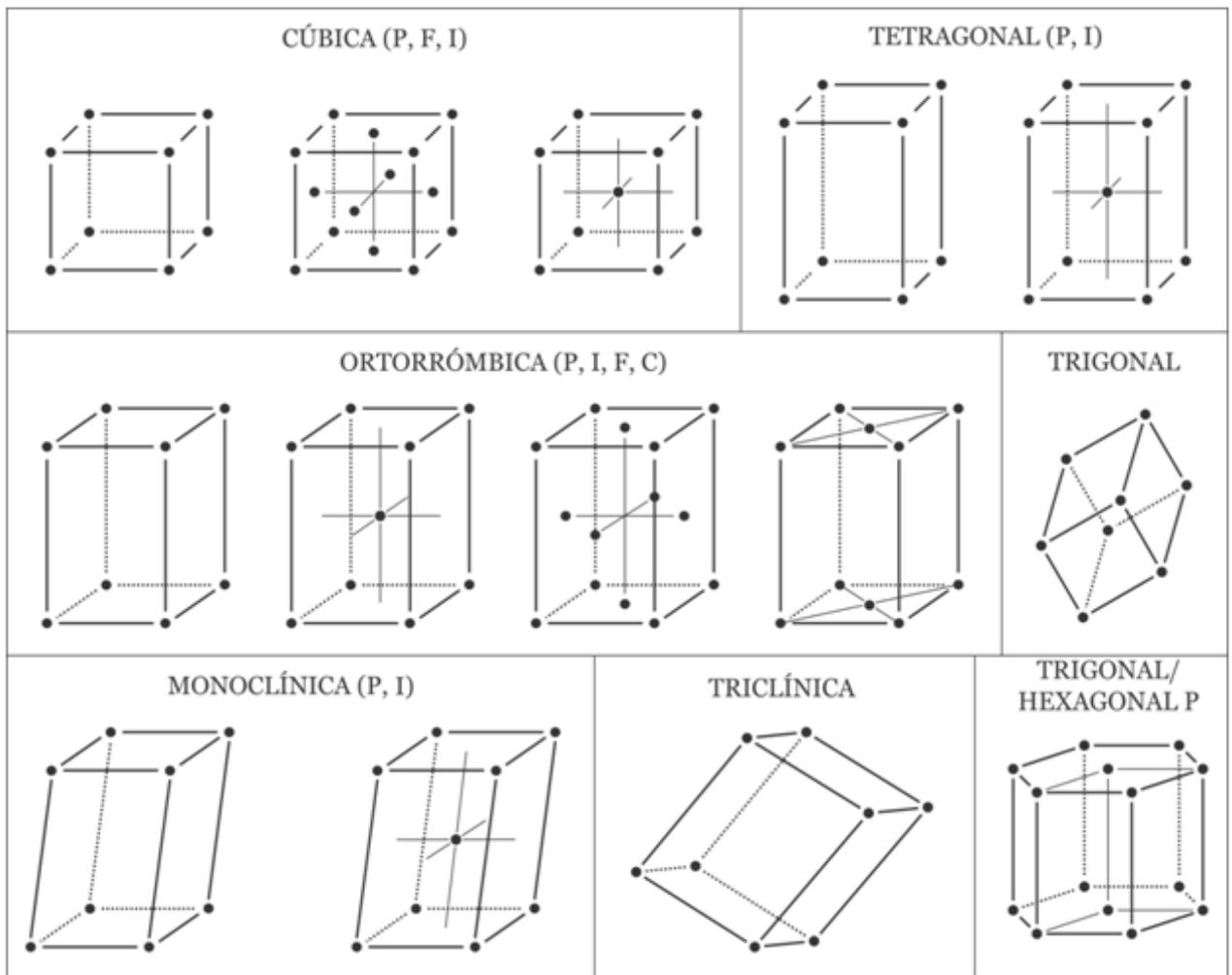


FIGURA 1.3.1.1.1: As 14 Redes de Bravais. P significa primitiva; I indica corpo centrado; F significa faces centradas; C representa um ponto reticular em duas faces opostas (Adaptado de Borchardt-Ott, 2012).

1.3.2. Cristalização – Uma Visão Geral

Em termos de química fundamental, e de uma forma simples, a cristalização ocorre quando o soluto se separa da solução em forma de cristais. Contudo, o processo de obtenção de cristais é tão amplo que uma nova ciência veio a emergir: a engenharia de cristais.

A cristalização pode acontecer de várias formas: a partir de uma solução supersaturada, na qual o equilíbrio metaestável é quebrado, o soluto cristaliza imediatamente; pode-se utilizar um gérmen de cristalização, em que um cristal é adicionado a solução (adição de íon comum); por meio da simples evaporação do

solvente; além da adição lenta de um solvente em que o soluto não seja miscível (Dunitz e Bernstein, 1995; Cunha, 2008).

Há quem diga que a obtenção de cristais quando o propósito principal é a determinação estrutural seja a etapa mais complicada do projeto, chamando o processo de cristalização de *mistério*, afirmando que o pesquisador necessita ter muita atenção, serenidade e muita sorte. Mais que tudo isso o processo de obter cristais é uma arte, pois além de todo tem se muitas vezes à ocorrência da formação de polimorfos ou ainda a formação de solvatos (Llinàs e Goodman, 2008).

A nucleação (formação do cristal) tal como uma reação química é um processo que possui um estado de transição o qual precisa ser ativado para ocorrer à cristalização. Sendo que este “estado ativado” está ligado com as forças intermoleculares que mantêm as moléculas unidas, como ligações de hidrogênio, interações de van der Waals, forças coulômbicas e muitas outras (Tiekink e Zukerman-Schpector, 2012). Assim, a formação de um cristal ocorrerá quando o somatório das forças intermoleculares que mantêm as moléculas do soluto unidas possuírem uma força resultante maior do que o somatório das interações entre o soluto e o solvente (Davey, 2002).

O termo polimorfismo é originário do grego e significa “*muitas formas*” (*poli* = muitas, *morphos* = formas). Ou seja, polimorfismo, em cristalografia, é a capacidade de um sólido cristalizar em (no mínimo) duas formas diferentes. A necessidade de controlar a formação de polimorfos tem sido uma questão muito importante para a indústria química e farmacêutica ao longo do último século. Embora possuam a mesma composição, cristais polimorfos apresentam uma série de diferenças em suas propriedades como, por exemplo, diferentes pontos de fusão, solubilidade, estabilidade química, estabilidade física, densidade e cor (Llinàs e Goodman, 2008; Bernstein, 2008).

Um exemplo clássico é a cristalização do paracetamol, quando se utiliza acetona, são gerados cristais na forma monoclinica e, quando ele é cristalizado a partir de massa fundida, produz cristais com estrutura ortorrômbica (Davey, 2002).

1.3.3. Cocristais

Um método de contornar a incapacidade de controlar a cristalização de polimorfos, que atualmente, vem ganhando muito destaque, é a formação de cocristais (Cheney *et al.*, 2007).

Mas, o que são cocristais? Uma ampla e esclarecedora discussão pode ser encontrada no trabalho seminal de Zukerman-Schpector e Tiekink de 2008.

Os processos de obtenção de um cocrystal são os mesmos daqueles utilizados para se produzir cristais. A diferença é que duas ou mais substâncias estão envolvidas no processo e não apenas uma (Vishweshwar *et al.*, 2006; Stahly, 2007).

Para se produzir um cocrystal inicialmente deve-se escolher o composto alvo, que pode ser um ingrediente farmacêutico ativo (API – do inglês *active pharmaceutical ingredient*) que possui uma solubilidade baixa ou uma alta taxa de aglomeração, por exemplo. O segundo passo é a plena caracterização desta estrutura a fim de identificar com quais grupos funcionais ela pode realizar uma boa interação, de preferência não covalente, para então escolher o segundo componente (Vishweshwar *et al.*, 2006). Este procedimento é encarado como uma síntese supramolecular, pois são avaliadas as forças intermoleculares que atuam entre as duas entidades. Sendo estas forças o centro dos estudos em engenharia de cristais (Nangia, 2010). A Figura 1.3.3.1 ilustra a formação de um cocrystal.

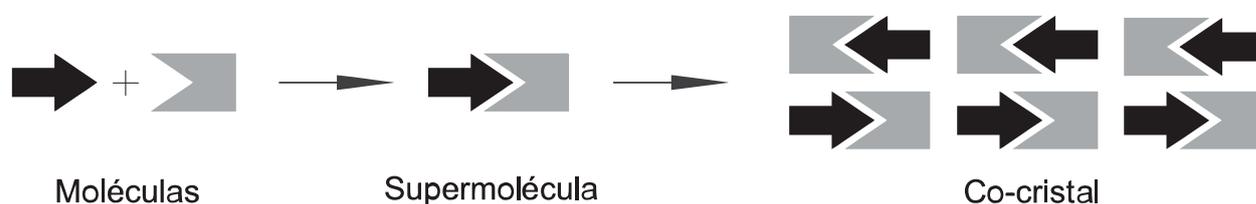


FIGURA 1.3.3.1: Formação do cristal de cocrystal (Adaptado de Nangia, 2010).

E isso se encaixa perfeitamente nos preceitos da química supramolecular, a qual é definida como a “química dos arranjos moleculares e das interações intermoleculares” que tem por interesse estudar as entidades de grande complexidade provenientes da associação de duas ou mais espécies químicas unidas por forças intermoleculares, denominadas de supermoléculas (Lehn, 1995).

A Figura 1.7 também ilustra perfeitamente os três níveis de organização estrutural (também chamada de *hierarquia* estrutural) descritos pela química supramolecular:

a) *estrutura primária*: nível molecular, ou seja, átomos conectados covalentemente formando moléculas;

b) *estrutura secundária*: supermolécula ou arranjo supramolecular baseado em conexões intermoleculares não covalentes dos *tectons* moleculares. Um *tecton* é definido como uma molécula cujas interações são dominadas por forças associativas que induzem ao autoarranjo de uma cadeia organizada (Simard *et al.*, 1991);

c) *estrutura terciária*: resultado da organização no estado sólido (empacotamento cristalino) das supermoléculas (Haiduc e Edelman, 1999). Estas últimas, por sua vez, podem associar-se para produzir gigantescas estruturas supramoleculares altamente ordenadas (Fyfe e Stoddart, 1997; Maganhi, 2009).

1.4. Química Supramolecular e a Engenharia de Cristais

A química supramolecular é um campo interdisciplinar que abrange tanto aspectos químicos, como físicos e biológicos. É uma área relativamente jovem e está relacionada com o estabelecimento de ligações não covalentes na formação de complexos hospedeiro-hóspede e com o reconhecimento molecular (Lehn, 1995). A química supramolecular vem destruindo todas as barreiras tradicionais entre as subdivisões da química (orgânica, inorgânica, organometálica, biológica), concentrando a atenção nas propriedades coletivas geradas pelo conjunto de moléculas e também no entendimento da relação entre estas propriedades com as dos componentes individuais (Tiekink e Zukerman-Schpector, 2012; Tiekink *et al.*, 2010).

As supermoléculas correspondem à união de moléculas simples por meio de forças intermoleculares não covalentes, ao passo que moléculas correspondem a união de átomos por meio de ligações covalentes, esta é uma analogia frequentemente utilizada na literatura para descrever as supermoléculas (Desiraju, 1997; Carvalho, 2011). Sendo que estas entidades são o resultado de interações cooperativas e aditivas, nas quais se incluem as ligações de hidrogênio, forças de

Van der Waals, interações coulômbicas e uma plêiade de outras (Lehn, 1978; Tiekink e Vittal, 2006).

A ligação de hidrogênio consiste em um átomo de H entre átomos de elementos não metálicos mais eletronegativos. Esta definição inclui as ligações de hidrogênio amplamente reconhecidas O–H \cdots N, O–H \cdots O, N–H \cdots O e N–H \cdots N (Shriver e Atkins, 2003), chamadas hoje de ligações de H “clássicas”, e as “não clássicas”, que consistem em interações C–H \cdots C, C–H \cdots O, e C–H \cdots π , por exemplo (Tiekink e Zukerman-Schpector, 2012).

A primeira ideia a respeito da ligação de hidrogênio surgiu em 1920 a partir de um estudo da polaridade e da ionização de compostos (Latimer e Rodebush, 1920) segundo a Teoria de Lewis (Lewis, 1916). Em uma das explanações, Latimer e Rodebush destacam que em termos da Teoria de Lewis, um par de elétrons livres de uma molécula de água seria capaz de exercer uma força de atração para com um hidrogênio de uma molécula vizinha e esta combinação não se limitaria a duas ou três, mas sim a um enorme agregado de moléculas. Tal explicação equivaleria a dizer que “o núcleo de hidrogênio realizaria um vínculo (ligação) fraco entre dois octetos”.

No entanto, Latimer e Rodebush creditaram a ideia da ligação de hidrogênio a Maurice Loyal Huggins, que evidenciou tal fato trabalhando com compostos orgânicos, porém, na época, ele ainda não havia publicado os resultados obtidos (Latimer e Rodebush, 1920).

O conhecimento a cerca das ligações de hidrogênio é de grande importância na Bioquímica, principalmente no estudo de proteínas. Embora a estrutura primária de uma proteína seja determinada por sua estrutura covalente, ou seja, pela sequência de aminoácidos unidos pelas ligações peptídicas; as forças responsáveis pelo enovelamento (*fold*ing) e sua estabilização são de natureza não covalente, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, interações eletrostáticas e interações hidrofóbicas (Brandl *et al.*, 2001; Maganhi, 2009).

As ligações de hidrogênio ocorrem de maneira onipresente na formação das estruturas secundárias das proteínas: as α hélices, em que a cadeia polipeptídica assume uma conformação helicoidal, em decorrência de um padrão favorável de ligações de hidrogênio em ângulos conformacionais fixos (Pauling *et al.*, 1951) e; as folhas β , em que as ligações de hidrogênio ocorrem entre cadeias polipeptídicas vizinhas (Pauling e Corey, 1951).

Tratando das ligações de hidrogênio “*não clássicas*” as interações C–H \cdots π também são muito importantes no estudo de proteínas, pois elas ocorrem tanto em solventes polares bem como nos apolares, contribuindo com cerca de 0,5 kcal·mol⁻¹, por interação, na energia de estabilização global. A Figura 1.4.1 (a) ilustra tal interação, em que o sistema π escolhido foi o anel fenila. Sendo o centro de massa do sistema π indicado pelo ponto X, em vermelho estão representadas: a distância entre o átomo de carbono e o ponto X (d_{C-X}) e o ângulo C-H-X; e o pontilhado em preto mostra a distância do hidrogênio projetada verticalmente no plano de X. Já (b) ilustra os parâmetros avaliados em uma ligação de hidrogênio clássica, ou seja, a distância entre o átomo D (oxigênio ou nitrogênio) e o átomo A (outro oxigênio ou nitrogênio) (d_{D-A}), e o ângulo D-H-A (Tiekink e Zukerman-Schpector, 2012).

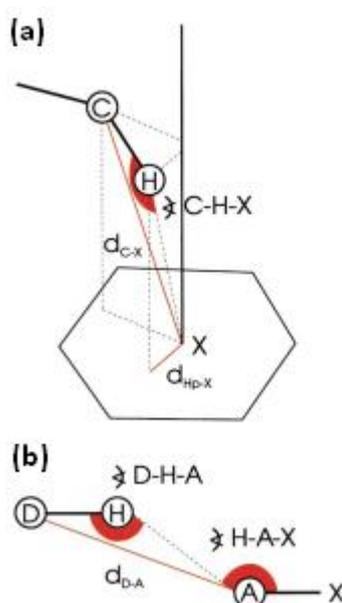


FIGURA 1.4.1: Parâmetros avaliados em uma ligação de hidrogênio C–H \cdots π (a); parâmetros avaliados em uma ligação de hidrogênio clássica, O–H \cdots N (b), por exemplo (Adaptado de Brandl *et al.*, 2001).

Tratando-se de cristais, as ligações de hidrogênio não clássicas C–H \cdots O são muito importantes no entendimento de certos arranjos cristalinos e na determinação de suas respectivas propriedades. Um exemplo histórico da existência deste tipo de interação é a diferença de pontos de ebulição do cloreto de acetila (51 °C) em detrimento ao cloreto de tricloroacetila (\approx 0 °C), fato observado por L. Pauling, sendo que ele sugeriu que tal discrepância se devia a uma ligação de hidrogênio C–H \cdots O existente no primeiro e ausente no segundo (Desiraju, 1991).

Como ilustrado na Figura 1.8, a distância d_{D-A} de uma ligação de hidrogênio é um dos atributos mais característicos, para clássicas esta distância varia de 2,75 a

2,85 Å. Já, tal distância para a interação C–H \cdots O está em torno de 3,00 a 4,00 Å em decorrência da ligação C–H ser maior, devido a menor eletronegatividade do átomo de carbono em comparação a N–H e O–H na ligação de hidrogênio clássica (Desiraju, 1991).

Nos últimos anos novos tipos de interações intermoleculares vêm sendo descritas na literatura a fim de se conseguir uma racionalização das estruturas cristalinas, destacam-se as interações entre anéis aromáticos e carbonilas ligadas a metal (Zukerman-Schpector *et al.*, 2011); anéis aromáticos e pares isolados de elétrons de elementos não metálicos, As e Se, (Zukerman-Schpector *et al.*, 2011; Caracelli *et al.*, 2012); íons metálicos e anéis heteroaromáticos (Tiekink e Zukerman-Schpector, 2009); íons metálicos e anéis aromáticos (Tiekink e Zukerman-Schpector, 2009; Tiekink e Zukerman-Schpector, 2010) e as interações π - π entre anéis aromáticos (D'Vries *et al.*, 2012).

A união dos conhecimentos acerca de ligações químicas e interações intermoleculares resultou na criação de um novo ramo da ciência qual seja a engenharia de cristais, que visa à compreensão das ligações covalentes, iônicas e coordenadas em sinergia com as interações intermoleculares no contexto do empacotamento cristalino e, na utilização de tal entendimento na concepção de novos sólidos com propriedades químicas e físicas pré-estabelecidas (Desiraju, 1997; Aakeröy, 1997), a idealização destes novos compostos é denominada como o “*paradigma da engenharia de cristais*” (Braga, 2003).

Historicamente, o termo engenharia de cristais foi utilizado pela primeira vez por R. Pepinsky (Pepinsky, 1955) e popularizado por G. M. J. Schmidt para descrever as reações de fotodimerização do ácido cinâmico cristalino (Schmidt, 1971).

Todas estas ligações e interações englobam uma faixa grande de energia. As diferenças dos tipos de ligação proporcionam uma maneira simples de diferenciar os materiais alvo, auxiliando na busca pela rota sintética estrategicamente mais favorável em função da energia envolvida nos processos de formação e quebra de ligações na construção das superestruturas; a Figura 1.4.2 ilustra qualitativamente a relação, em ordem decrescente, entre os tipos de interação e a energia (Braga, 2003).

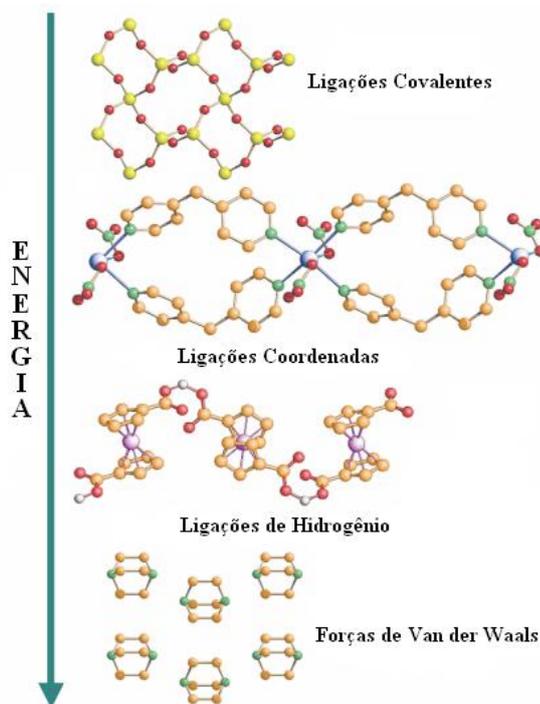


FIGURA 1.4.2: Relação, em ordem decrescente, entre tipos de interação e a energia envolvida (Adaptado de Braga, 2003).

Sendo as estruturas cristalinas mediadas por interações intermoleculares, a maneira mais fácil de obter informações confiáveis sobre as mesmas é por meio da cristalografia por difração de raio X.

Claramente a motivação por detrás de um projeto em engenharia de cristais pode ser estética ou alimentada pela curiosidade científica, porém o fator utilidade aliado a questão econômica é o que impera. A engenharia de cristais é uma disciplina global, praticada por cientistas com interesses dos mais diversos, mas todos compartilhando a mesma ideia de “fazer cristais com um propósito”. Contudo, a “magia” da cristalização permanece um desafio. Não existe uma fórmula ou receita para prever a forma ou o tamanho, muito menos o grupo espacial dos cristais que eventualmente se formam a partir de uma solução, por exemplo. Nem é possível prever se os cristais vão ser termodinamicamente estáveis ou metaestáveis, ou até mesmo se vão sofrer mudanças de fase com a variação de pressão e temperatura (Braga, 2003).

De momento é quase que impossível prever se um processo de cristalização irá produzir um pó policristalino, monocristais, material amorfo ou todos estes juntos. O material pode ser sólido, contudo nem todo sólido obedece a Lei de Bragg. Na verdade, muitos dos materiais são desordenados ou amorfos e suas caracterizações e avaliações são um desafio aberto.

A engenharia de cristais requer reprodutibilidade, não há dúvidas de que os cristais podem ser manipulados a nível molecular, mas para um cristal “existir” e possuir uma utilidade ele precisa crescer de tamanho e, mesmo o menor fragmento (visível somente em um microscópio), requer um auto arranjo de bilhões de moléculas. Este é o fascínio que nunca termina (Braga, 2003).

A pesquisa em engenharia de cristais com ênfase na produção de cocristais vem ganhando destaque mundialmente, em decorrência das entidades geradas a partir da cocrystalização possuírem um alto valor financeiro agregado, uma vez, que são alvos da indústria farmacêutica por serem consideradas estruturas totalmente novas e por demonstrar a potencialidade de resolver problemas de solubilidade, aglomeração e biodisponibilidade de eventuais APIs que apresentem tais dificuldades (Vishweshwar *et al.*, 2006).

A produção de cocristais está fundamentalmente ligada à difração de raio X, uma vez que ao se trabalhar com estruturas cristalinas complexas, tal técnica se mostra a mais eficiente, fornecendo uma elucidação estrutural inequívoca e proporcionando a visualização em três dimensões, sendo possível também, identificar as forças intermoleculares que imperam no arranjo cristalino. Desta forma, a difração de raio X torna-se uma ferramenta decisiva para o real entendimento de muitos processos tanto biológicos quanto físicos e químicos.

Finalmente, todos esses tópicos, que demonstram a enorme relevância da engenharia de cristais no cenário científico, estão muito bem ilustrados nos já mencionados três volumes de *“Frontiers in Crystal Engineering”*.

1.5. Os Compostos Estudados

Os compostos estudados neste trabalho são indóis 1,3-substituídos (Figura 1.5.1). Estes compostos foram sintetizados supondo que devido a sua similaridade estrutural com compostos biologicamente ativos eles também poderão apresentar atividades biológicas interessantes.

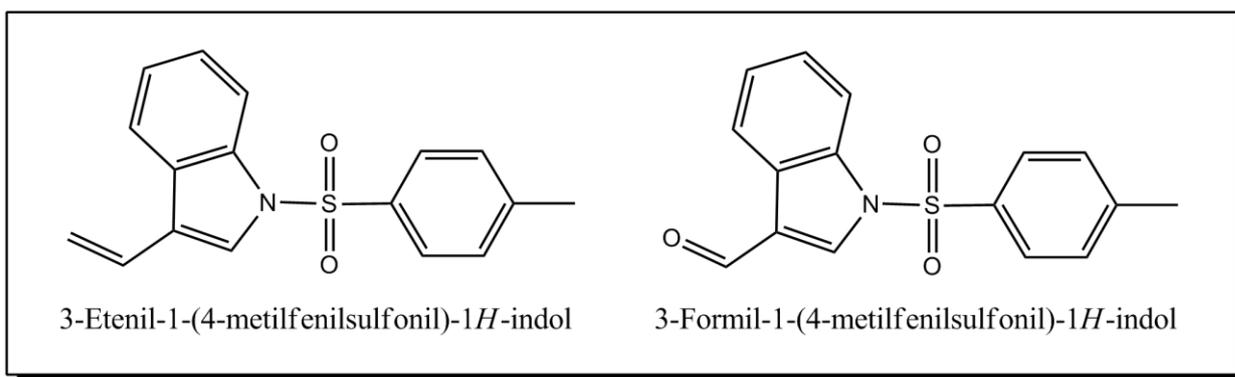


FIGURA 1.5.1: Compostos indólicos 1,3-substituídos estudados, compostos 1 e 2, respectivamente.

1.5.1. Triptofano

O ácido 2-amino-3-indolilpropanóico, também conhecido como triptofano, Trp ou W, é um dos 22 aminoácidos codificados pelo código genético (códon *UGG*) sendo, desta forma, um dos componentes das proteínas dos seres vivos. Sendo que todas as proteínas naturais contém somente os L-isômeros dos aminoácidos, com muito raras exceções, uma restrição imposta pela especificidade da biossíntese (Caracelli e Zukerman-Schpector, 2009).

O triptofano é um aminoácido aromático (Figura 1.5.1.1), contendo um anel indólico ligado a um grupo metilênico tendo suas origens na via do chiquimato por meio do ácido antranílico. Ele age como um precursor de uma ampla gama de alcaloides, e também há experimentos mostrando que alguns rearranjos podem converter o sistema do anel indólico em um anel quinolínic, desta forma, a capacidade deste aminoácido em atuar como precursor na biossíntese de alcaloides é aumentada (Dewick, 2009).

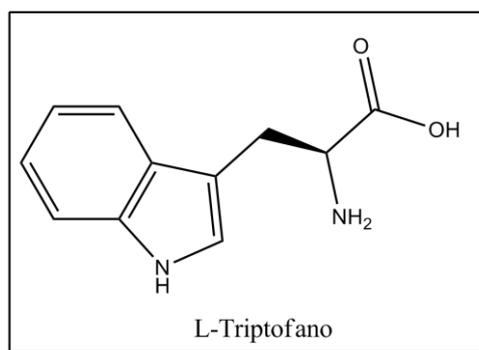


FIGURA 1.5.1.1: L-triptofano.

A cadeia lateral incomum do triptofano (o anel indólico) é também o núcleo do importante neurotransmissor serotonina, o qual é biossintetizado a partir deste aminoácido. Além disso, esta porção aromática atua como marcador ultravioleta para a detecção do mesmo, tanto na forma livre como quando incorporado em proteínas e enzimas, a partir da espectroscopia por radiação ultravioleta. O triptofano representa cerca de 1% dos aminoácidos nas proteínas do organismo humano, sendo o mais raro na sequência primária das mesmas (Dewick, 2009).

É um constituinte essencial na dieta dos seres humanos e como é um precursor da serotonina ele tem sido utilizado no tratamento da depressão. O processo da depressão vem sendo atribuído em nível bioquímico, a distúrbios na neurotransmissão de monoaminas no cérebro. Essas ideias sugerem que a patogênese da depressão envolve a deficiência de serotonina (5-HT) e/ou noradrenalina na fenda sináptica (Rang *et al.*, 2002). Além disso, o triptofano é um dos responsáveis pela produção dos linfócitos T, os quais são responsáveis por combater diversos tipos de patologias (Röhrig *et al.*, 2010).

1.5.2. Indolamina 2,3-deoxigenase – IDO

Muitos tumores desenvolvem a capacidade de ativamente suprimir uma resposta autoimune potencialmente efetiva do organismo. Um crescente corpo de evidências implica o envolvimento da enzima indolamina 2,3-deoxigenase (IDO, EC 1.13.11.52) neste processo auto tolerante de certas patologias (Muller *et al.*, 2005; Röhrig *et al.*, 2010).

A IDO catalisa o passo inicial e limitante da velocidade no catabolismo do triptofano, ao longo da via da quinurenina, clivando o anel pirrólico e incorporando uma molécula de oxigênio (Sugimoto, *et al.*, 2006). Por esgotar o Trp localmente, a IDO bloqueia a proliferação de linfócitos T (as quais são as células de defesa do organismo). Desta forma, a constatação de que muitos tumores humanos apresentam quantidades elevadas da IDO é um fator que leva a um mau prognóstico para a cura de vários cânceros (Munn e Mellor, 2007; Röhrig *et al.*, 2010).

Em geral, os derivados do triptofano são utilizados como inibidores da indolamina 2,3-deoxigenase por melhor se encaixarem no sítio ativo da enzima. Ou seja, os compostos utilizados para inibir a ação da IDO são agonistas do próprio

triptofano. Vários compostos já foram testados e estão muito bem descritos no trabalho de Röhrig *et al.* (2010).

1.5.3. Sulfonamidas

Sulfonamidas são as amidas de ácidos sulfônicos, de fórmula geral $RS(=O)_2NR'_2$. Na farmacologia as sulfonamidas constituem um grupo de antibióticos sintéticos usados no tratamento de doenças infecciosas provenientes de micro-organismos (Rang *et al.*, 2002).

As sulfonamidas são um dos grupos de antibióticos mais utilizados, em razão do baixo custo e da relativa eficácia em algumas doenças bacterianas comuns. São análogos estruturais do ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e apresentam ação bacteriostática. Possuem espectro de ação contra bactérias tanto gram-positivas quanto negativas e até frente a alguns protozoários. Dentre os exemplos de sulfonamidas destacam-se o sulfametoxazol, sulfametopirazina, sulfadimidina e a sulfadiazina (Rang *et al.*, 2002).

Os micro-organismos sensíveis exigem a presença de PABA extracelular para a síntese do ácido fólico. As sulfonamidas podem entrar no lugar do PABA (uma vez que são agonistas do mesmo), competindo pela enzima *diidropteroato sintetase* e formando análogos não funcionais do ácido fólico. Em consequência, não ocorre o crescimento dos microorganismos (Rang *et al.*, 2002).

A ideia de sintetizar sulfonamidas contendo o anel indólico em suas estruturas pode ser muito interessante, uma vez que tais moléculas podem apresentar várias atividades biológicas, sendo agonistas de vários compostos. Unindo assim, as características presentes tanto no triptofano quanto nas sulfonamidas.

1.6. Estudos Computacionais

Os principais objetivos da química computacional são: calcular energias, elucidar caminhos de reação, além de prever estruturas e arranjos cristalinos (Stefani *et al.*, 2012).

Pode-se afirmar ainda que um dos objetivos da química computacional é encontrar soluções para a equação de Schrödinger a fim de se obter informações precisas em relação a sistemas físicos microscópicos como moléculas e átomos. Todavia, como as soluções exatas não são possíveis para sistemas maiores que os átomos hidrogenóides são utilizados métodos de aproximação, dentre eles destaca-se a metodologia Hartree-Fock (HF).

O método HF fornece uma aproximação muito boa para sistemas multieletrônicos, além de servir como um ponto de partida para a inserção de outras aproximações, fato que ocorre nos métodos *ab initio* e semi empíricos (Morgon e Coutinho, 2007).

Otimizar uma estrutura significa tentar obtê-la no seu respectivo mínimo de energia. Dois tipos de otimizações diferentes são utilizados com mais frequência: os métodos *ab initio*, ou seja, aqueles que empregam apenas a mecânica quântica e os métodos semi-empíricos, os quais fazem uso de dados experimentais em conjunto com a mecânica quântica (Madureira, 2010).

A princípio, os cálculos semi-empíricos são comumente empregados para moléculas com grande número de átomos, enquanto os método *ab initio* e o de densidade funcional são utilizados para moléculas com um número menor de átomos (Morgon e Coutinho, 2007). Entretanto, como os cálculos não podem cruzar ou penetrar as barreiras de energia potencial, a estrutura otimizada encontrada pode representar um mínimo de energia local e não um mínimo de energia global, desta forma, é recomendável se utilizar vários métodos e bases na otimização de uma estrutura (Madureira, 2010).

Outra metodologia bastante empregada para resolver a equação de Schrödinger é a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – do inglês *Density Functional Theory*), neste caso utiliza-se um operador diferente, que utiliza densidade eletrônica ao invés da função de onda. Não é considerado um método puramente *ab initio*, pois ele utiliza funcionais desenvolvidos a partir de dados empíricos, um exemplo é o funcional híbrido B3LYP. Contudo, também não pode ser considerado um método semi empírico, já que os dados experimentais são utilizados de maneira muito restrita (Hohenberg e Kohn, 1964; Kohn e Sham, 1965; Pople *et al.*, 1972; Pople e Harihara, 1973; Lee *et al.*, 1988; Becke, 1993).

2. Objetivos

Os estudos apresentados nesta dissertação se inserem nas linhas de pesquisa tradicionais do Laboratório de Cristalografia, Estereodinâmica e Modelagem Molecular (LaCrEMM) do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos e, tem por objetivos o aprendizado da Cristalografia Estrutural como a ciência que permite determinar estruturas tridimensionais e então sua aplicação na determinação das estruturas cristalinas e moleculares de dois compostos indólicos 1,3-substituídos. Em seguida analisar e determinar as interações intermoleculares que influenciam no empacotamento cristalino, avaliando a influência das mesmas na conformação das estruturas e neste caso também uma análise das conformações das moléculas independentes presentes na unidade assimétrica.

3. Procedimento Experimental

3.1. Determinação das Estruturas Cristalográficas

Os compostos estudados formam parte de um projeto de síntese de compostos bioativos desenvolvido pelo Prof. Hélio A. Stefani do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

As intensidades dos feixes difratados foram medidas no difratômetro Agilent SuperNova, usando-se a técnica de varredura $\theta - 2\theta$ com radiação $K\alpha$ de cobre ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) monocromatizada por cristal de grafite.

As estruturas dos compostos foram resolvidas por Métodos Diretos (SIR92, Altomare *et al.*, 1993) e refinadas por mínimos quadrados com matriz completa de F^2 (SHELXL97, Sheldrick, 1997), os desenhos das moléculas foram realizados com ORTEP3 (Farrugia, 1997). Sendo que todos eles formam parte do sistema WinGX (Farrugia, 1999). Utilizou-se também o programa DIAMOND (Pennington, 1999) para a confecção das figuras dos arranjos supramoleculares.

Os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas e refinados ligados aos seus respectivos átomos de carbono, com um fator de deslocamento atômico igual a 1,2 vezes (1,5 para H's metílicos) em relação ao fator de deslocamento atômico equivalente do átomo a que estão ligados.

3.2. Estudos Computacionais

As estruturas foram otimizadas pelo método DFT, usando o funcional híbrido B3LYP e o conjunto de bases STO-3G** inclusos no sistema PC GAMESS e o programa MacMolPlot como visualizador das estruturas (Becke, 1993; Hehre *et al.*, 1969; Hehre *et al.*, 1970; Collins *et al.*, 1976; Bode e Gordon, 1998).

O algoritmo da otimização está baseado na Aproximação Quadrática (QA – do inglês *Quadratic Approximation*) com o gradiente limiar igual a 10^{-5} a.u. (Jensen, 1995). Os cálculos da matriz hessiana mostraram que tanto a estruturas de mínimo quanto a do estado de transição foram alcançadas, pois não encontrou-se

frequência imaginária para a primeira e, apenas uma frequência imaginária para a segunda.

Para o cálculo da Coordenada Intrínseca de Reação (IRC – do inglês *Intrinsic Reaction Coordinate*) utilizou-se o método de segunda ordem de Gonzalez-Schlegel (Gonzalez e Schlegel, 1991) com gradiente limiar igual a 10^{-5} a.u. e o passo entre os pontos no caminho de reação igual a 0,2 a.u.

Foram calculados os pares de orbitais doadores-aceptores de acordo com a análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO – do inglês *Natural Bond Orbital*), sendo que a energia de suas interações foi obtida pelo termo de segunda ordem de acordo com a teoria de perturbação (Foster e Weinhold, 1980; Reed e Weinhold, 1983; Reed e Weinhold, 1985; Reed, 1988).

4. Resultados e Discussão

4.1. Determinação das Estruturas Cristalográficas

4.1.1. 3-Etenil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1*H*-indol (composto 1)

O esquema do composto 1 está apresentado na Figura 4.1.1.1 e os seus respectivos dados cristalográficos e de refinamento estão apresentados na Tabela 4.1.1.1.

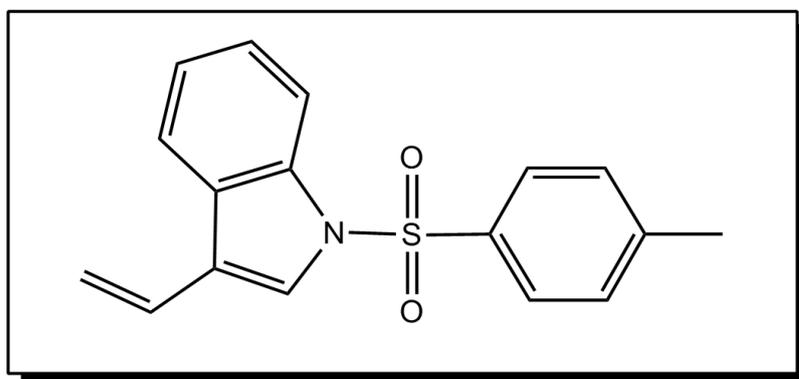


FIGURA 4.1.1.1: Esquema do composto 1.

TABELA 4.1.1.1: Dados cristalográficos e de refinamento do composto 1.

Fórmula Empírica	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S
Peso Fórmula	297,37
Temperatura	100(2) K
Radiação	Cu K α (1,54184 Å)
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
Cela Unitária	a = 9,8809 (4) Å b = 10,0167(3) Å c = 15,5280(5) Å α = 83,687(3) ^o β = 77,864(3) ^o γ = 88,769(3) ^o
Volume	1493,41(9) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,323 Mg·m ⁻³
Coeficiente de Absorção	1,95 mm ⁻¹
F(000)	624
Tamanho do Cristal	0,35 x 0,30 x 0,25 mm
Intervalo θ de Coleta	2,90 – 76,00 ^o
Reflexões Coletadas / Únicas	11566 / 6103 / [R(int) = 0,019]
Max. e min. Fatores de Trans.	0,641 e 0,548
Método de Refinamento	Mínimos quadrados com matriz completa com F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	6103 / 0 / 381
GOF (S)	1,02
Índices Finais (R) [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,069, wR2 = 0,179
Índices Finais (todos os dados)	R1 = 0,074, wR2 = 0,184
Max. e min. Densidade Final	0,940 e -0,460 e.Å ⁻³

A Figura 4.1.1.2 ilustra a projeção do composto com a numeração utilizada.

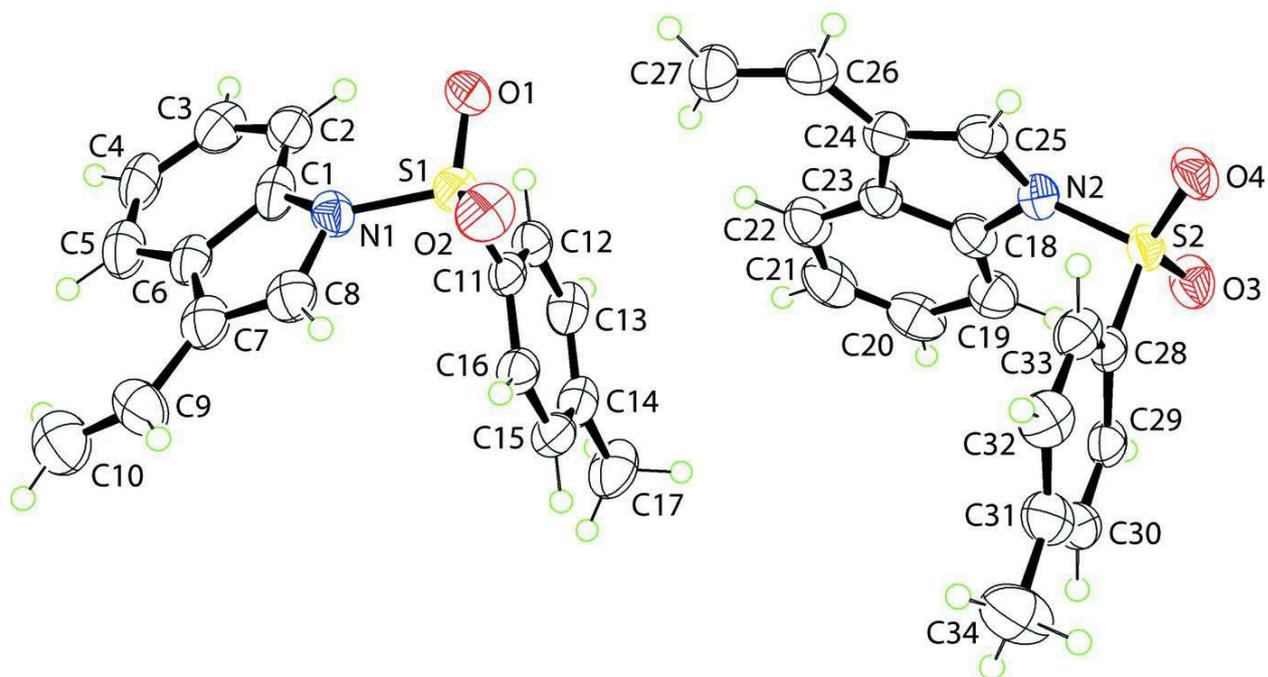


FIGURA 4.1.1.2: Estrutura das duas moléculas independentes do composto **1**, mostrando elipsóides de 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio em uma escala arbitrária.

Na Figura 4.1.1.2 observa-se que existem duas moléculas na unidade assimétrica do cristal, ou seja, $Z' > 1$ ($Z' = 2$). Z é o parâmetro utilizado para indicar o número de moléculas na cela unitária do cristal e Z' é definido como o número de unidades de fórmula mínima, dividido pelo número de posições independentes gerais na unidade assimétrica (Steed, 2003).

A complexidade da unidade assimétrica deriva do fato de que as moléculas, no interior das mesmas, estejam livres para se associar nas três dimensões do espaço (Steed, 2003).

Em 2006, cerca de 8,8% das estruturas depositadas no Cambridge Structural Database (Allen, 2002) apresentavam $Z' > 1$, com valores que variavam de 1 1/12 (um e um doze avos) até 32. Ao passo que os números pares de Z' estavam em maior número que os valores ímpares (Steed *et al.*, 2006).

Certas classes de compostos, principalmente moléculas quirais, tais como nucleotídeos, nucleosídeos, esteroides e outros produtos naturais apresentam uma maior tendência em formar cristais com alto Z' . A formação desses tipos de estruturas é atribuída, principalmente, à presença de interações intermoleculares fortes, do tipo $O-H \cdots O$, por exemplo (Steed *et al.*, 2006).

A ocorrência de $Z' > 1$ pode ser considerada como um caso especial de cocrystalização em que os componentes podem ser muito similares ou idênticos.

Desta maneira, as pesquisas sobre estruturas que apresentam valor de $Z' > 1$ estão intimamente relacionadas com cocristais, hidratos e solvatos, por exemplo (Clegg e Nichol, 2006).

O processo de nucleação também pode ser uma boa fonte de informação sobre estruturas que apresentam alto Z' , uma vez que há certos postulados que sugerem que os mesmos são “reliquias fósseis” do cristal com núcleo de crescimento mais rápido, ou seja, gerados a partir de um polimorfo metaestável (Steed, 2003).

A sobreposição das duas moléculas do composto 1 pode ser vista na Figura 4.1.1.3, na qual, constata-se que as duas moléculas na unidade assimétrica são muito similares. Outrossim, as distâncias e ângulos de ligação estão apresentados na Tabela 4.1.1.2.

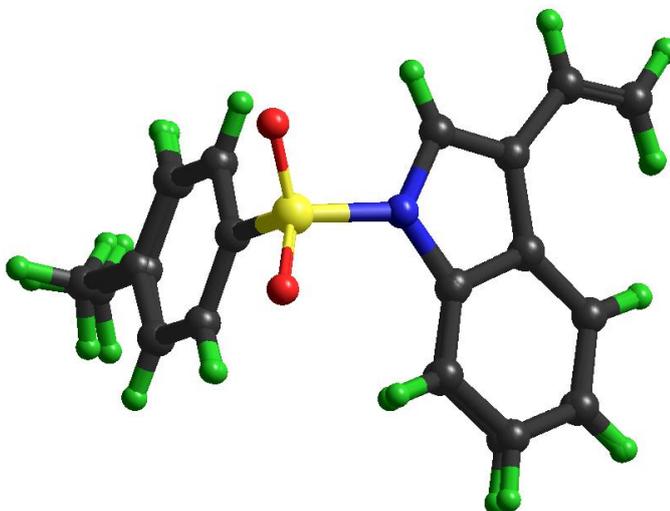


FIGURA 4.1.1.3: Sobreposição das moléculas do composto 1 alinhadas pelos átomos N1–S1–C_{Ph} coincidindo.

TABELA 4.1.1.2: Distâncias e ângulos [\AA , $^\circ$] interatômicos.

S(1)-O(1)	1,418(2)	C(11)-C(12)	1,392(4)
S(1)-O(2)	1,424(2)	C(12)-C(13)	1,382(4)
S(1)-N(1)	1,664(2)	C(13)-C(14)	1,384(5)
S(1)-C(11)	1,748(3)	C(14)-C(15)	1,406(5)
S(2)-O(3)	1,421(2)	C(14)-C(17)	1,505(4)
S(2)-O(4)	1,425(2)	C(15)-C(16)	1,381(4)
S(2)-N(2)	1,661(2)	C(18)-C(19)	1,364(5)
S(2)-C(28)	1,745(3)	C(18)-C(23)	1,412(4)
N(1)-C(1)	1,391(4)	C(19)-C(20)	1,426(5)
N(1)-C(8)	1,413(4)	C(20)-C(21)	1,360(6)
N(2)-C(18)	1,398(4)	C(21)-C(22)	1,392(5)
N(2)-C(25)	1,431(4)	C(22)-C(23)	1,389(4)
C(1)-C(2)	1,351(5)	C(23)-C(24)	1,473(4)
C(1)-C(6)	1,464(4)	C(24)-C(25)	1,341(4)
C(2)-C(3)	1,403(5)	C(24)-C(26)	1,451(4)
C(3)-C(4)	1,363(5)	C(26)-C(27)	1,331(5)
C(4)-C(5)	1,388(6)	C(28)-C(29)	1,388(4)
C(5)-C(6)	1,401(4)	C(28)-C(33)	1,390(4)
C(6)-C(7)	1,431(5)	C(29)-C(30)	1,383(5)
C(7)-C(8)	1,339(5)	C(30)-C(31)	1,392(5)
C(7)-C(9)	1,490(5)	C(31)-C(32)	1,398(5)
C(9)-C(10)	1,304(6)	C(31)-C(34)	1,499(5)
C(11)-C(16)	1,390(4)	C(32)-C(33)	1,384(5)
O(1)-S(1)-O(2)	119,94(14)	O(3)-S(2)-C(28)	109,69(14)
O(1)-S(1)-N(1)	106,60(13)	O(4)-S(2)-C(28)	109,70(14)
O(2)-S(1)-N(1)	106,14(14)	N(2)-S(2)-C(28)	103,42(12)
O(1)-S(1)-C(11)	110,00(14)	C(1)-N(1)-C(8)	110,5(3)
O(2)-S(1)-C(11)	109,24(14)	C(1)-N(1)-S(1)	125,2(2)
N(1)-S(1)-C(11)	103,58(12)	C(8)-N(1)-S(1)	118,9(2)
O(3)-S(2)-O(4)	120,11(13)	C(18)-N(2)-C(25)	107,6(2)
O(3)-S(2)-N(2)	107,90(14)	C(18)-N(2)-S(2)	125,8(2)
O(4)-S(2)-N(2)	104,62(13)	C(25)-N(2)-S(2)	120,4(2)
C(2)-C(1)-N(1)	131,0(3)	C(19)-C(18)-N(2)	128,6(3)
C(2)-C(1)-C(6)	124,3(3)	C(19)-C(18)-C(23)	123,3(3)
N(1)-C(1)-C(6)	104,7(3)	N(2)-C(18)-C(23)	108,0(3)
C(1)-C(2)-C(3)	117,4(3)	C(18)-C(19)-C(20)	116,2(3)
C(4)-C(3)-C(2)	120,4(4)	C(21)-C(20)-C(19)	121,2(3)

C(3)-C(4)-C(5)	122,6(3)	C(20)-C(21)-C(22)	121,9(3)
C(4)-C(5)-C(6)	120,0(3)	C(23)-C(22)-C(21)	118,4(3)
C(5)-C(6)-C(7)	138,2(3)	C(22)-C(23)-C(18)	119,0(3)
C(5)-C(6)-C(1)	115,0(3)	C(22)-C(23)-C(24)	134,2(3)
C(7)-C(6)-C(1)	106,8(3)	C(18)-C(23)-C(24)	106,8(2)
C(8)-C(7)-C(6)	109,5(3)	C(25)-C(24)-C(26)	122,2(3)
C(8)-C(7)-C(9)	120,7(3)	C(25)-C(24)-C(23)	107,5(3)
C(6)-C(7)-C(9)	129,8(3)	C(26)-C(24)-C(23)	130,3(3)
C(7)-C(8)-N(1)	108,4(3)	C(24)-C(25)-N(2)	110,0(3)
C(10)-C(9)-C(7)	125,3(4)	C(27)-C(26)-C(24)	127,1(3)
C(16)-C(11)-C(12)	121,9(3)	C(29)-C(28)-C(33)	121,6(3)
C(16)-C(11)-S(1)	118,9(2)	C(29)-C(28)-S(2)	119,6(2)
C(12)-C(11)-S(1)	119,1(2)	C(33)-C(28)-S(2)	118,8(2)
C(13)-C(12)-C(11)	118,4(3)	C(30)-C(29)-C(28)	118,7(3)
C(12)-C(13)-C(14)	121,1(3)	C(29)-C(30)-C(31)	121,3(3)
C(13)-C(14)-C(15)	119,4(3)	C(30)-C(31)-C(32)	118,5(3)
C(13)-C(14)-C(17)	120,8(3)	C(30)-C(31)-C(34)	121,0(3)
C(15)-C(14)-C(17)	119,8(3)	C(32)-C(31)-C(34)	120,4(4)
C(16)-C(15)-C(14)	120,4(3)	C(33)-C(32)-C(31)	121,2(3)
C(15)-C(16)-C(11)	118,7(3)	C(32)-C(33)-C(28)	118,6(3)

Como já mencionado, a formação de estruturas com $Z' > 1$, deve-se, principalmente, à presença de interações intermoleculares fortes (Steed *et al.*, 2006), contudo, não é observado nenhuma interação deste tipo no arranjo supramolecular do composto 1, mas sim 7 ligações de hidrogênio do tipo *não clássicas*. Porém, há trabalhos que sugerem que as interações do tipo C-H...O são indispensáveis na formação e estabilização de estruturas com $Z' > 1$ (Desiraju, 2006)

No cristal, as moléculas estão ligadas por uma rede contendo várias interações que compreendem 3 ligações de hidrogênio do tipo C-H...O e 4 interações C-H... π , cujos parâmetros podem ser vistos na Tabela 4.1.1.3.

TABELA 4.1.1.3: Parâmetros geométricos das interações C-H \cdots O e C-H \cdots π

D-H \cdots A	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A ($^{\circ}$)
C(8)-H(8) \cdots O(2) ⁱ	0,95	2,50	3,433(4)	166
C(20)-H(20) \cdots O(2) ⁱⁱ	0,95	2,52	3,373(5)	149
C(25)-H(25) \cdots O(4) ⁱⁱⁱ	0,95	2,48	3,406(4)	166
C(30)-H(30) \cdots Cg(1) ^{iv}	0,95	2,77	3,617(4)	149
C(34)-H(34C) \cdots Cg(2) ^v	0,98	2,95	3,525(4)	119
C(12)-H(12) \cdots Cg(3) ^v	0,95	2,87	3,739(3)	153
C(15)-H(15) \cdots Cg(3) ^v	0,95	2,86	3,638(3)	140

Operações de simetria: i=-x+1,-y,-z+1; ii=x,y+1,z; iii=-x+2,-y+,-z;
iv=-x+1,-y+1,-z+1; v=x-1,y,z

Cg(1)= C1---C6; Cg(2)=N2---C25; Cg(3)=C18---C23

Estas interações estão evidenciadas nas Figuras 4.1.1.4 e 4.1.1.5.

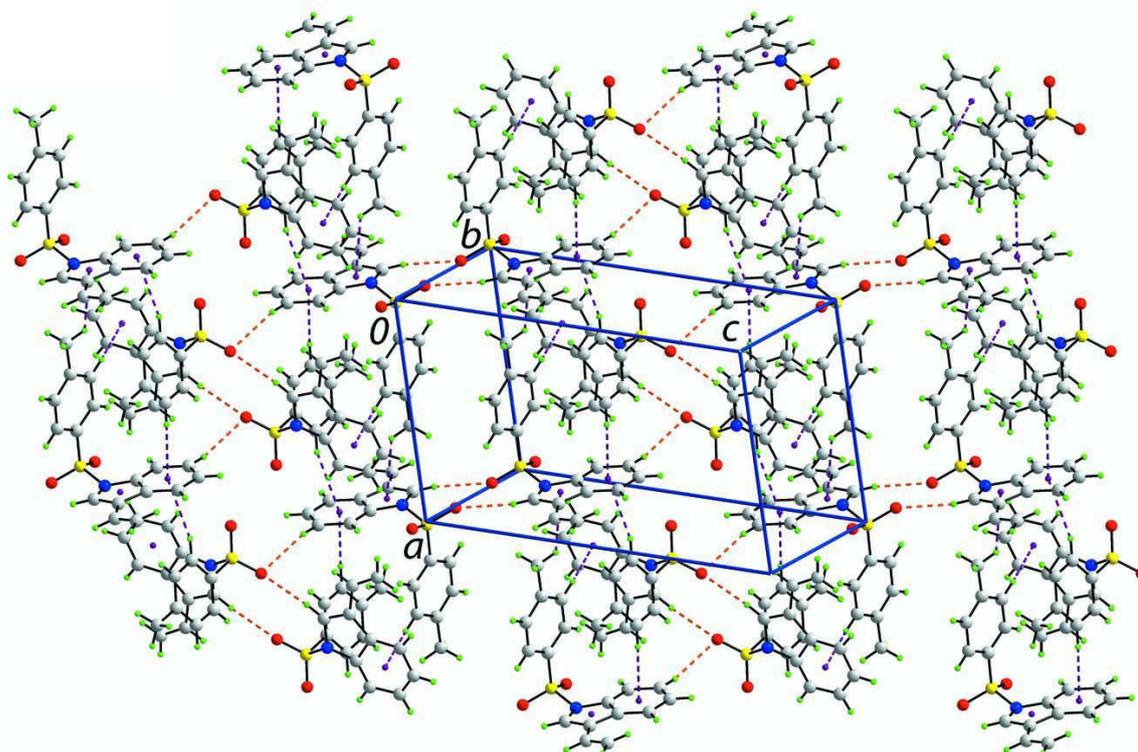


FIGURA 4.1.1.4: Projeção do arranjo supramolecular. As interações C-H \cdots O e C-H \cdots π são mostradas por linhas tracejadas nas cores laranja e violeta, respectivamente.

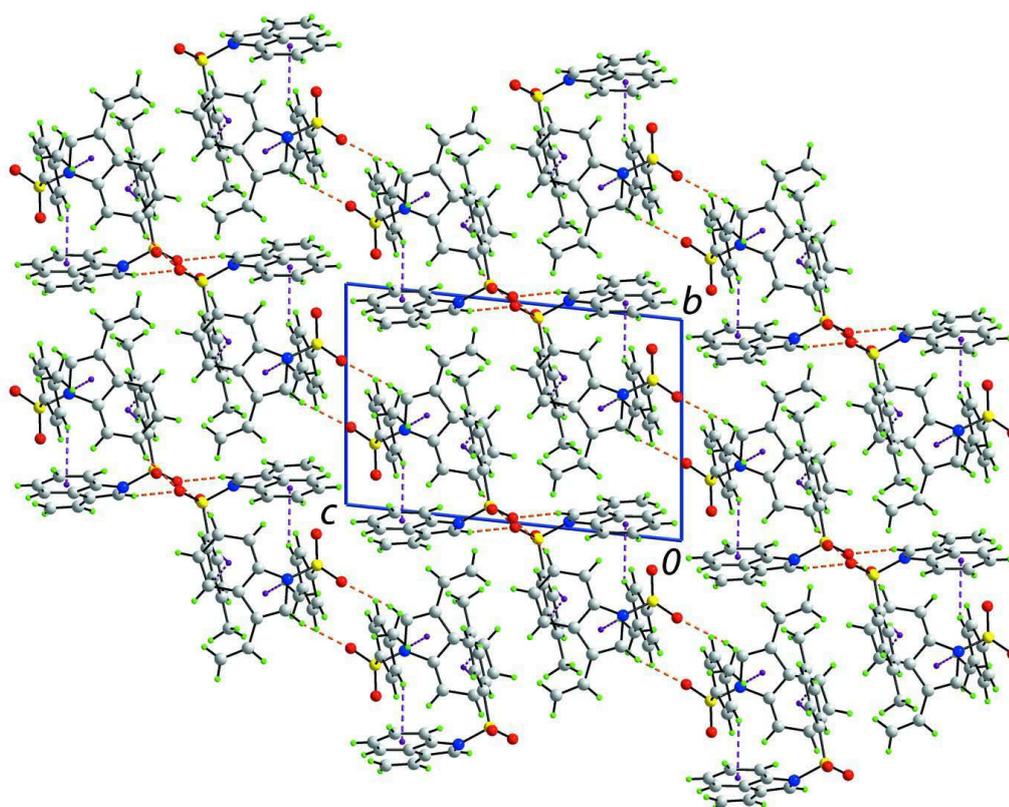


FIGURA 4.1.1.5: Projeção ao longo do eixo a, em que as interações C–H \cdots O e C–H \cdots π são mostradas por linhas tracejadas nas cores laranja e violeta, respectivamente.

Na Tabela 4.1.1.4 estão as coordenadas fracionárias dos átomos não-H, na Tabela 4.1.1.5 os parâmetros de deslocamento atômico anisotrópico, na Tabela 4.1.1.6 as coordenadas fracionárias dos átomos de hidrogênio e na Tabela 4.1.1.7 os ângulos de torção. Todos estes dados do composto 1 já foram publicados (Zukerman-Schpector *et al.*, 2012), sendo que uma cópia do artigo encontra-se nos anexos.

TABELA 4.1.1.4: Coordenadas atômicas dos átomos não-H ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Átomo	x	y	z	U (eq)
S(1)	7140(1)	613(1)	5716(1)	38(1)
S(2)	8981(1)	7115(1)	864(1)	36(1)
O(1)	8589(2)	488(2)	5650(1)	47(1)
O(2)	6524(3)	203(2)	5037(1)	54(1)
O(3)	9112(2)	8520(2)	888(2)	48(1)
O(4)	9752(2)	6483(2)	137(1)	48(1)
N(1)	6393(3)	-306(2)	6647(2)	38(1)

N(2)	9472(3)	6333(3)	1748(2)	40(1)
C(1)	6788(4)	-325(3)	7457(2)	45(1)
C(2)	7995(4)	15(3)	7654(2)	49(1)
C(3)	8076(4)	-119(4)	8550(2)	55(1)
C(4)	6984(4)	-617(3)	9187(2)	54(1)
C(5)	5724(4)	-930(3)	8997(2)	56(1)
C(6)	5557(4)	-792(3)	8118(2)	42(1)
C(7)	4485(4)	-954(3)	7646(2)	48(1)
C(8)	4978(4)	-643(3)	6777(2)	46(1)
C(9)	3022(4)	-1397(3)	7985(3)	59(1)
C(10)	2413(5)	-1609(4)	8818(3)	69(1)
C(11)	6616(3)	2251(3)	5910(2)	35(1)
C(12)	7527(3)	3103(3)	6159(2)	41(1)
C(13)	7080(4)	4379(3)	6340(2)	47(1)
C(14)	5751(4)	4798(3)	6294(2)	47(1)
C(15)	4850(3)	3920(3)	6042(2)	47(1)
C(16)	5281(3)	2648(3)	5847(2)	41(1)
C(17)	5264(5)	6181(3)	6508(3)	65(1)
C(18)	9102(3)	6694(3)	2611(2)	42(1)
C(19)	8755(3)	7930(3)	2880(2)	49(1)
C(20)	8481(4)	8009(4)	3812(2)	56(1)
C(21)	8583(4)	6908(4)	4390(2)	58(1)
C(22)	8945(4)	5654(4)	4106(2)	51(1)
C(23)	9197(3)	5538(3)	3203(2)	37(1)
C(24)	9604(3)	4422(3)	2660(2)	43(1)
C(25)	9723(3)	4917(3)	1809(2)	41(1)
C(26)	9893(3)	3026(3)	2919(2)	49(1)
C(27)	9658(4)	2395(4)	3737(2)	63(1)
C(28)	7235(3)	6688(3)	1034(2)	35(1)
C(29)	6230(3)	7598(3)	1362(2)	41(1)
C(30)	4852(3)	7244(4)	1484(2)	48(1)
C(31)	4465(4)	5999(4)	1294(2)	53(1)
C(32)	5503(4)	5089(4)	993(2)	51(1)
C(33)	6889(3)	5426(3)	854(2)	43(1)
C(34)	2970(4)	5637(6)	1404(3)	74(1)

TABELA 4.1.1.5: Parâmetros de deslocamento atômico anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	48(1)	40(1)	25(1)	-8(1)	-4(1)	9(1)
S(2)	46(1)	32(1)	26(1)	-2(1)	1(1)	3(1)
O(1)	47(1)	50(1)	36(1)	-2(1)	5(1)	10(1)
O(2)	75(2)	58(1)	36(1)	-21(1)	-17(1)	12(1)
O(3)	62(1)	32(1)	45(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
O(4)	58(1)	45(1)	35(1)	-9(1)	9(1)	4(1)
N(1)	44(1)	33(1)	34(1)	-6(1)	1(1)	1(1)
N(2)	42(1)	45(1)	32(1)	0(1)	-5(1)	2(1)
C(1)	72(2)	31(1)	29(1)	-2(1)	-7(1)	4(1)
C(3)	67(2)	51(2)	51(2)	-5(2)	-20(2)	10(2)
C(4)	81(3)	50(2)	33(2)	6(1)	-18(2)	5(2)
C(5)	80(3)	45(2)	37(2)	2(1)	-2(2)	4(2)
C(6)	63(2)	28(1)	32(1)	-5(1)	-4(1)	9(1)
C(7)	63(2)	31(1)	49(2)	-7(1)	-6(2)	4(1)
C(8)	55(2)	33(1)	51(2)	-7(1)	-9(1)	1(1)
C(9)	55(2)	38(2)	77(3)	-13(2)	8(2)	-10(1)
C(10)	78(3)	54(2)	71(3)	-11(2)	-3(2)	-4(2)
C(11)	45(2)	36(1)	23(1)	-1(1)	-4(1)	6(1)
C(12)	46(2)	44(2)	31(1)	-1(1)	-5(1)	2(1)
C(13)	64(2)	37(2)	39(2)	-2(1)	-10(1)	-2(1)
C(14)	68(2)	36(2)	35(2)	-2(1)	-6(1)	9(1)
C(15)	49(2)	45(2)	42(2)	1(1)	-6(1)	12(1)
C(16)	46(2)	42(2)	34(1)	-1(1)	-8(1)	5(1)
C(17)	97(3)	38(2)	58(2)	-6(2)	-11(2)	16(2)
C(18)	38(2)	52(2)	36(1)	-8(1)	-4(1)	-2(1)
C(19)	47(2)	48(2)	51(2)	-7(1)	-8(1)	-2(1)
C(20)	50(2)	59(2)	59(2)	-29(2)	0(2)	-2(2)
C(21)	53(2)	87(3)	37(2)	-23(2)	-5(1)	-2(2)
C(22)	51(2)	64(2)	37(2)	-7(1)	-8(1)	0(2)
C(23)	30(1)	46(2)	34(1)	-5(1)	-7(1)	0(1)
C(24)	40(2)	47(2)	41(2)	-5(1)	-8(1)	2(1)
C(25)	38(2)	50(2)	37(2)	-14(1)	-6(1)	5(1)
C(26)	47(2)	44(2)	54(2)	-7(1)	-4(1)	8(1)
C(27)	75(3)	61(2)	47(2)	1(2)	-6(2)	11(2)
C(28)	45(2)	36(1)	23(1)	0(1)	-6(1)	5(1)
C(29)	54(2)	39(1)	26(1)	-1(1)	-4(1)	10(1)

C(30)	48(2)	62(2)	30(1)	-6(1)	-4(1)	14(2)
C(31)	48(2)	79(2)	32(2)	-8(2)	-11(1)	3(2)
C(32)	56(2)	56(2)	45(2)	-11(1)	-18(2)	-1(2)
C(33)	54(2)	42(2)	35(1)	-8(1)	-13(1)	7(1)
C(34)	50(2)	121(4)	57(2)	-28(2)	-13(2)	-3(2)

TABELA 4.1.1.6: Coordenadas atômicas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

Átomo	x	y	z	U (eq)
H(2)	8760	333	7202	59
H(3)	8898	140	8715	66
H(4)	7090	-756	9784	65
H(5)	4975	-1239	9463	67
H(8)	4464	-648	6325	56
H(9)	2490	-1537	7559	71
H(10A)	2909	-1481	9265	83
H(10B)	1474	-1891	8979	83
H(12)	8434	2813	6204	49
H(13)	7696	4979	6499	57
H(15)	3938	4204	6006	56
H(16)	4676	2054	5672	49
H(17A)	5739	6469	6951	98
H(17B)	4263	6161	6745	98
H(17C)	5473	6811	5969	98
H(19)	8698	8696	2470	58
H(20)	8223	8846	4033	67
H(21)	8402	6998	5007	70
H(22)	9018	4896	4519	61
H(25)	9943	4404	1318	50
H(26)	10293	2505	2455	59
H(27A)	9260	2868	4227	75
H(27B)	9890	1473	3831	75
H(29)	6483	8447	1498	49
H(30)	4156	7863	1703	57
H(32)	5253	4224	882	61
H(33)	7589	4807	640	51
H(34A)	2841	4677	1603	111
H(34B)	2686	5838	836	111
H(34C)	2404	6160	1845	111

TABELA 4.1.1.7: Ângulos de torção [°] .

O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	44,2(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0,4(5)
O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	173,1(2)	C(17)-C(14)-C(15)-C(16)	-179,8(3)
C(11)-S(1)-N(1)-C(1)	-71,9(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0,4(4)
O(1)-S(1)-N(1)-C(8)	-164,4(2)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0,4(4)
O(2)-S(1)-N(1)-C(8)	-35,4(2)	S(1)-C(11)-C(16)-C(15)	176,9(2)
C(11)-S(1)-N(1)-C(8)	79,6(2)	C(25)-N(2)-C(18)-C(19)	-179,2(3)
O(3)-S(2)-N(2)-C(18)	44,1(3)	S(2)-N(2)-C(18)-C(19)	-27,2(5)
O(4)-S(2)-N(2)-C(18)	173,1(2)	C(25)-N(2)-C(18)-C(23)	3,3(3)
C(28)-S(2)-N(2)-C(18)	-72,1(3)	S(2)-N(2)-C(18)-C(23)	155,4(2)
O(3)-S(2)-N(2)-C(25)	-167,1(2)	N(2)-C(18)-C(19)-C(20)	-177,3(3)
O(4)-S(2)-N(2)-C(25)	-38,1(3)	C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	-0,1(5)
C(28)-S(2)-N(2)-C(25)	76,7(2)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0,8(5)
C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	-174,9(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0,6(6)
S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	-21,4(5)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-0,4(5)
C(8)-N(1)-C(1)-C(6)	3,9(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(18)	1,1(5)
S(1)-N(1)-C(1)-C(6)	157,4(2)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	179,4(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179,9(3)	C(19)-C(18)-C(23)-C(22)	-0,8(5)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1,5(5)	N(2)-C(18)-C(23)-C(22)	176,8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2,1(5)	C(19)-C(18)-C(23)-C(24)	-179,5(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-4,3(5)	N(2)-C(18)-C(23)-C(24)	-1,9(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	2,8(5)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-178,7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-177,8(3)	C(18)-C(23)-C(24)-C(25)	-0,3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0,7(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(26)	-0,7(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-2,9(4)	C(18)-C(23)-C(24)-C(26)	177,7(3)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	178,2(3)	C(26)-C(24)-C(25)-N(2)	-175,9(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	176,1(3)	C(23)-C(24)-C(25)-N(2)	2,4(3)
N(1)-C(1)-C(6)-C(7)	-2,8(3)	C(18)-N(2)-C(25)-C(24)	-3,6(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	179,3(4)	S(2)-N(2)-C(25)-C(24)	-157,5(2)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	0,7(3)	C(25)-C(24)-C(26)-C(27)	-171,7(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(9)	-1,0(6)	C(23)-C(24)-C(26)-C(27)	10,5(6)
C(1)-C(6)-C(7)-C(9)	-179,6(3)	O(3)-S(2)-C(28)-C(29)	-14,6(3)
C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	1,7(3)	O(4)-S(2)-C(28)-C(29)	-148,5(2)
C(9)-C(7)-C(8)-N(1)	-178,0(3)	N(2)-S(2)-C(28)-C(29)	100,3(2)
C(1)-N(1)-C(8)-C(7)	-3,7(3)	O(3)-S(2)-C(28)-C(33)	166,8(2)
S(1)-N(1)-C(8)-C(7)	-159,0(2)	O(4)-S(2)-C(28)-C(33)	32,8(3)
C(8)-C(7)-C(9)-C(10)	-173,7(4)	N(2)-S(2)-C(28)-C(33)	-78,4(2)
C(6)-C(7)-C(9)-C(10)	6,6(6)	C(33)-C(28)-C(29)-C(30)	-1,9(4)

O(1)-S(1)-C(11)-C(16)	169,2(2)	S(2)-C(28)-C(29)-C(30)	179,5(2)
O(2)-S(1)-C(11)-C(16)	35,6(3)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	0,6(4)
N(1)-S(1)-C(11)-C(16)	-77,2(2)	C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	1,5(5)
O(1)-S(1)-C(11)-C(12)	-13,5(3)	C(29)-C(30)-C(31)-C(34)	-178,2(3)
O(2)-S(1)-C(11)-C(12)	-147,1(2)	C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-2,3(5)
N(1)-S(1)-C(11)-C(12)	100,1(2)	C(34)-C(31)-C(32)-C(33)	177,4(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0,5(4)	C(31)-C(32)-C(33)-C(28)	1,0(5)
S(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-177,8(2)	C(29)-C(28)-C(33)-C(32)	1,1(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1,3(4)	S(2)-C(28)-C(33)-C(32)	179,8(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-1,3(5)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0,4(5)
C(12)-C(13)-C(14)-C(17)	178,9(3)	C(17)-C(14)-C(15)-C(16)	-179,8(3)

4.1.2. 3-Formil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1H-indol (composto 2)

O esquema do composto 2 pode ser visto na Figura 4.1.2.1 e os seus respectivos dados cristalográficos e de refinamento estão apresentados na Tabela 4.1.2.1.

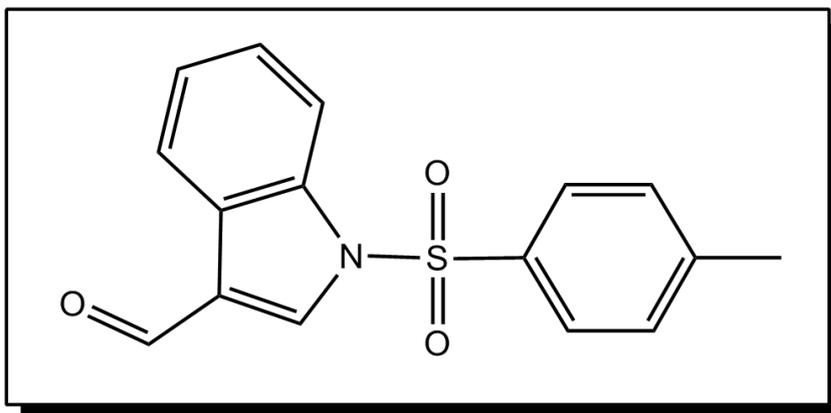


FIGURA 4.1.2.1: Estrutura do composto 2.

TABELA 4.1.2.1: Dados cristalográficos e de refinamento do composto 2.

Fórmula Empírica	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ S
Peso Fórmula	299,33
Temperatura	100(2) K
Radiação	Cu K α (1,54184 Å)
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	Pna2 ₁
Cela Unitária	a = 19,6152(4) Å b = 11,2736(4) Å c = 12,6334(3) Å
Volume	2973,67(13) Å ³
Z	8
Densidade (calculada)	1,423 Mg·m ⁻³
Coeficiente de Absorção	1,15 mm ⁻¹
F(000)	1248
Tamanho do Cristal	0,30 x 0,25 x 0,20 mm
Intervalo θ de Coleta	4,51 – 76,48°
Reflexões Coletadas / Únicas	11976 / 5053 / [R(int) = 0,026]
Max. e min. Fatores de Trans.	0,673 e 0,565
Método de Refinamento	Mínimos quadrados com matriz completa com F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	5053 / 1 / 381
GOF (S)	1,04
Índices Finais (R) [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,034, wR2 = 0,092
Índices Finais (todos os dados)	R1 = 0,036, wR2 = 0,094
Max. e min. Densidade Final	0,190 e -0,426 Å ³

A Figura 4.1.2.2 ilustra a projeção do composto com a numeração utilizada.

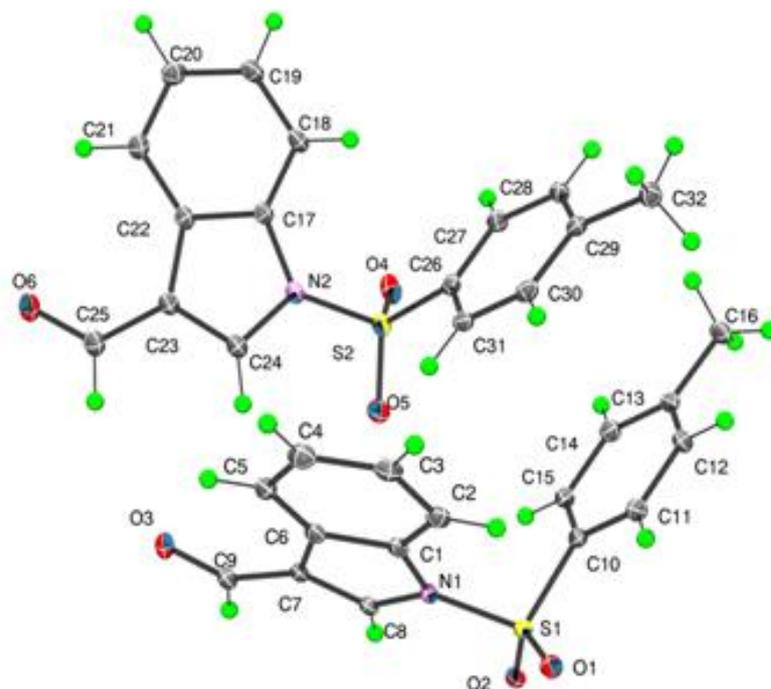


FIGURA 4.1.2.2: Estrutura molecular das duas moléculas independentes do composto 2, mostrando elipsóides de 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio em uma escala arbitrária.

Na Figura 4.1.2.2 pode-se constatar que o composto **2** também apresenta duas moléculas na unidade assimétrica, isto é um fato muito curioso, visto que uma pesquisa no Cambridge Structural Database realizada em agosto de 2012 mostrou 35252 estruturas com $Z' = 2$, enquanto que as estruturas com $Z' = 1$ eram 305096. Uma análise estatística bastante interessante pode ser encontrada no trabalho de Gavezotti de 2008.

A sobreposição das duas moléculas pode ser vista na Figura 4.1.2.3 e, as distâncias e ângulos de ligação estão apresentados na Tabela 4.1.2.2.

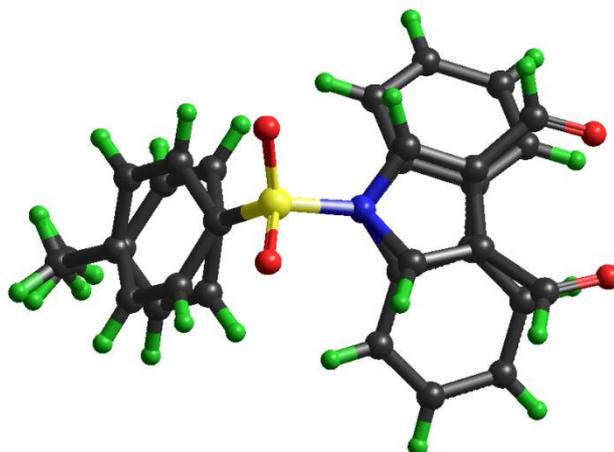


FIGURA 4.1.2.3: Sobreposição das moléculas do composto **2** alinhadas pelos átomos N1–S1–C_{Ph} coincidindo, ilustrando que existe uma rotação ao redor da ligação N-S.

Neste caso, diferentemente do composto **1** (que havia duas moléculas muito similares), no composto **2**, as moléculas na unidade assimétrica são diferentes, pois há uma rotação ao redor da ligação N-S, configurando as duas moléculas como rotâmeros.

TABELA 4.1.2.2: Distâncias e ângulos [Å, °] interatômicos.

S(1)-O(1)	1,4291(16)	C(10)-C(11)	1,384(3)
S(1)-O(2)	1,4293(17)	C(10)-C(15)	1,387(3)
S(1)-N(1)	1,6820(17)	C(11)-C(12)	1,383(3)
S(1)-C(10)	1,750(2)	C(30)-C(31)	1,389(3)
S(2)-O(4)	1,4240(17)	C(12)-C(13)	1,386(3)
S(2)-O(5)	1,4271(17)	C(13)-C(14)	1,397(3)
S(2)-N(2)	1,6823(19)	C(13)-C(16)	1,501(3)
S(2)-C(26)	1,746(2)	C(14)-C(15)	1,391(3)
O(3)-C(9)	1,221(3)	C(17)-C(18)	1,387(3)
O(6)-C(25)	1,226(3)	C(17)-C(22)	1,406(3)
N(1)-C(8)	1,379(3)	C(18)-C(19)	1,387(3)
N(1)-C(1)	1,405(3)	C(19)-C(20)	1,401(3)
N(2)-C(24)	1,390(3)	C(20)-C(21)	1,386(3)
N(2)-C(17)	1,407(3)	C(21)-C(22)	1,394(3)
C(1)-C(2)	1,393(3)	C(22)-C(23)	1,444(3)
C(1)-C(6)	1,405(3)	C(23)-C(24)	1,357(3)
C(2)-C(3)	1,389(3)	C(23)-C(25)	1,441(3)
C(3)-C(4)	1,404(3)	C(26)-C(27)	1,389(3)
C(4)-C(5)	1,379(3)	C(26)-C(31)	1,392(3)

C(5)-C(6)	1,396(3)	C(27)-C(28)	1,389(3)
C(6)-C(7)	1,451(3)	C(28)-C(29)	1,394(3)
C(7)-C(8)	1,364(3)	C(29)-C(30)	1,394(3)
C(7)-C(9)	1,444(3)	C(29)-C(32)	1,503(3)
O(1)-S(1)-O(2)	120,95(10)	C(4)-C(5)-C(6)	118,3(2)
O(1)-S(1)-N(1)	106,74(9)	C(5)-C(6)-C(1)	119,57(19)
O(2)-S(1)-N(1)	103,75(9)	C(5)-C(6)-C(7)	133,84(19)
O(1)-S(1)-C(10)	109,20(10)	C(1)-C(6)-C(7)	106,58(18)
O(2)-S(1)-C(10)	110,56(10)	C(8)-C(7)-C(9)	122,28(19)
N(1)-S(1)-C(10)	104,14(9)	C(8)-C(7)-C(6)	107,72(18)
O(4)-S(2)-O(5)	121,00(12)	C(9)-C(7)-C(6)	130,00(19)
O(4)-S(2)-N(2)	106,18(10)	C(7)-C(8)-N(1)	109,33(18)
O(5)-S(2)-N(2)	104,11(10)	O(5)-S(2)-C(26)	109,50(10)
O(4)-S(2)-C(26)	109,20(10)	N(2)-S(2)-C(26)	105,66(10)
C(8)-N(1)-C(1)	109,06(16)	C(12)-C(13)-C(16)	120,3(2)
C(8)-N(1)-S(1)	123,18(15)	C(14)-C(13)-C(16)	121,0(2)
C(1)-N(1)-S(1)	127,74(14)	C(15)-C(14)-C(13)	120,7(2)
C(24)-N(2)-C(17)	108,75(18)	C(23)-C(24)-N(2)	109,29(19)
C(24)-N(2)-S(2)	122,87(16)	O(6)-C(25)-C(23)	124,4(2)
C(17)-N(2)-S(2)	127,77(15)	C(27)-C(26)-C(31)	121,91(19)
C(2)-C(1)-C(6)	122,7(2)	C(27)-C(26)-S(2)	118,32(16)
C(2)-C(1)-N(1)	129,98(19)	C(31)-C(26)-S(2)	119,65(16)
C(6)-C(1)-N(1)	107,30(18)	C(28)-C(27)-C(26)	118,17(19)
C(3)-C(2)-C(1)	116,6(2)	C(27)-C(28)-C(29)	121,51(19)
C(2)-C(3)-C(4)	121,3(2)	C(18)-C(19)-C(20)	121,6(2)
C(5)-C(4)-C(3)	121,5(2)	C(21)-C(20)-C(19)	121,2(2)
C(10)-C(15)-C(14)	118,76(19)	C(20)-C(21)-C(22)	118,0(2)
C(18)-C(17)-C(22)	122,4(2)	C(21)-C(22)-C(17)	119,96(19)
C(18)-C(17)-N(2)	130,5(2)	C(21)-C(22)-C(23)	133,0(2)
C(22)-C(17)-N(2)	107,04(17)	C(17)-C(22)-C(23)	106,99(19)
C(19)-C(18)-C(17)	116,8(2)	C(24)-C(23)-C(25)	122,6(2)
O(3)-C(9)-C(7)	124,5(2)	C(24)-C(23)-C(22)	107,92(19)
C(11)-C(10)-C(15)	121,56(19)	C(25)-C(23)-C(22)	129,4(2)
C(11)-C(10)-S(1)	119,03(16)	C(28)-C(29)-C(30)	118,8(2)
C(15)-C(10)-S(1)	119,36(16)	C(28)-C(29)-C(32)	119,55(19)
C(12)-C(11)-C(10)	118,66(19)	C(30)-C(29)-C(32)	121,61(19)
C(11)-C(12)-C(13)	121,5(2)	C(31)-C(30)-C(29)	120,99(19)
C(12)-C(13)-C(14)	118,7(2)	C(30)-C(31)-C(26)	118,59(18)

No cristal, as moléculas estão ligadas por uma rede intrincada de interações que compreendem 7 ligações de hidrogênio do tipo C-H \cdots O, 4 interações C-H \cdots π e uma interação $\pi\cdots\pi$, as quais estão descritas, respectivamente, em três tabelas: Tabela 4.1.2.3, Tabela 4.1.2.4 e Tabela 4.1.2.5.

Já era esperado este número maior de interações intermoleculares para o composto 2 em relação ao composto 1, uma vez que, com a troca do grupo etenil pelo formil foram inseridos mais dois átomos de oxigênio na estrutura.

TABELA 4.1.2.3: Parâmetros geométricos das interações C-H \cdots O

C-H \cdots O	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A ($^{\circ}$)
C(3)-H(3) \cdots O(4) ⁱ	0,95	2,56	3,370(3)	143
C(5)-H(5) \cdots O(2) ⁱⁱ	0,95	2,58	3,458(3)	155
C(8)-H(8) \cdots O(6) ⁱⁱⁱ	0,95	2,40	3,129(3)	134
C(25)-H(25) \cdots O(3) ^{iv}	0,95	2,60	3,452(3)	150
C(27)-H(27) \cdots O(3) ^v	0,95	2,33	3,175(3)	147
C(32)-H(32A) \cdots O(5) ^{vi}	0,98	2,55	3,401(3)	146

Operações de simetria: i=x,y,-1+z; ii=1/2-x,1/2+y,-1/2+z;
iii=1/2+x,1/2-y,z; iv=-x,-1-y,1/2+z; v=1/2-x,-1/2+y,1/2+z;
vi= -x,1-y,-1/2+z

TABELA 4.1.2.4: Parâmetros geométricos das interações C-H \cdots π

C-H \cdots Cg	H \cdots Cg (Å)	C-H \cdots Cg ($^{\circ}$)
C12-H12 \cdots Cg(6) ⁱ	2,88	136
C15-H15 \cdots Cg(7) ⁱⁱ	2,96	151
C16-H16A \cdots Cg(1) ⁱⁱⁱ	2,99	135
C31-H31 \cdots Cg(2) ^{iv}	2,99	160

Operações de simetria: i=-x,-y-1/2,z; ii=x,y,z;
iii=-1/2+x,1/2-y,z; iv=-x,1-y,1/2+z

Cg(1)= N1-C1-C6-C7-C8; Cg(2)=C1---C6;
Cg(3)=C10---C15; Cg(6)=C17---C22; Cg(7)=C26---C31

TABELA 4.1.2.5: Parâmetros geométricos das interações $\pi\cdots\pi$

Cg \cdots Cg	Cg \cdots Cg (Å)
Cg(3) \cdots Cg(6)	3,5917(13)

Cg(3)=C10---C15; Cg(6)=C17---C22

Estas interações estão ilustradas nas Figuras 4.1.2.4 e 4.1.2.5.

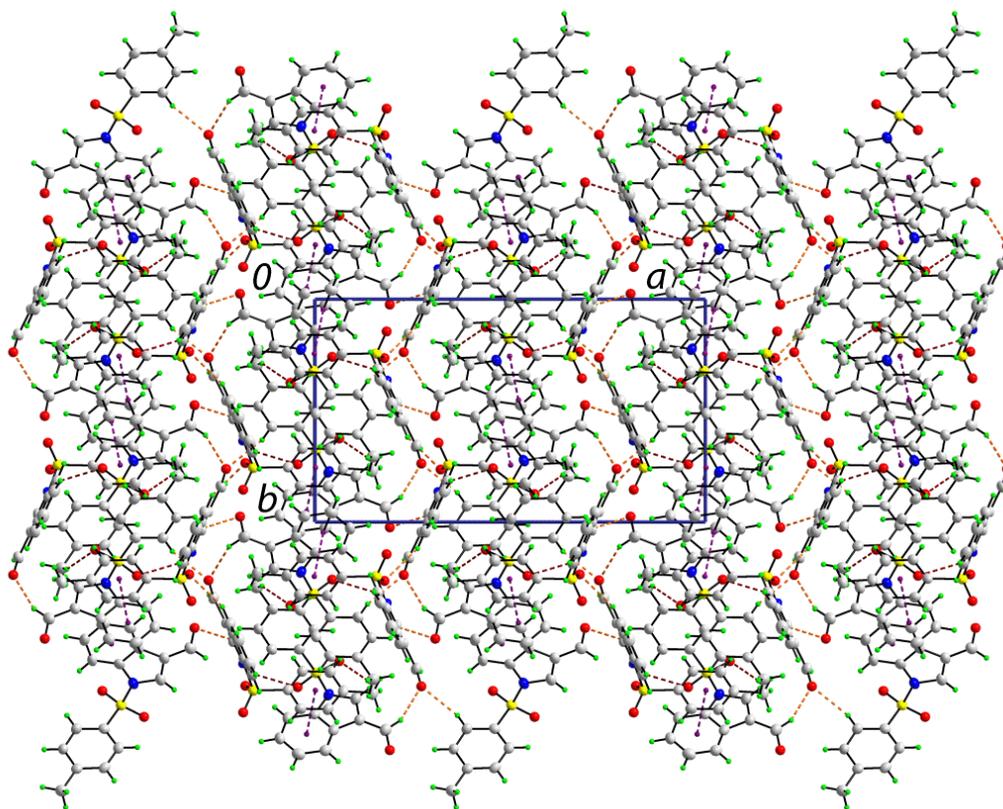


FIGURA 4.1.2.4: Projeção do arranjo supramolecular ao longo do eixo *c*, em que as interações C-H...O e $\pi\cdots\pi$ estão descritas por linhas tracejadas nas cores laranja e violeta, respectivamente.

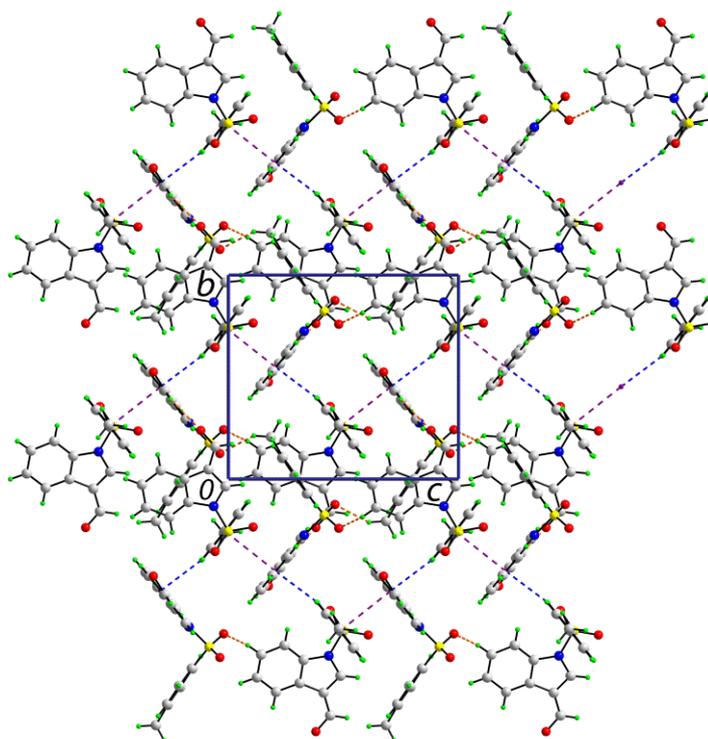


FIGURA 4.1.2.5: Projeção ao longo do eixo *a*, em que as interações C-H...O, C-H... π e $\pi\cdots\pi$ estão descritas por linhas tracejadas nas cores laranja, azul e violeta, respectivamente.

Na Tabela 4.1.2.6 estão as coordenadas fracionárias dos átomos não-H, na Tabela 4.1.2.7 os parâmetros de deslocamento atômico anisotrópico, na Tabela 4.1.2.8 as coordenadas fracionárias dos átomos de hidrogênio e na Tabela 4.1.2.9 os ângulos de torção.

TABELA 4.1.2.6: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Átomo	x	y	z	U (eq)
S(1)	11576(1)	2436(1)	5001(1)	21(1)
S(2)	10035(1)	6776(1)	4163(1)	24(1)
O(1)	11836(1)	1447(1)	4420(1)	29(1)
O(2)	11780(1)	2645(1)	6070(1)	26(1)
O(3)	12726(1)	7381(1)	3797(2)	31(1)
O(4)	9557(1)	7414(2)	4792(1)	32(1)
O(5)	10626(1)	6250(2)	4627(1)	32(1)
O(6)	11917(1)	10243(1)	1737(1)	30(1)
N(1)	11831(1)	3664(1)	4357(1)	20(1)
N(2)	10351(1)	7756(2)	3286(2)	23(1)
C(1)	11831(1)	3870(2)	3260(2)	21(1)
C(2)	11609(1)	3148(2)	2434(2)	24(1)
C(3)	11672(1)	3605(2)	1418(2)	27(1)
C(4)	11960(1)	4727(2)	1239(2)	29(1)
C(5)	12178(1)	5433(2)	2063(2)	24(1)
C(6)	12108(1)	5004(2)	3094(2)	21(1)
C(7)	12280(1)	5471(2)	4130(2)	20(1)
C(8)	12098(1)	4643(2)	4864(2)	20(1)
C(9)	12592(1)	6585(2)	4419(2)	24(1)
C(10)	10687(1)	2463(2)	4891(2)	21(1)
C(11)	10366(1)	1617(2)	4274(2)	24(1)
C(12)	9661(1)	1599(2)	4244(2)	25(1)
C(13)	9275(1)	2406(2)	4814(2)	22(1)
C(14)	9610(1)	3268(2)	5413(2)	25(1)
C(15)	10318(1)	3301(2)	5457(2)	22(1)
C(16)	8511(1)	2335(2)	4797(2)	29(1)
C(17)	9993(1)	8623(2)	2710(2)	21(1)
C(18)	9298(1)	8799(2)	2586(2)	24(1)
C(19)	9100(1)	9712(2)	1917(2)	27(1)
C(20)	9579(1)	10425(2)	1396(2)	29(1)

C(21)	10273(1)	10253(2)	1536(2)	26(1)
C(22)	10481(1)	9335(2)	2201(2)	22(1)
C(23)	11143(1)	8886(2)	2501(2)	23(1)
C(24)	11046(1)	7935(2)	3143(2)	25(1)
C(25)	11811(1)	9335(2)	2246(2)	27(1)
C(26)	9603(1)	5716(2)	3410(2)	21(1)
C(27)	8895(1)	5714(2)	3437(2)	23(1)
C(28)	8553(1)	4806(2)	2915(2)	23(1)
C(29)	8905(1)	3926(2)	2365(2)	22(1)
C(30)	9615(1)	3971(2)	2335(2)	23(1)
C(31)	9971(1)	4860(2)	2859(2)	22(1)
C(32)	8514(1)	2935(2)	1848(2)	28(1)

TABELA 4.1.2.7: Parâmetros de deslocamento atômico anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	17(1)	19(1)	27(1)	4(1)	-3(1)	0(1)
S(2)	24(1)	27(1)	21(1)	0(1)	0(1)	-6(1)
O(1)	22(1)	21(1)	43(1)	0(1)	0(1)	3(1)
O(2)	21(1)	29(1)	29(1)	8(1)	-7(1)	-6(1)
O(3)	29(1)	27(1)	38(1)	6(1)	-2(1)	-10(1)
O(4)	33(1)	35(1)	27(1)	-8(1)	8(1)	-11(1)
O(5)	30(1)	38(1)	29(1)	7(1)	-9(1)	-8(1)
O(6)	27(1)	27(1)	36(1)	0(1)	8(1)	-4(1)
N(1)	19(1)	18(1)	23(1)	1(1)	-3(1)	-3(1)
N(2)	19(1)	24(1)	27(1)	2(1)	0(1)	-4(1)
C(1)	16(1)	22(1)	24(1)	0(1)	-1(1)	2(1)
C(2)	21(1)	24(1)	27(1)	-4(1)	-3(1)	4(1)
C(3)	25(1)	31(1)	24(1)	-5(1)	-4(1)	5(1)
C(4)	27(1)	38(1)	22(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(5)	22(1)	27(1)	25(1)	4(1)	-1(1)	-1(1)
C(6)	15(1)	23(1)	24(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(7)	15(1)	21(1)	24(1)	2(1)	-2(1)	-2(1)
C(8)	16(1)	23(1)	21(1)	0(1)	-3(1)	-1(1)
C(9)	19(1)	25(1)	29(1)	0(1)	-2(1)	-3(1)
C(10)	20(1)	20(1)	23(1)	4(1)	-2(1)	-1(1)
C(11)	24(1)	20(1)	28(1)	-2(1)	-3(1)	0(1)
C(12)	21(1)	24(1)	29(1)	-1(1)	-4(1)	-4(1)
C(13)	20(1)	25(1)	23(1)	8(1)	-1(1)	-2(1)

C(14)	22(1)	26(1)	26(1)	2(1)	2(1)	0(1)
C(15)	21(1)	22(1)	24(1)	1(1)	-2(1)	-2(1)
C(16)	20(1)	36(1)	32(1)	8(1)	-1(1)	-4(1)
C(17)	22(1)	19(1)	23(1)	-5(1)	0(1)	-2(1)
C(18)	17(1)	26(1)	30(1)	-5(1)	0(1)	-2(1)
C(19)	19(1)	26(1)	36(1)	-6(1)	-2(1)	1(1)
C(20)	32(1)	25(1)	30(1)	-1(1)	-2(1)	4(1)
C(21)	26(1)	23(1)	28(1)	-3(1)	3(1)	-1(1)
C(22)	20(1)	22(1)	22(1)	-6(1)	2(1)	-3(1)
C(23)	20(1)	23(1)	27(1)	-3(1)	1(1)	-2(1)
C(24)	20(1)	28(1)	28(1)	-1(1)	0(1)	-2(1)
C(25)	24(1)	26(1)	30(1)	-2(1)	5(1)	-2(1)
C(26)	22(1)	19(1)	20(1)	2(1)	1(1)	-2(1)
C(27)	21(1)	22(1)	27(1)	-2(1)	1(1)	2(1)
C(28)	18(1)	21(1)	30(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C(29)	23(1)	19(1)	24(1)	4(1)	-2(1)	2(1)
C(30)	24(1)	22(1)	23(1)	2(1)	3(1)	5(1)
C(31)	19(1)	24(1)	24(1)	5(1)	1(1)	1(1)
C(32)	29(1)	24(1)	31(1)	-2(1)	-1(1)	-2(1)

TABELA 4.1.2.8: Coordenadas atômicas dos átomo de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento atômicos isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$).

Átomo	x	y	z	U (eq)
H(2)	11424	2382	2560	28
H(3)	11518	3149	833	32
H(4)	12005	5007	533	35
H(5)	12372	6192	1933	29
H(8)	12147	4728	5609	24
H(9)	12701	6708	5144	29
H(11)	10625	1059	3878	29
H(12)	9437	1019	3824	30
H(14)	9352	3838	5794	30
H(15)	10546	3886	5867	26
H(16A)	8370	1563	4516	44
H(16B)	8328	2968	4347	44
H(16C)	8335	2428	5519	44
H(18)	8973	8318	2941	29

H(19)	8628	9856	1809	32
H(20)	9425	11038	938	35
H(21)	10596	10744	1189	31
H(24)	11398	7466	3447	30
H(25)	12195	8898	2488	32
H(27)	8650	6316	3802	28
H(28)	8069	4784	2933	27
H(30)	9859	3384	1951	27
H(31)	10455	4883	2842	27
H(32A)	8645	2878	1101	42
H(32B)	8025	3095	1900	42
H(32C)	8619	2186	2207	42

TABELA 4.1.2.9: Ângulos de torção [°].

O(1)-S(1)-N(1)-C(8)	-135,36(16)	O(1)-S(1)-N(1)-C(8)	-135,36(16)
O(2)-S(1)-N(1)-C(8)	-6,58(18)	O(2)-S(1)-N(1)-C(8)	-6,58(18)
C(10)-S(1)-N(1)-C(8)	109,18(17)	C(10)-S(1)-N(1)-C(8)	109,18(17)
O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	42,9(2)	O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	42,9(2)
O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	171,73(18)	O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	171,73(18)
C(10)-S(1)-N(1)-C(1)	-72,52(19)	C(10)-S(1)-N(1)-C(1)	-72,52(19)
O(4)-S(2)-N(2)-C(24)	127,74(18)	O(4)-S(2)-N(2)-C(24)	127,74(18)
O(5)-S(2)-N(2)-C(24)	-1,0(2)	O(5)-S(2)-N(2)-C(24)	-1,0(2)
C(26)-S(2)-N(2)-C(24)	-116,34(18)	C(26)-S(2)-N(2)-C(24)	-116,34(18)
O(4)-S(2)-N(2)-C(17)	-42,3(2)	O(4)-S(2)-N(2)-C(17)	-42,3(2)
O(5)-S(2)-N(2)-C(17)	-171,00(18)	O(5)-S(2)-N(2)-C(17)	-171,00(18)
C(26)-S(2)-N(2)-C(17)	73,7(2)	C(26)-S(2)-N(2)-C(17)	73,7(2)
C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	-179,5(2)	C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	-179,5(2)
S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	2,0(3)	S(1)-N(1)-C(1)-C(2)	2,0(3)
C(8)-N(1)-C(1)-C(6)	0,3(2)	C(8)-N(1)-C(1)-C(6)	0,3(2)
S(1)-N(1)-C(1)-C(6)	-178,24(14)	S(1)-N(1)-C(1)-C(6)	-178,24(14)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0,1(3)	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0,1(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179,7(2)	N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179,7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1,3(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1,3(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1,3(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1,3(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0,0(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0,0(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1,1(3)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1,1(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179,3(2)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179,3(2)

C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1,1(3)	C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1,1(3)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179,06(18)	N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179,06(18)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-179,78(19)	C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-179,78(19)
N(1)-C(1)-C(6)-C(7)	0,4(2)	N(1)-C(1)-C(6)-C(7)	0,4(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-179,3(2)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-179,3(2)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-0,9(2)	C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-0,9(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(9)	0,1(4)	C(5)-C(6)-C(7)-C(9)	0,1(4)
C(1)-C(6)-C(7)-C(9)	178,5(2)	C(1)-C(6)-C(7)-C(9)	178,5(2)
C(9)-C(7)-C(8)-N(1)	-178,34(18)	C(9)-C(7)-C(8)-N(1)	-178,34(18)
C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	1,1(2)	C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	1,1(2)
C(1)-N(1)-C(8)-C(7)	-0,9(2)	C(1)-N(1)-C(8)-C(7)	-0,9(2)
S(1)-N(1)-C(8)-C(7)	177,72(13)	S(1)-N(1)-C(8)-C(7)	177,72(13)
C(8)-C(7)-C(9)-O(3)	-175,4(2)	C(8)-C(7)-C(9)-O(3)	-175,4(2)
C(6)-C(7)-C(9)-O(3)	5,3(4)	C(6)-C(7)-C(9)-O(3)	5,3(4)
O(1)-S(1)-C(10)-C(11)	-2,1(2)	O(1)-S(1)-C(10)-C(11)	-2,1(2)
O(2)-S(1)-C(10)-C(11)	-137,53(17)	O(2)-S(1)-C(10)-C(11)	-137,53(17)
N(1)-S(1)-C(10)-C(11)	111,60(17)	N(1)-S(1)-C(10)-C(11)	111,60(17)
O(1)-S(1)-C(10)-C(15)	175,36(16)	O(1)-S(1)-C(10)-C(15)	175,36(16)
O(2)-S(1)-C(10)-C(15)	39,9(2)	O(2)-S(1)-C(10)-C(15)	39,9(2)
N(1)-S(1)-C(10)-C(15)	-70,93(19)	N(1)-S(1)-C(10)-C(15)	-70,93(19)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1,4(3)	C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1,4(3)
S(1)-C(10)-C(11)-C(12)	176,03(16)	S(1)-C(10)-C(11)-C(12)	176,03(16)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0,2(3)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0,2(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1,2(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1,2(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(16)	-177,7(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(16)	-177,7(2)

Alguns estudos computacionais foram realizados na tentativa de explicar o porquê da ocorrência de duas moléculas diferentes na unidade assimétrica e verificar se há uma diferença significativa de energia entre as mesmas, o que poderia ser o motivo da existência das duas moléculas.

4.2. Estudos Computacionais

4.2.1. Composto 2

Os resultados dos cálculos indicam que as duas moléculas do composto 2 (chamadas, agora, de hs21 e hs22), embora diferentes, possuem a mesma energia, e isto em decorrência delas serem estabilizadas pelas mesmas ligações de hidrogênio C–H \cdots O intramoleculares. Os dados de energia estão mostrados na Tabela 4.2.1.1, os parâmetros geométricos e as energias das interações intramoleculares podem ser vistos na Tabela 4.2.1.2, as interações estão ilustradas na Figura 4.2.1.1.

TABELA 4.2.1.1: Energias relativas (kcal·mol⁻¹).

Estrutura	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
hs21	0,0	0,0	0,0
hss22	0,0	0,0	0,0

TABELA 4.2.1.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.

hs21					
D–H \cdots A	D–H/Å	D \cdots A/Å	H \cdots A/Å	\angle DHA/°	NBO/kcal·mol ⁻¹
C8–H8 \cdots O1	1,10	3,05	2,35	120,2	-2,09
C15–H15 \cdots O1	1,10	3,08	2,69	99,7	-0,29
C2–H2 \cdots O2	1,09	3,05	2,71	97,2	-0,26
C11–H11 \cdots O2	1,10	3,00	2,56	102,7	-0,60
C5–H5 \cdots O3	1,10	3,25	2,65	113,9	-0,76
hs22					
D–H \cdots A	D–H/Å	D \cdots A/Å	H \cdots A/Å	\angle DHA/°	NBO/kcal·mol ⁻¹
C24–H24 \cdots O5	1,10	3,05	2,36	120,0	-2,01
C27–H27 \cdots O5	1,10	3,08	2,70	99,5	-0,27
C18–H18 \cdots O4	1,09	3,04	2,70	97,4	-0,27
C31–H31 \cdots O4	1,10	3,00	2,56	102,8	-0,62
C21–H21 \cdots O6	1,10	3,25	2,65	113,8	-0,74

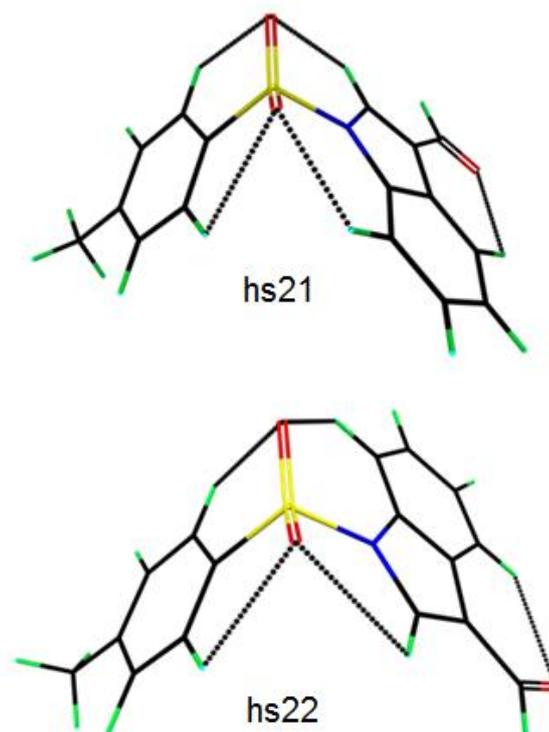


FIGURA 4.2.1.1: Estruturas otimizadas do composto **2**.

O estado de transição foi encontrado quando o ângulo torcional de C8-N1-S1-C10 chegou em $2,0^\circ$. A IRC calculada a partir desta estrutura de transição possui uma barreira de 2,0 a $3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ilustradas na Figura 4.2.1.2 e na Figura 4.2.1.3. Essa baixa barreira energética para a rotação permite uma rápida interconversão entre as estruturas mínimas.

Desta forma, os resultados cinéticos e termodinâmicos obtidos neste estudo de modelagem molecular indicam que não há forças motrizes nas estruturas eletrônicas para determinar qual será a conformação adotada no estado sólido. Ou seja, estas duas formas devem existir em solução e, quando ocorre a cristalização ambas possuem a mesma chance de cristalizar.

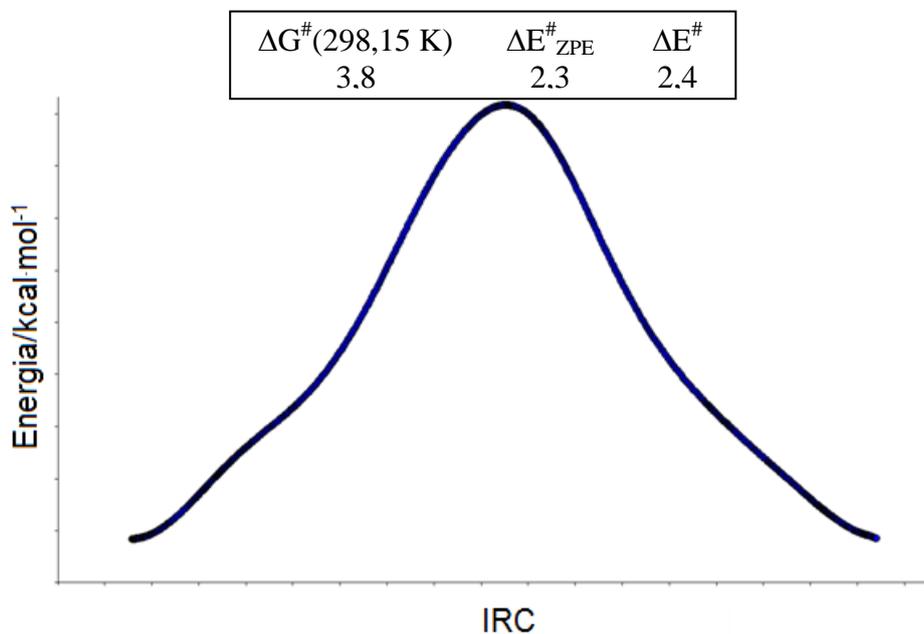


FIGURA 4.2.1.2: IRC da barreira rotacional na ligação N-S.

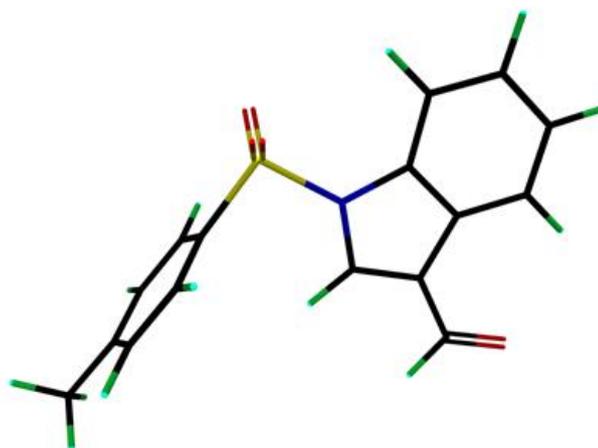


FIGURA 4.2.1.3: Estrutura do estado de transição.

4.2.2. Composto 1

Dados os resultados obtidos para o composto **2** decidiu-se realizar os mesmos cálculos para o composto **1**. Como neste caso as duas moléculas independentes são praticamente iguais foi gerado um rotâmero da mesma, ou seja, a ligação N-S foi rodada de 180°, a fim de se obter rotâmeros semelhantes aos encontrados no composto **2**.

As duas moléculas do composto **1**, a cristalográfica e a gerada por rotação, agora chamadas de hsi1 e hsi2, também apresentaram a mesma energia, em decorrência de serem estabilizadas (como no outro caso) pelas mesmas ligações de hidrogênio C-H \cdots O intramoleculares. Os dados de energia podem ser vistos na Tabela 4.2.2.1, os parâmetros geométricos e as energias das interações intramoleculares podem ser vistos na Tabela 4.2.2.2 as quais são ilustradas na Figura 4.2.2.1.

TABELA 4.2.2.1: Energias relativas (kcal mol⁻¹).

Estrutura	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
hsi1	0,0	0,0	0,0
hsi2	0,1	0,0	0,0

TABELA 4.2.2.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.

hsi1					
D-H \cdots A	D-H/Å	D \cdots A/Å	H \cdots A/Å	\angle DHA/ o	NBO/kcal mol ⁻¹
C8-H8 \cdots O1	1,10	3,02	2,30	121,8	-2,60
C16-H16 \cdots O1	1,10	3,07	2,69	99,7	-0,29
C2-H2 \cdots O2	1,09	3,05	2,72	97,2	-0,25
C12-H12 \cdots O2	1,10	3,00	2,56	102,7	-0,61
hsi2					
D-H \cdots A	D-H/Å	D \cdots A/Å	H \cdots A/Å	\angle DHA/ o	NBO/kcal mol ⁻¹
C25-H25 \cdots O4	1,10	3,02	2,30	121,8	-2,60
C29-H29 \cdots O4	1,10	3,07	2,68	100,1	-0,31
C19-H19 \cdots O3	1,09	3,05	2,72	97,2	-0,25
C33-H33 \cdots O3	1,10	3,01	2,57	102,4	-0,57

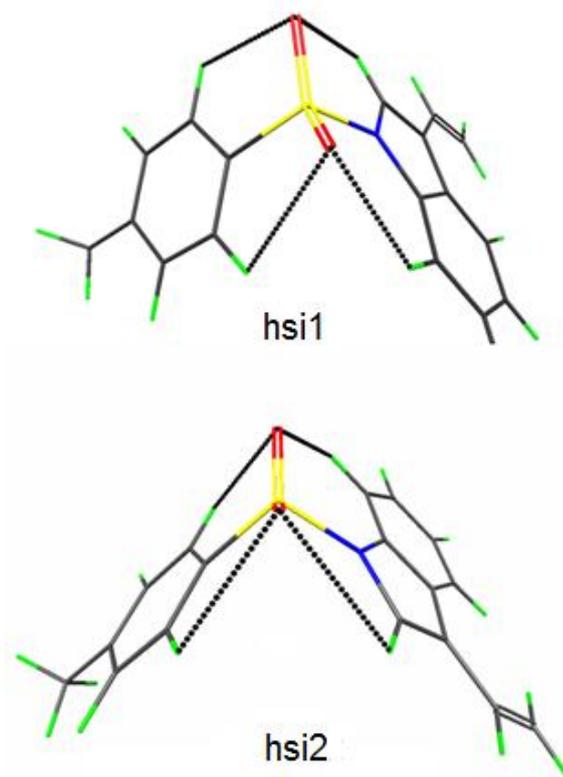


FIGURA 4.2.2.1: Estruturas otimizadas do composto 1.

O estado de transição foi encontrado quando o ângulo de torção C8-N1-S1-C11 chegou em $1,7^\circ$, muito próximo ao encontrado para o composto **2**. A IRC calculada a partir desta estrutura de transição também possui uma barreira rotacional de 2,0 a 3,0 kcal·mol⁻¹, ilustradas na Figura 4.2.2.2 e na Figura 4.2.2.3. Essa baixa barreira energética para a rotação permite uma rápida interconversão entre as estruturas mínimas, como também é observado para o composto **2**, a diferença é que neste caso somente uma delas cristalizou.

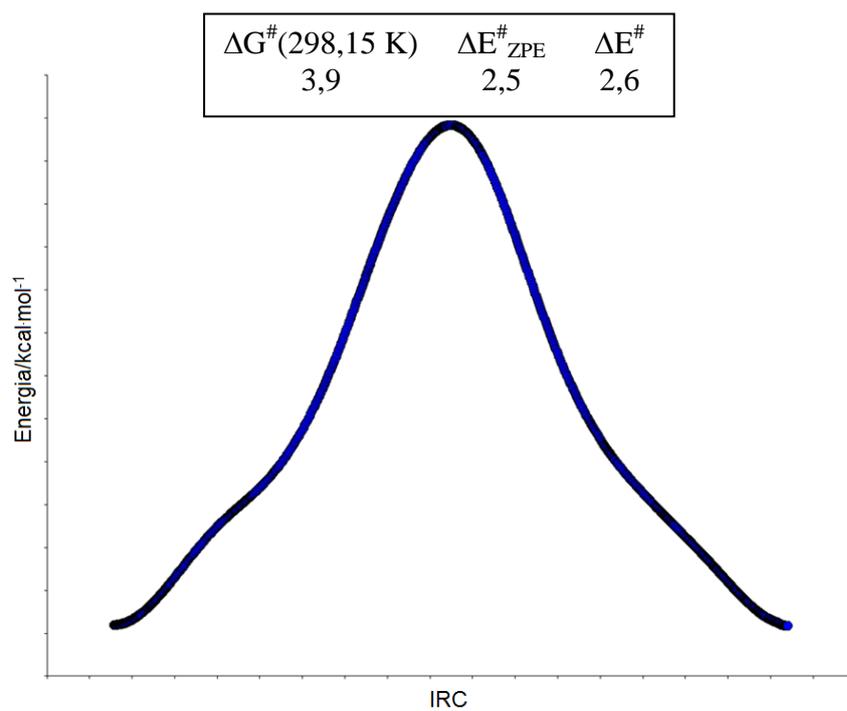


FIGURA 4.2.2.2: IRC da barreira rotacional na ligação N-S.

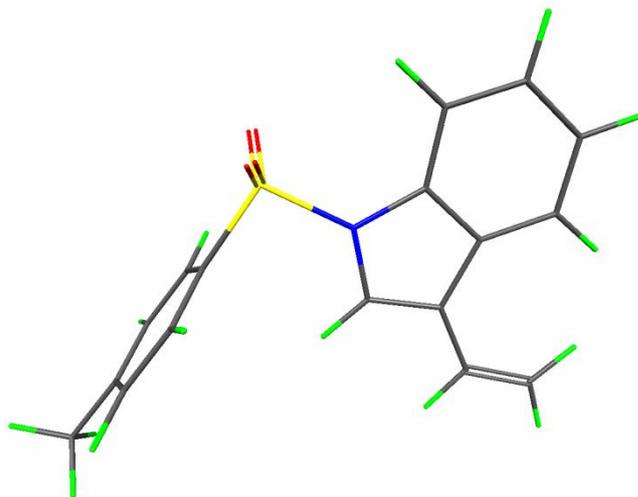


FIGURA 4.2.2.3: Estrutura do estado de transição.

4.2.3. Pesquisa no *Cambridge Structural Database*

Em uma recente pesquisa, utilizando como parâmetro de busca o esqueleto carbônico que pode ser visto na Figura 4.2.3.1, efetuada no Cambridge Structural Database em outubro de 2012, encontrou-se um total de 34 estruturas depositadas.

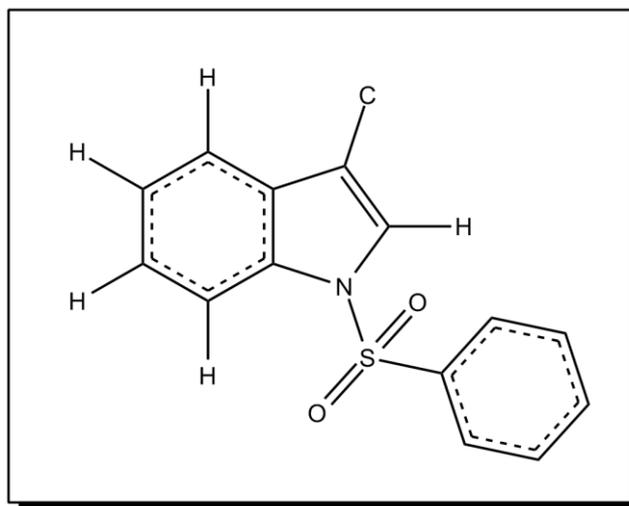


FIGURA 4.2.3.1: Esqueleto utilizado como parâmetro para a pesquisa no Cambridge Structural Database.

De todos esses compostos, 5 deles apresentaram duas moléculas na unidade assimétrica, ou seja, $Z' = 2$. São elas as de código: HIZHEE (Zhu *et al.*, 2007); ABURUK (Lutz *et al.*, 2001); IZUNAS (Meza-León *et al.*, 2004); IRIFARr (Ma *et al.*, 2011) e o composto **1** da presente dissertação, cujo código CSD é PAWVIU (Zukerman-Schpector *et al.*, 2012).

Desta forma, resolveu-se estender o estudo a estas moléculas, realizando os mesmos cálculos computacionais empregados para os compostos **1** e **2**, a fim de aumentar a coletânea de dados e, de tentar entender o porquê destas estruturas possuírem duas moléculas independentes na unidade assimétrica.

4.2.3.1. HIZHEE

A estrutura de código HIZHEE é o composto: 3-Acetil-1-(4-metilfenilsulfonil)-1*H*-indol (Zhu *et al.*, 2007), e cuja fórmula estrutural pode ser vista na Figura 4.2.3.1.. A estrutura cristalizou em um sistema triclinico, no grupo espacial P-1.

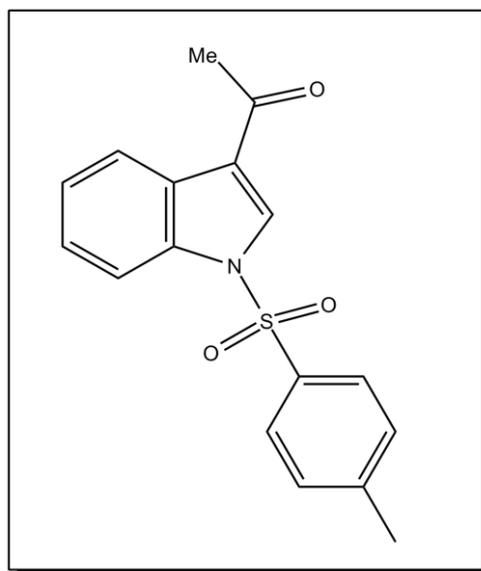


FIGURA 4.2.3.1.1: Fórmula estrutural do composto HIZHEE.

Fazendo a superposição das duas moléculas alinhadas pelos átomos N-S-C_{Ph} de ambas, pode-se constatar, observando a Figura 4.2.3.1.2 que as mesmas são muito similares, assim como foi evidenciado para o composto 1.

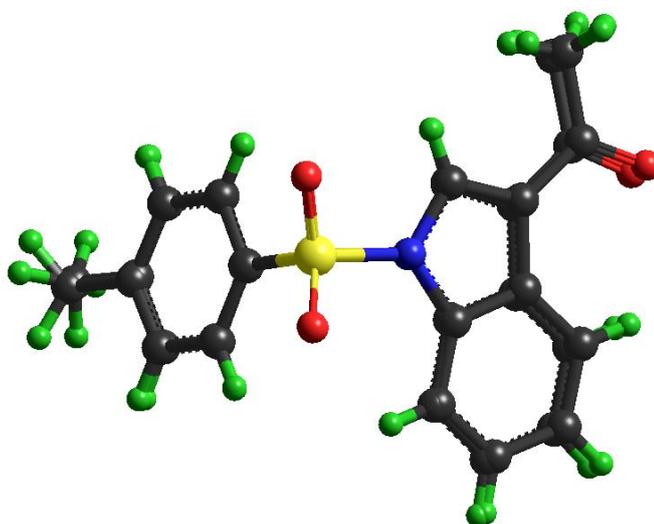


FIGURA 4.2.3.1.2: Sobreposição das moléculas do composto HIZHEE alinhadas pelos átomos N-S-C_{Ph}.

Desta forma foi necessário, assim como ocorreu no composto **1**, gerar a molécula rotâmera, ou seja, para uma das moléculas a ligação N-S foi rodada de 180°.

As estruturas foram chamadas de hizhee1 e hizhee2, também apresentaram a mesma energia, em decorrência de serem estabilizadas (como nos casos anteriores) pelas mesmas ligações de hidrogênio C-H \cdots O intramoleculares. Os dados de energia podem ser vistos na Tabela 4.2.3.1.1, os parâmetros geométricos e as energias das interações intramoleculares podem ser vistos na Tabela 4.2.3.1.2 as quais são ilustradas na Figura 4.2.3.1.3.

TABELA 4.2.3.1.1: Energias relativas (kcal·mol⁻¹).

Estrutura	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
hizhee1	0,0	0,0	0,0
hizhee2	0,1	0,0	0,0

TABELA 4.2.3.1.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.

hizhee1					
D-H \cdots A	D-H/Å	D \cdots A/Å	H \cdots A/Å	\angle DHA/°	NBO/kcal·mol ⁻¹
C8-H8 \cdots O1	1,10	3,05	2,35	120,0	-2,03
C16-H16 \cdots O1	1,10	3,08	2,71	99,4	-0,26
C2-H2 \cdots O2	1,09	3,05	2,70	97,7	-0,28
C12-H12 \cdots O2	1,10	3,00	2,56	102,9	-0,63
C5-H5 \cdots O3	1,10	3,13	2,51	114,9	-1,28
hizhee2					
D-H \cdots A	D-H/Å	D \cdots A/Å	H \cdots A/Å	\angle DHA/°	NBO/kcal·mol ⁻¹
C25-H25 \cdots O5	1,10	3,05	2,36	119,9	-2,00
C29-H29 \cdots O5	1,10	3,09	2,72	99,0	-0,24
C19-H19 \cdots O4	1,09	3,04	2,70	97,8	-0,28
C33-H33 \cdots O4	1,10	2,99	2,55	103,2	-0,66
C22-H22 \cdots O6	1,10	3,25	2,51	114,9	-1,28

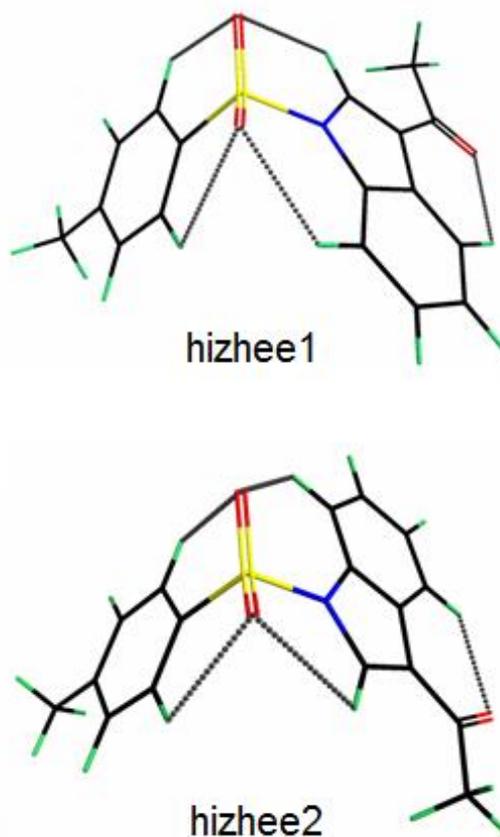


FIGURA 4.2.3.1.3: Estruturas otimizadas.

O estado de transição foi encontrado quando o ângulo de torção C8-N1-S1-C11 chegou em $0,3^\circ$. A IRC calculada a partir desta estrutura de transição também possui uma barreira rotacional de 2,0 a $3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ilustradas na Figura 4.2.3.1.4 e na Figura 4.2.3.1.5. Novamente, essa baixa barreira de rotação permite uma rápida interconversão entre as estruturas mínimas, como foi observado nos casos anteriores.

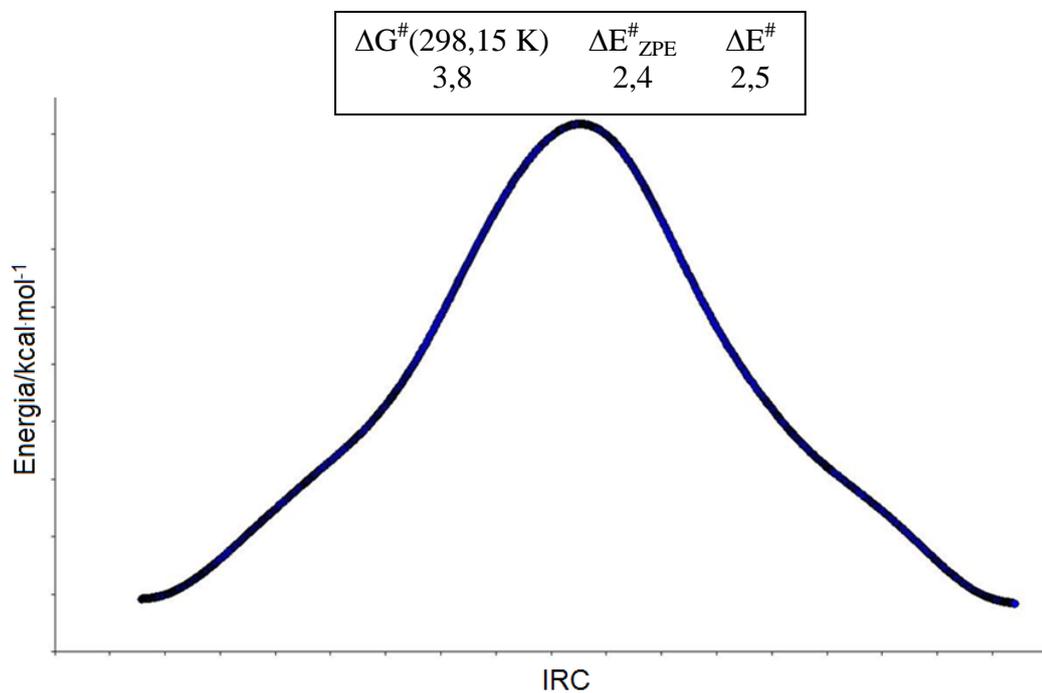


FIGURA 4.2.3.1.4: IRC da barreira rotacional na ligação N-S.

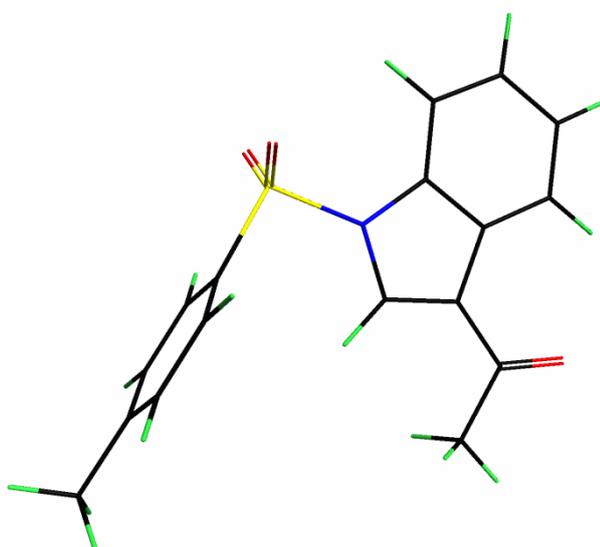


FIGURA 4.2.3.1.5: Estrutura do estado de transição do composto HIZHEE.

4.2.3.2. ABURUK

A estrutura de código CSD ABURUK é o composto: 3-(1-fenilvinil)-1-fenilsulfonil-1*H*-indol (Lutz, *et al.*, 2001), e sua fórmula estrutural pode ser vista na Figura 4.2.3.2.1, a seguir. O composto cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$.

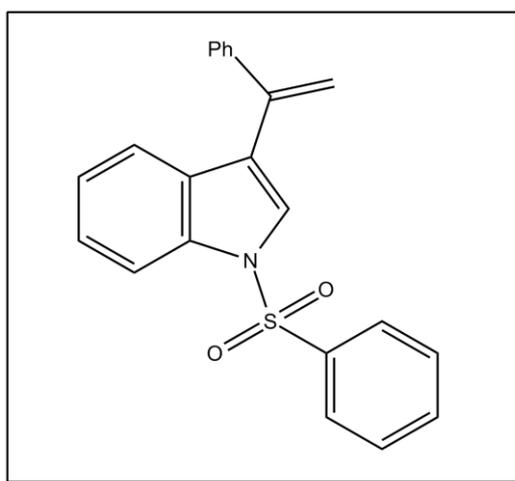


FIGURA 4.2.3.2.1: Fórmula estrutural do composto ABURUK.

Realizando a superposição das duas moléculas independentes da unidade assimétrica, ao longo dos átomos N-S-C_{Ph}, que pode ser vista na Figura 4.2.3.2.2, observa-se que as mesmas são rotâmeras, ou seja, há uma rotação de 180° em torno da ligação N-S.

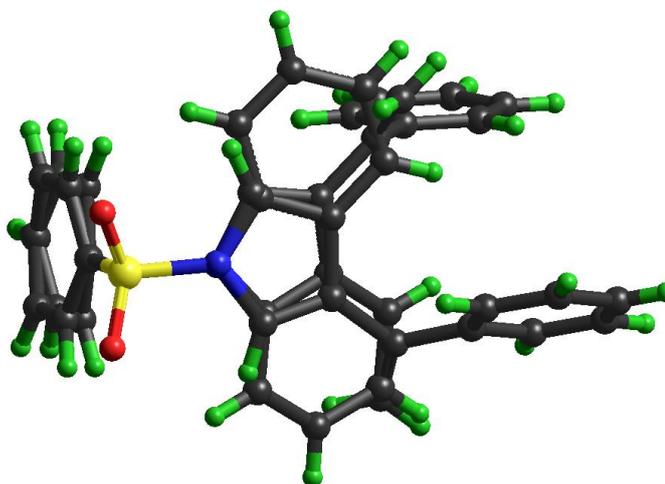


FIGURA 4.2.3.2.2: Sobreposição das moléculas do composto ABURUK alinhadas pelos átomos N-S-C_{Ph} coincidindo.

As estruturas foram chamadas de aburuk1 e aburuk2, assim como as demais, também apresentaram a mesma energia, em decorrência de serem muito similares e portanto serem estabilizadas pelas mesmas ligações de hidrogênio C-H...O intramoleculares, além de duas interações C-H... π . Os dados de energia podem ser vistos na Tabela 4.2.3.2.1, os parâmetros geométricos e as energias das interações intramoleculares podem ser vistos na Tabela 4.2.3.2.2 as quais são ilustradas na Figura 4.2.3.2.3.

TABELA 4.2.3.2.1: Energias relativas (kcal·mol⁻¹).

Estrutura	ΔG° (298,15 K)	ΔE_{ZPE}	ΔE
aburuk1	0,0	0,0	0,0
aburuk2	0,1	0,0	0,0

TABELA 4.2.3.2.2: Parâmetros geométricos e análise NBO das interações intramoleculares.

aburuk1					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	\angle DHA/°	NBO/kcal·mol ⁻¹
C8-H8...O1	1,10	3,04	2,32	121,0	-2,31
C18-H18...O1	1,10	3,06	2,67	100,2	-0,33
C2-H2...O2	1,09	3,05	2,71	97,4	-0,27
C22-H22...O2	1,10	3,01	2,57	102,6	-0,59
C5-H5...Cg1	1,10	4,04	3,25	129,4	-0,50
C12-H12...Cg2	1,10	3,88	3,30	114,7	-0,40
Cg1 = C11-C12-C13-C14-C15-C16 / Cg2 = N1-C1-C6-C7-C8					
aburuk2					
D-H...A	D-H/Å	D...A/Å	H...A/Å	\angle DHA/°	NBO/kcal·mol ⁻¹
C30-H30...O4	1,10	3,03	2,32	120,9	-2,34
C40-H40...O4	1,10	3,08	2,71	99,4	-0,26
C24-H24...O3	1,09	3,05	2,71	97,3	-0,24
C44-H44...O3	1,10	2,99	2,54	103,2	-0,67
C27-H27...Cg3	1,10	4,04	3,26	129,1	-0,50
C34-H34...Cg4	1,10	3,88	3,30	114,9	-0,39
Cg3 = C33-C34-C35-C36-C37-C38 / Cg4 = N2-C23-C28-C29-C30					

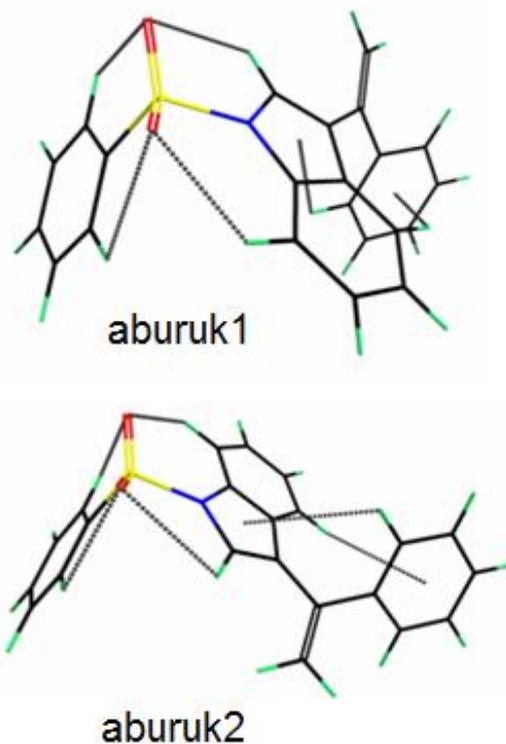


FIGURA 4.2.3.2.3: Estruturas otimizadas.

O estado de transição foi encontrado quando o ângulo de torção C8-N1-S1-C17 chegou em $0,0^\circ$. A IRC calculada a partir desta estrutura de transição também possui uma barreira rotacional de 2,0 a $3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ilustradas na Figura 4.2.3.2.4 e na Figura 4.2.3.2.5. Como em todos os casos anteriores, essa baixa barreira de rotação permite uma rápida interconversão entre as estruturas mínimas.

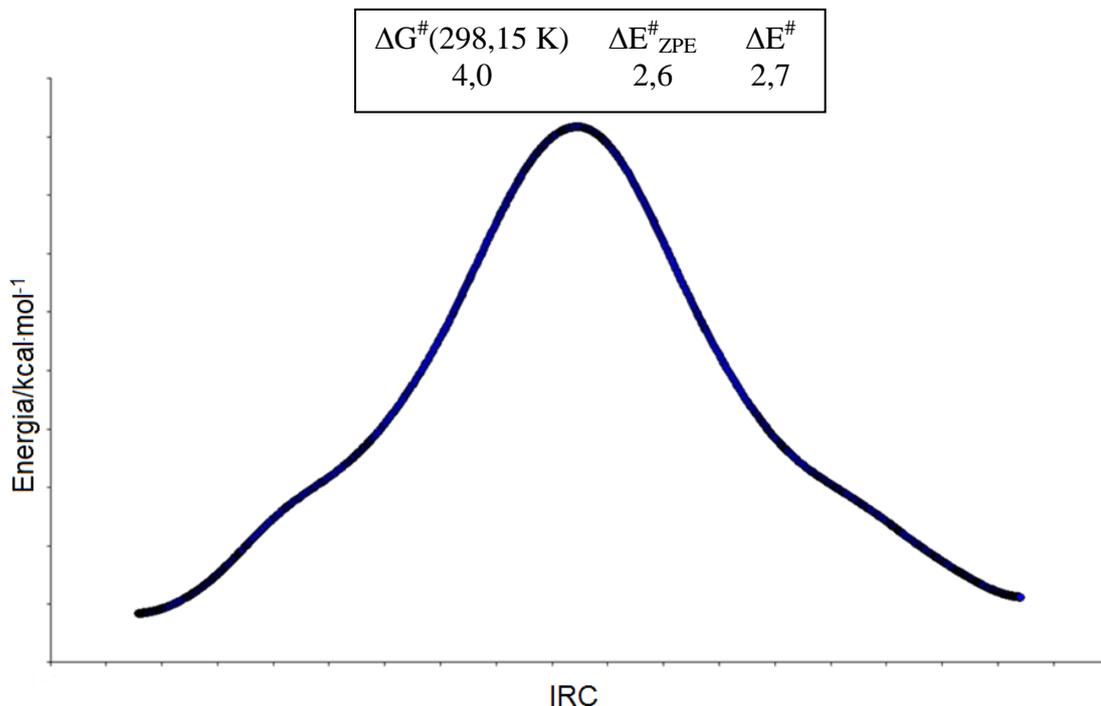


FIGURA 4.2.3.2.4: IRC da barreira rotacional na ligação N-S.

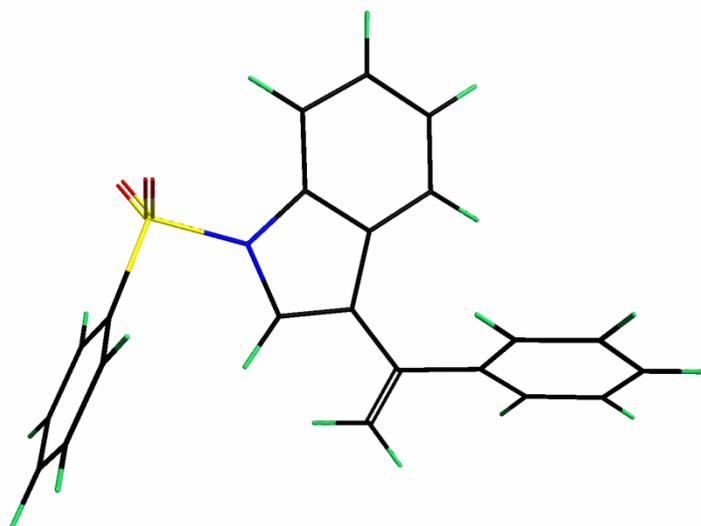


FIGURA 4.2.3.2.5: Estrutura do estado de transição.

A estrutura ABURUK (Lutz *et al.*, 2001) faz parte de uma série homóloga sintetizado com o intuito de servir como dieno na reação de Diels-Alder com dienófilos carbonílicos simples, apresentados em uma tese de doutorado. Um trabalho anterior dos mesmos autores (Pindur *et al.*, 1993) apresenta os objetivos sintéticos no estudo desta série de compostos.

O que vale a pena ressaltar é que, há outras duas estruturas depositadas no *Cambridge Structural Database*, são elas: ABUSAR (substitui o grupo fenila do ligante na posição 3, por uma metila) e ABUSOF (praticamente um dímero de ABUSAR) e, esses compostos apresentam apenas uma molécula na unidade

assimétrica. Isso torna-se muito intrigante, pois tanto ABUSAR quanto ABUSOF também cristalizam no sistema monoclinico, grupo espacial P21/c. A Figura 4.2.3.2.6 ilustra a fórmula estrutural das três moléculas em discussão.

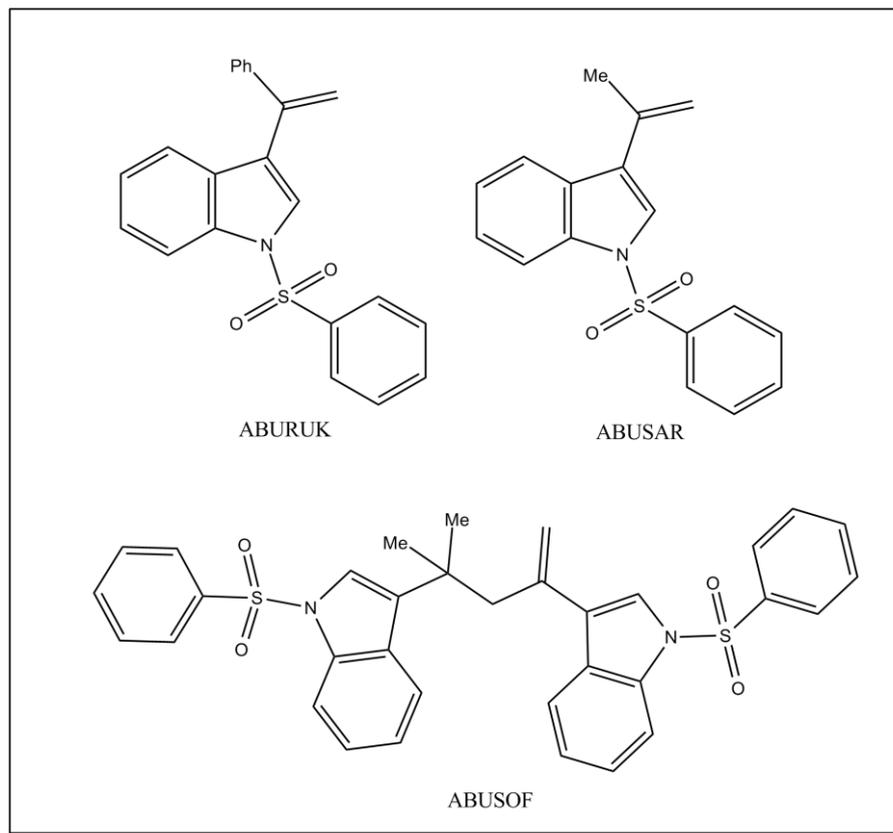


FIGURA 4.2.3.2.6: Fórmulas estruturais de ABURUK, ABUSAR e ABUSOF.

Os dois próximos compostos também apresentam duas moléculas independentes na unidade assimétrica e, compostos análogos que apresentam apenas uma molécula na cela unitária, porém como são estruturas que possuem muito mais átomos e, com grupos com elevados graus de liberdade, os cálculos de energias relativas, análises NBO das interações intermoleculares e coordenadas intrínsecas de reação ficaram como perspectivas para um trabalho no futuro próximo.

4.2.3.3. IZUNAS

A estrutura de código CSD IZUNAS é o composto: Metil-1-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-pent-4-en-2-il)-carbamato (Meza-León, *et al.*, 2004), e cuja fórmula estrutural pode ser vista na Figura 4.2.3.3.1, a seguir.

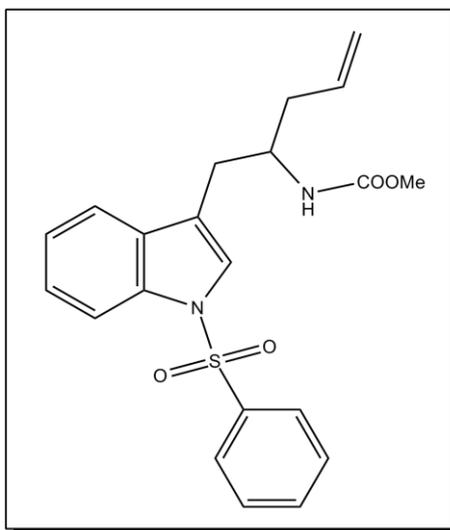


FIGURA 4.2.3.3.1: Fórmula estrutural do composto IZUNAS.

Realizando a superposição das duas moléculas independentes da unidade assimétrica, ao longo dos átomos N-S-C_{Ph}, a qual pode ser vista na Figura 4.2.3.3.2, observa-se que as mesmas são rotâmeras, ou seja, existe a rotação de 180° em torno da ligação N-S.

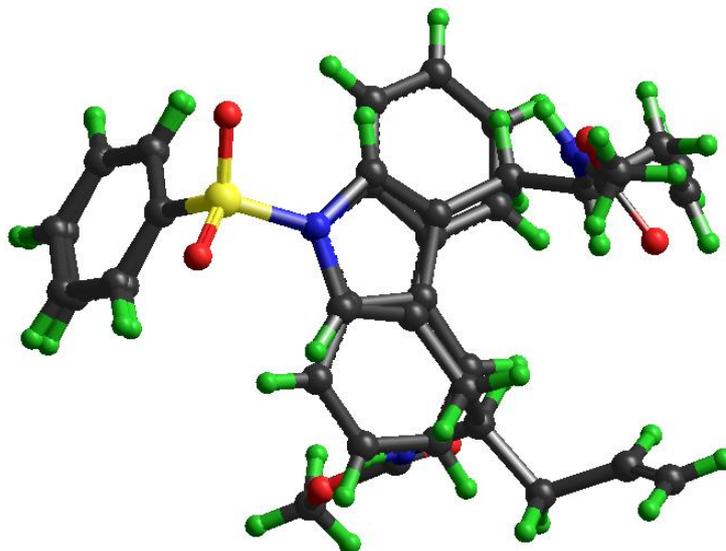


FIGURA 4.2.3.3.2: Sobreposição das moléculas do composto IZUNAS alinhadas pelos átomos N-S-C_{Ph} coincidindo.

Este composto foi utilizado, segundo os autores (Meza-León *et al.*, 2004) como precursor da síntese de íons *N*-acetil-imínios, ele cristalizou no sistema ortorrômbico, grupo espacial $P2_12_12_1$. Todavia, encontra-se no CSD o composto de código IZUNIA (Meza-León *et al.*, 2004) no qual há a troca do grupo etenil do IZUNAS (no final do substituinte da posição 3 do anel indólico) por um grupo fenila ligado a um selênio, como pode ser visto na Figura 4.2.3.3.3.

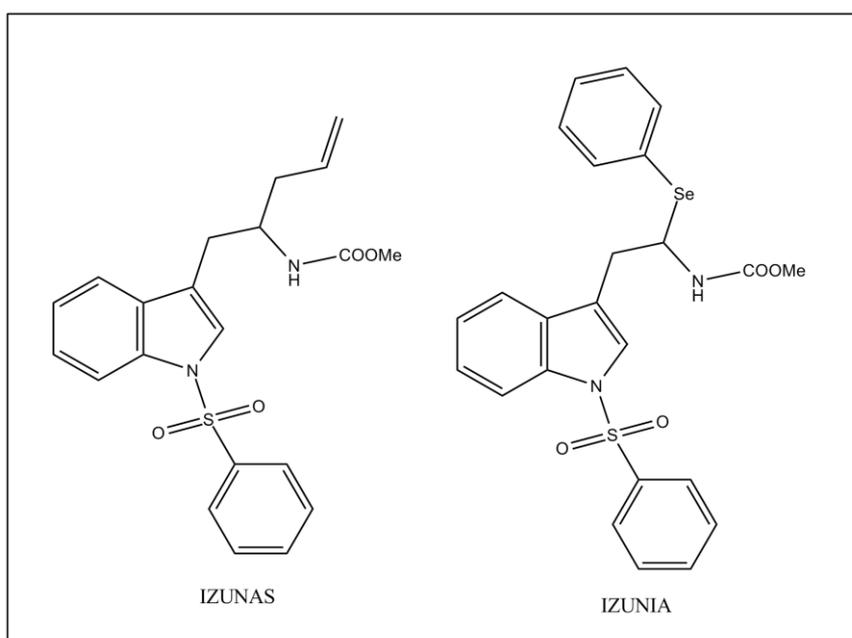


FIGURA 4.2.3.3.3: Fórmulas estruturais de Izunas e Izunia.

Esta mudança na molécula, faz com que ela saia de duas moléculas independentes na unidade assimétrica, sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial $P2_12_12_1$ (IZUNAS), para apenas uma molécula na cela unitária, sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $C2/c$. Isto exemplifica a complexidade e ao mesmo tempo o fascínio de se trabalhar com cristalografia, pois o montante de dados empíricos ainda é pequeno, desta forma, ainda não é possível estabelecer uma regra geral sobre o modo como os compostos irão cristalizar e, até mesmo, prever quantas moléculas existirão na cela unitária. Outrossim, o caso mais intrigante e singular é apresentado a seguir.

4.2.3.4. IRIFAR

A estrutura de código CSD IRIFAR é o composto: (*E*)-Etil-2-metil-4-(1-(4-metilfenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-4-(1-naftil)-but-2-etanoato (Ma *et al.*, 2011), cuja fórmula estrutural pode ser vista na Figura 4.2.3.4.1, a seguir.

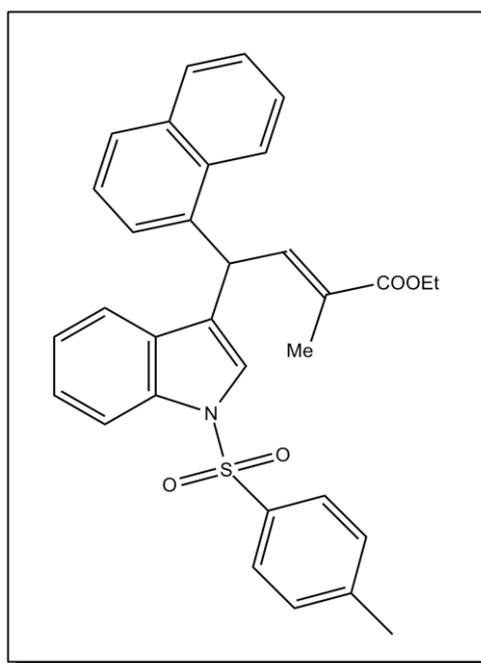


FIGURA 4.2.3.4.1: Fórmula estrutural do composto IRIFAR.

Realizando a superposição das duas moléculas independentes da unidade assimétrica, ao longo dos átomos N-S-C_{Ph}, a qual pode ser vista na Figura 4.2.3.4.2, observa-se que as mesmas também são rotâmeras, com a ligação N-S rodada de 180°.

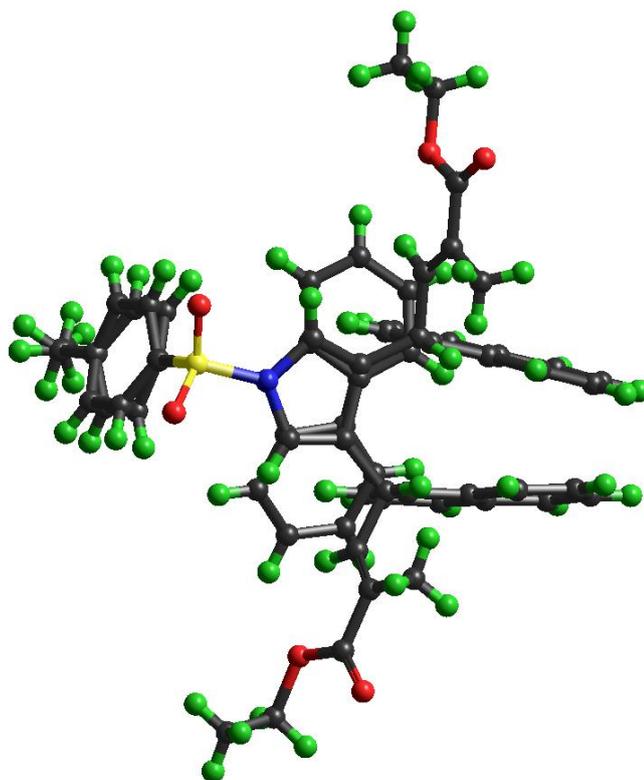


FIGURA 4.2.3.4.2: Sobreposição das moléculas do composto IRIFAR alinhadas pelos átomos N–S–C_{Ph} coincidindo.

O composto foi sintetizado a partir de reações regio e estereosseletivas utilizando alenos, com a finalidade de produzir compostos com alta complexidade estrutural enantiomericamente puros (Ma *et al.*, 2011). O composto IRIFAR (que é o isômero *E*) cristalizou no sistema triclinico, grupo espacial P-1. Já o isômero *Z*, de código IRIFEV (Ma *et al.*, 2011), possui apenas uma molécula na unidade assimétrica, além disso, o composto cristalizou no sistema monoclinico, no grupo espacial P2₁/c. As fórmulas estruturais dos dois compostos podem ser vistas na Figura 4.2.3.4.3.

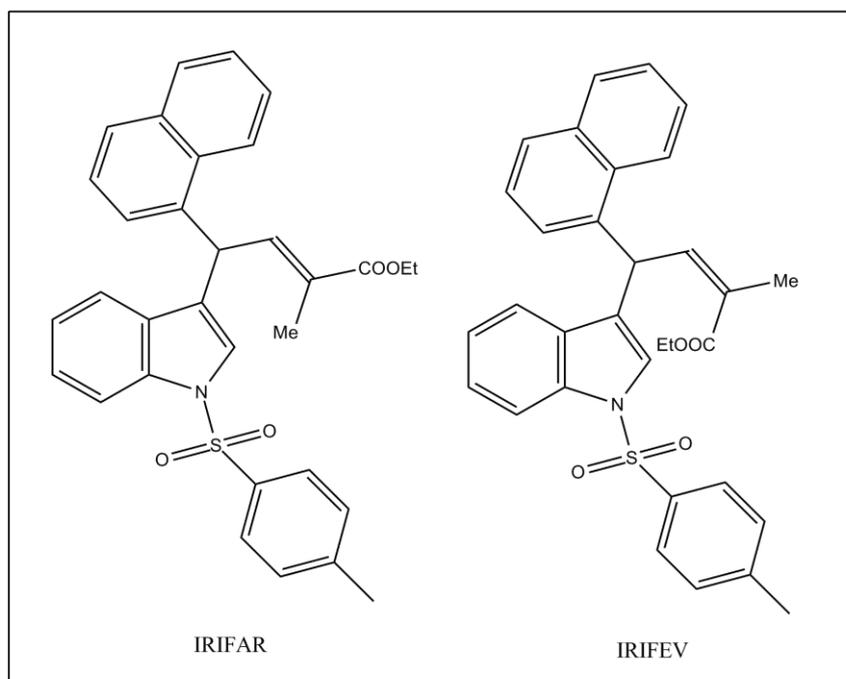


FIGURA 4.2.3.4.3: Fórmulas estruturais de IRIFAR e IRIFEV.

Como explicar tal fenômeno? Por hora a esta pergunta é muito mais simples do que a resposta. Serão necessários muitos outros estudos como este realizado nesta dissertação de mestrado, a fim de um dia, sermos capazes de responder esta questão. Seria apenas um capricho da natureza? Uma vez que as moléculas possuem a mesma energia e, conseqüentemente, têm a mesma chance de cristalizar, já que a barreira rotacional é baixíssima.

5. Conclusões

Foram realizados os estudos cristalográficos dos dois indóis 1,3-substituídos bem como sua análise supramolecular.

Nos dois casos, os indóis apresentaram duas moléculas independentes na unidade assimétrica, ou seja, $Z' = 2$. O curioso é que para o composto 1 as duas moléculas são similares e, para o composto 2 eram rotâmeros.

Os resultados dos cálculos de modelagem molecular ilustraram que o fato de as duas moléculas independentes na unidade assimétrica do composto 1 serem iguais e, as duas do composto 2 serem diferentes, foi uma grande casualidade, já que a barreira rotacional de interconversão de um rotâmero em outro (em ambos os compostos) é de 2,0 a 3,0 $\text{k}\cdot\text{mol}^{-1}$, ou seja, uma energia muito pequena.

Outro fato interessante é que os compostos são muito similares, há apenas a troca do grupo etenil por um grupo formil e, mesmo assim eles apresentam empacotamentos cristalinos muito distintos. Sendo que o composto 1 cristalizou no sistema triclinico e o composto 2 cristalizou no sistema ortorrômbico, mostrando que a afirmação de que não há “impressões digitais” nos padrões de difração, mesmo quando se trabalha com moléculas de uma mesma classe (Zukerman-Schpector, 1982) é verdadeira. Sendo esta, para alguns, a maior dificuldade em se estudar cristalografia, porém para outros, esta é a magia que nunca termina.

Finalmente foram realizados cálculos similares para estruturas com um esqueleto similar e que também apresentavam duas moléculas dependentes na unidade assimétrica, e em todos os casos as diferenças de energia entre as moléculas ou seus rotâmeros é muito baixa de forma que a preferência por uma ou outra conformação não é possível ser racionalizada pelas diferenças em energia. Mai ainda, encontramos um caso em que o mesmo composto a configuração E cristaliza com duas moléculas na unidade assimétrica enquanto que o composto na configuração Z o faz com uma só.

Desta forma cabe continuar a estudar este tipo de comportamento, tanto por meios cristalográficos como teóricos, para que num futuro, talvez próximo, se possa explicá-los e desta forma prevê-los, ou atribuir, simplesmente, que eles são oriundos de um mero acaso.

6. Referências

- Aakeröy, C. B. "Crystal Engineering: Strategies and Architectures". *Acta Cryst.* **1997**, *B53*, 569-586.
- Allen, F.H. "The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising". *Acta Cryst.*, **2002**, *B58*, 380-388.
- Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. "Completion and Refinement of Crystal-Structures with SIR92". *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343-350.
- Azároff, L. V. "*Elements of X Ray Crystallography*". New York: McGraw-Hill, **1968**, *1^a ed.* 610 p.
- Becke, A. D. "Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange". *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- Ben-Abraham, S. I. "What is a Crystal? – Follow-up". *Z. Kristallogr.* **2007**, *222*, 566.
- Ben-Abraham, S. I. "What is a Crystal?" *Z. Kristallogr.* **2007**, *222*, 310.
- Bernstein, J. "*Polymorphism in Molecular Crystals*". Oxford: Oxford University Press, **2008**, *1^a ed.* 424 p.
- Bode, B. M.; Gordon, M. S. "MacMolPlot: A Graphical User Interface for GAMESS. *J. Mol. Graphics Mod.* **1998**, *16*, 133-138.
- Borchardt-Ott, W. "*Crystallography: an Introduction*". New York: Springer, **2012**, *3^a ed.* 355 p.
- Braga, D. "Crystal Engineering, Where From? Where to?" *Chem. Commun.* **2003**, *22*, 2751-2754.
- Brandl, M.; Weiss, M. S.; Jabs, A.; Sühnel, J.; Hilgenfeld, R. "C–H... π -Interactions in Proteins". *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 357-377.
- Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. "Supramolecular Aggregation Patterns Based on the Bio-inspired Se(lone pair)... π (aryl) Synthons". *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 412-438.
- Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. "*Introdução à Biofísica Estrutural*". São Carlos: EdUFSCar, **2009**, *1^a ed.* 71 p.
- Carvalho, F. A. "*Éteres de Coroa: do Reconhecimento às Aplicações*". Porto, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Fernando Pessoa, **2011**. Dissertação de Mestrado, 49 p.
- Cheney, M. L.; McManus, G. J.; Perman, A.; Wang, Z.; Zaworotko, M. J. "The Role of Cocrystals in Solid-State Synthesis: Cocrystal-Controlled Solid-State Synthesis of Imides". *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 616-617.

Clegg, W.; Nichol, G. S. "The Importance of Weak C-H...O Bonds and p...p Stacking Interactions in the Formation of Organic 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene Complexes with $Z' > 1$ ". *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 451-460.

Collins, J. B.; Schleyer, P. V.; Binkley, J. S.; Pople, J. A. "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XVII. Geometries and Binding Energies of Second-Row Molecules. A Comparison of Three Basis Sets". *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 5142-5151.

Cullity, B. D. "X Ray Diffraction". Massachusetts: Addison-Wesley, **1978**, 2^a ed. 555 p.

Cunha, S. "Método Simples de Formação de Monocristal de Substância Orgânica para Estudo Estrutural por Difração de Raios X". *Quím. Nova*, **2008**, *31*, 906-909.

Davey, R. J.; Allen, K.; Blagden, N.; Cross, W. L.; Lieberman, H. F.; Quayle, M. J.; Righini, S.; Seton, L.; Tiddy, G. J. T. "Crystal Engineering – Nucleation, the Key Step". *Cryst. Eng. Comm.* **2002**, *4*, 257-264.

Desiraju, G. R. "Designer Crystals: Intermolecular Interactions, Network Structures and Supramolecular Synthons". *Chem. Commun.* **1997**, *16*, 1475-1482.

Desiraju, G. R. "On the Presence of Multiple Molecules in the Crystal Asymmetric Unit ($Z' > 1$)". *Cryst. Eng. Comm.* **2007**, *9*, 91-92.

Desiraju, G. R. "The C-H...O Hydrogen Bond in Crystals: What is It?" *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 290-296.

Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach". Chichester: John Wiley & Sons, **2009**, 3^a ed. 539 p.

Dunitz, J. D. "Crystal and co-crystal: A Second Opinion". *Cryst. Eng. Comm*, **2003**, *5*, 506-507.

Dunitz, J. D. "Phase Transitions in Molecular Crystals from a Chemical Viewpoint". *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 177-185.

Dunitz, J. D.; Bernstein, J. "Disappearing Polymorphs". *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193-200.

D'Vries, R. F.; Snejko, N.; Gutiérrez-Puebla, E.; Iglesias, M.; Monge, M. A. "Supramolecular Structures via Hydrogen Bonds and π -Stacking Interactions in Novel Anthraquinonedisulfonates of Zinc, Nickel, Cobalt, Cooper and Manganese". *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, *382*, 119-126.

Earnest, T.; Miao, J.; Ishikawa, T.; Shen, Q. "Extending X Ray Crystallography to Allow the Imaging of Noncrystalline Materials, Cells, and Single Protein Complexes". *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 387-410.

Farrugia, L. J. "ORTEP-3 for Windows – A Version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI)". *J. Apply. Cryst.* **1997**, *30*, 568-568.

Farrugia, L. J. "WinGX Suite for Small-Molecule Single-Crystal Crystallography". *J. Apply. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.

Foster, J. P.; Weinhold, F. "Natural Hybrid Orbitals". *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211-7218.

Fyfe, M. C. T.; Stoddart, J. F. "Synthetic Supramolecular Chemistry". *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393-401.

Gavezzotti, A. "Structure and Energy in Organic Crystals with Two Molecules in the Asymmetric Unit: Causality or Chance?" *Cryst. Eng. Comm.* **2008**, *10*, 389-398.

Giacovazzo, C.; Monaco, H. L.; Viterbo, D.; Scordari, F.; Gilli, G. Zanotti, G.; Catti, M. "*Fundamentals of Crystallography*". edit. Giacovazzo, C. New York: IUCr e Oxford University Press, **2000**, *1^a ed*, 654 p.

Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. "Improved Algorithms for Reaction Path Following: Higher-Order Implicit Algorithms". *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853-5860.

Haiduc, I.; Edelmann, F. T. "*Supramolecular Organometallic Chemistry*". Weinheim: Wiley-VCH, **1999**, *1^a ed*. 471 p.

Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals". *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657-2664.

Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A.; Ditchfield, R. "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. IV. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Orbitals. Extension to Second-Row Molecules". *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 2769-2773.

Hohenberg, P.; Kohn, W. "Inhomogeneous Electron Gas". *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864-B871.

Jensen, F. "Locating Transition Structures by Mode Following: A Comparison of Six Methods on the Ar₈ Lennard-Jones Potential". *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 6706-6718.

Kohn, W.; Sham, L. J. "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects". *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133-A1138.

Kovalchuk, M. V. "Crystallography as a Methodology for Scientific Development in the 21st Century: a Review". *Cryst. Rep.* **2011**, *56*, 539-552.

Ladd, M. F. C.; Palmer, R. A. "*Structure Determination by X Ray Crystallography*". New York: Plenum Press, **1994**, *3^a ed*. 586 p.

Latimer, W. M.; Rodebush, W. H. "Polarity and Ionization from the Standpoint of the Lewis Theory of Valence". *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419-1433.

Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. "Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron-Density". *Phys. Rev.* **1988**, *37*, B785-B789.

Lehn, J. M. "Cryptates: Inclusion Complexes of Macropolycyclic Receptor Molecules". *Pure & Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871-892.

Lehn, J. M. "*Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*". Weinheim: VCH, **1995**, 1^a ed. 271 p.

Lewis, G. N. "The Atom and the Molecule". *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762-785.

Lifshitz, R. "What is a Crystal?" *Z. Kristallogr.* **2007**, *222*, 313-317.

Llinàs, A.; Goodman, J. M. "Polymorph Control: Past, Present and Future. *Drug Discovery Today.* **2008**, *13*, 198-210.

Lutz, G.; Pindur, U.; Schollmeyer, D. "*Contribution from Thesis*". Mainz, Institut für Pharmazie – University of Mainz, **2001**.

Ma, S.; Fu, C.; Fang, Z. "Studies on the Intermolecular Hydroarylation of *N*-Ts- or *N*-Ac-Protected Indoles and 2,3-Allenolates". *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1227-1231.

Madureira, L. S. "*Influência do Empacotamento Cristalino nas Conformações de N,N'-bis(piridina-*n*-ilmetil) Etanodiamidas e Tioamidas Análogas (n = 2, 3, 4)*". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **2010**. Dissertação de Mestrado, 228 p.

Maganhi, S. H. "*Telurooxetanas: Estudos Cristalográficos, Modelagem Molecular e Cálculos de Docking para Aplicação Biológica*". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **2009**. Dissertação de Mestrado, 83 p.

Meza-León, R. L.; Crich, D.; Bernès, S.; Quintero, L. "Endo-Selective Quenching of Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-Based *N*-Acyliminium Ions". *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3976-3978.

Morgon, N. H.; Coutinho, K. "*Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*". São Paulo: Livraria da Física. **2007**, 1^a ed, 376 p.

Muller, A. J.; DuHadaway, J. B.; Donover, P. S.; Satanto-Ward, E.; Prendergast, G. C. "Inhibition of Indoleamine 2,3-Dioxygenase, an Immunoregulatory Target of the Cancer Suppression Gene *Bin1*, Potentiates Cancer Chemotherapy". *Nat. Med.* **2005**, *11*, 312-319.

Munn, D. H.; Mellor, A. L. "Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Tumor-Induced Tolerance". *J. Clin. Inv.* **2007**, *117*, 1147-1154.

Nangia, A. "Supramolecular Chemistry and Crystal Engineering". *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 295-310.

Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. "The Structure of Proteins: Two Hydrogen-Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain". *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*. **1951**, *37*, 205-211.

Pauling, L.; Corey, R. B. "Configurations of Polypeptide Chains with Favored Orientations Around Single Bonds: Two New Pleated Sheets". *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*. **1951**, *37*, 729-740.

Pennington, W. T. "DIAMOND – Visual Crystal Structure Information System". *J. Apply. Cryst.* **1999**, *32*, 1028-1029.

Pepinsky, R. "Crystal Engineering – New Concept in Crystallography". *Phys. Rev.* **1955**, *100*, 971-971.

Pindur, U.; Lutz, G.; Fischer, G.; Schollmeyer, D.; Massa, V.; Schröder, L. "Cycloadditions of Vinylindoles with Chiral Carbodienophiles: The First Assymmetric Diels-Alder Reactions in the Vinylhetarene Series". *Tetrah.* **1993**, *49*, 2863-2872.

Pople, J. A.; Harihara, P. C. "Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies". *Theoret. Chim. Acta.* **1973**, *28*, 213-222.

Pople, J. A.; Hehre, W. J.; Ditchfield, R. "Self-Consistente Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basics Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules". *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-2261.

Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M. "*Farmacologia*". Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2002**, 4^aed. 703 p.

Reed, A. E.; Weinhold, F. "Natural Bond Orbital Analysis of Near-Hartree-Fock Water Dimer". *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066-4073.

Reed, A. E.; Weinhold, F. "Natural Localized Molecular Orbitals". *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736-1740.

Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A. "Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint". *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

Röhrig, U. F.; Awad, L.; Grosdidier, A.; Larrieu, P.; Stroobant, V.; Colau, D.; Cerundolo, V.; Simpson, A. J. G.; Vogel, P.; Van den Eynde, B. J.; Zoete, V.; Michielin O. "Rational Design of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibitors". *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1172-1189.

Rupp, B. "*Biomolecular Crystallography: Principles, Practice, and Application to Structural Biology*". New York: Garland Science, **2010**, 1^a ed. 809 p.

Schmidt, G. M. J. "Photodimerization in the Solid State". *Pure and Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647-678.

Sheldrick, G. M. "*Computational Crystallography*". edit. Sayre, D. Oxford: Clarendon Press, **1982**, 1^a ed. 488 p.

Sheldrick, G. M. "Phase Annealing in SHELX-90: Direct Methods for Larger Structures". *Acta Cryst. A* **1990**, *46*, 467-473.

Sheldrick, G. M. "*SHELXL – Program for Crystal Structure Refinement*". Göttingen: University of Göttingen, **1997**.

Shriver, D. F.; Atkins, P. W. "*Química Inorgânica*". trad. Gomes, M. A. Porto Alegre: Bookman, **2003**, 3ª ed. 816 p.

Simard, M.; Su, D.; Wuest, J. D. "Use of Hydrogen Bonds to Control Molecular Aggregation. Self-Assembly of Three-Dimensional Networks with Large Chambers". *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696-4698.

Stahly, G. P. "Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for a Prevalence of Polymorphs and Cocrystals". *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 1007-1026.

Steed, J. W. "Should Solid-State Molecular Packing Have to Obey the Rules of Crystallographic Symmetry?" *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, *5*, 169-179.

Steed, J. W.; Anderson, K. M.; Goeta, A. E.; Hancock, K. S. B. "Unusual Variations in the Incidence of $Z' > 1$ in Oxo-Anion Structures". *Chem. Comm.* **2006**, *20*, 2138-2140.

Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Manarin, F.; Ludtke, D. S.; Zukerman-Schpector, J.; Madureira, L. S.; Tiekink, E. R. T. "Synthesis of 1,2,3-Triazolopyranosides Through Click Chemistry Reaction". *Tetrah. Lett.* **2012**, *53*, 1742-1747.

Steurer W. "What is a Crystal? Introductory Remarks to an Ongoing Discussion". *Z. Kristallogr.* **2007**, *222*, 308-309.

Sugimoto, H.; Oda, S.; Otsuki, T.; Hino, T.; Yoshida, T.; Shiro, Y. "Crystal Structure of Human Indoleamine 2,3-dioxygenase: Catalytic Mechanism of O₂ Incorporation by a Heme-Containing Dioxygenase". *PNAS.* **2006**, *103*, 2611-2616.

Tiekink, E. R. T.; Vittal, J. J. "*Frontiers in Crystal Engineering*". Chichester: John Wiley & Sons, **2006**, 1ª ed. 332 p.

Tiekink, E. R. T.; Vittal, J. J.; Zaworotko, M. "*Organic Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*". Chichester: John Wiley & Sons, **2010**, 1ª ed. 336 p.

Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J. "A Structural Survey of Metal... π Heteroaromatic Supramolecular Synthons for Metal = Tellurium, Tin, and Gold". *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11*, 2701-2711.

Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J. "Gold... π Aryl Interactions as Supramolecular Synthons". *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11*, 1176-1186.

Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J. "Pb... π Aryl Interactions as Supramolecular Synthons". *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 535-543.

Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J. “*The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*”. Chichester: John Wiley & Sons, **2012**, 1^a ed. 392 p.

Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. “Pharmaceutical Co-crystals”. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 499-516.

Zhu, J.; Zhang, X.; Chen, S.; Huang, X.; Zhang, Q. “N-(*p*-Toluenesulfonyl)-3-acetylindole”. *J. Anhui. Univ. Technol.* **2007**, *24*, 273-273.

Zukerman-Schpector, J. “*Determinação das Estruturas Cristalinas e Moleculares da 4-Hidroxi-4-fenilhexanamida e do Nitrato de 1-Fenil-3,5-dimetilpirazolio por Difração de Raios X*”. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Físico-Química – USP, **1982**. Dissertação de Mestrado, 146 p.

Zukerman-Schpector, J.; Haiduc, I.; Tiekink, E. R. T. “The Metal-carbonyl... π (aryl) Interaction as a Supramolecular Synthons for the Stabilisation of Transition Metal Carbonyl Crystal Structures”. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 12682-12684.

Zukerman-Schpector, J.; Otero-de-la-Roza, A. O.; Luaña, V.; Tiekink, E. R. T. “Supramolecular Architectures Based on As(lone pair)... π (aryl) Interactions”. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 7608-7610.

Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. “What is a Co-crystal?” *Z. Kristallogr.* **2008**, *223*, 233-234.

Zukerman-Schpector, J.; Wulf, G. D.; Stefani, H. A.; Vasconcelos, S. N. S.; Weng Ng, S.; Tiekink, E. R. T. “3-Etenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1*H*-indole”. *Acta Cryst.* **2012**, *E68*, o1829-o1830.

7. Anexos

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

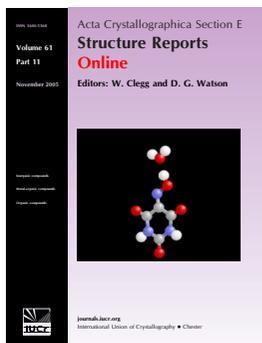
Editors: W. T. A. Harrison, H. Stoeckli-Evans,
E. R. T. Tiekink and M. Weil

3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1*H*-indole

Julio Zukerman-Schpector, Glaudeston D. Wulf, Hélio A. Stefani, Stanley N. S. Vasconcelos, Seik Weng Ng and Edward R. T. Tiekink

Acta Cryst. (2012). **E68**, o1829–o1830

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-indole

Julio Zukerman-Schpector,^{a*} Glaudeston D. Wulf,^a Hélio A. Stefani,^b Stanley N. S. Vasconcelos,^b Seik Weng Ng^{c,d} and Edward R. T. Tiekink^c

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CP 676, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil, ^bDepartamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil, ^cDepartment of Chemistry, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia, and ^dChemistry Department, Faculty of Science, King Abdulaziz University, PO Box 80203 Jeddah, Saudi Arabia

Correspondence e-mail: julio@power.ufscar.br

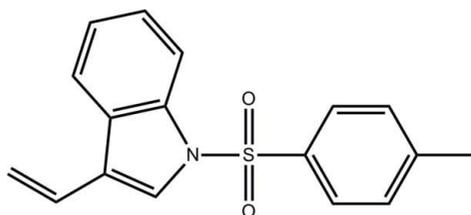
Received 10 May 2012; accepted 11 May 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 100$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.005$ Å; R factor = 0.069; wR factor = 0.185; data-to-parameter ratio = 16.0.

Two independent but very similar molecules comprise the asymmetric unit of the title compound, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. The molecules have L-shapes with the dihedral angles between the fused-ring system (r.m.s. deviations = 0.036 and 0.019 Å, respectively) and the benzene ring being almost the same, *i.e.* 82.98 (12) and 84.46 (13)°, respectively. The terminal ethenyl group is almost coplanar with the ring to which it is connected [$\text{C}-\text{C}-\text{C}$ torsion angles = -173.7 (4) and -171.7 (4)°, respectively]. Supramolecular arrays parallel to $(\bar{1}24)$ stabilized by $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ interactions feature in the crystal packing.

Related literature

For background to the biological activity of indoleamine 2,3-dioxygenase and inhibitors, see: Rohrig *et al.* (2010); Munn & Mellor (2007); Muller *et al.* (2005). For related structures, see: Seshadri *et al.* (2002); Senthil Kumar *et al.* (2006); Chakkaravarthi *et al.* (2008).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$
 $M_r = 297.37$
 Triclinic, $P\bar{1}$
 $a = 9.8809$ (4) Å
 $b = 10.0167$ (3) Å
 $c = 15.5280$ (5) Å
 $\alpha = 83.687$ (3)°
 $\beta = 77.864$ (3)°
 $\gamma = 88.769$ (3)°
 $V = 1493.41$ (9) Å³
 $Z = 4$
 Cu $K\alpha$ radiation
 $\mu = 1.95$ mm⁻¹
 $T = 100$ K
 $0.35 \times 0.30 \times 0.25$ mm

Data collection

Agilent SuperNova (Dual, Cu at zero) diffractometer with an Atlas detector
 Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis PRO*; Agilent, 2010)
 $T_{\min} = 0.548$, $T_{\max} = 0.641$
 11566 measured reflections
 6103 independent reflections
 5505 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.019$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.069$
 $wR(F^2) = 0.185$
 $S = 1.02$
 6103 reflections
 381 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max} = 0.94$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.46$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

*Cg*1, *Cg*2 and *Cg*3 are the centroids of the C1–C6, N2–C25 and C18–C23 rings, respectively.

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
C8–H8 \cdots O2 ⁱ	0.95	2.50	3.433 (4)	166
C20–H20 \cdots O2 ⁱⁱ	0.95	2.52	3.373 (5)	149
C25–H25 \cdots O4 ⁱⁱⁱ	0.95	2.48	3.406 (4)	166
C30–H30 \cdots Cg1 ^{iv}	0.95	2.77	3.617 (4)	149
C34–H34C \cdots Cg2 ^v	0.98	2.95	3.525 (4)	119
C12–H12 \cdots Cg3 ^v	0.95	2.87	3.739 (3)	153
C15–H15 \cdots Cg3 ^v	0.95	2.86	3.638 (3)	140

Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y, -z + 1$; (ii) $x, y + 1, z$; (iii) $-x + 2, -y + 1, -z$; (iv) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (v) $x - 1, y, z$.

Data collection: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2010); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997), *QMol* (Gans & Shalloway, 2001), *DIAMOND* (Brandenburg, 2006) and *MarvinSketch* (ChemAxon, 2009); software used to prepare material for publication: *publCIF* (Westrip, 2010).

We thank the Brazilian agencies: FAPESP (07/59404–2 to HAS), CNPq (300613/2007–5 to HAS and 306532/2009–3 to JZS) and CAPES (808/2009 to JZS) for financial support. We also thank the Ministry of Higher Education (Malaysia) for funding structural studies through the High-Impact Research scheme (UM.C/HIR/MOHE/SC/12).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: HG5227).

References

- Agilent (2010). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies, Yarnton, England.
- Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 115–119.
- Brandenburg, K. (2006). *DIAMOND*. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
- Chakkaravarthi, G., Dhayalan, V., Mohanakrishnan, A. K. & Manivannan, V. (2008). *Acta Cryst.* **E64**, o542.
- ChemAxon (2009). *MarvinSketch*. URL: www.chemaxon.com.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Gans, J. & Shalloway, D. (2001). *J. Mol. Graph. Model.* **19**, 557–559.
- Muller, A. J., DuHadaway, J. B., Donover, P. S., Sutanto-Ward, E. & Prendergast, G. C. (2005). *Nat. Med.* **11**, 312–319.
- Munn, D. H. & Mellor, A. L. (2007). *J. Clin. Invest.* **117**, 1147–1154.
- Rohrig, U. F., Awad, L., Grosdidier, A., Larrieu, P., Stroobant, V., Colau, D., Cerundolo, V., Simpson, A. J., Vogel, P., Van den Eynde, B. J., Zoete, V. & Michielin, O. (2010). *J. Med. Chem.* **53**, 1172–1189.
- Senthil Kumar, G., Chinnakali, K., Balamurugan, R., Mohanakrishnan, A. K. & Fun, H.-K. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, o4972–o4974.
- Seshadri, P. R., Velmurugan, D., Govindaraj, J., Kannadasan, S., Srinivasan, P. C., Shanmuga Sundara Raj, S., Fun, H.-K. & Kim, M. J. (2002). *Acta Cryst.* **C58**, o700–o703.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

supplementary materials

Acta Cryst. (2012). E68, o1829–o1830 [doi:10.1107/S1600536812021526]

3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-indole

Julio Zukerman-Schpector, Glaudeston D. Wulf, Hélio A. Stefani, Stanley N. S. Vasconcelos, Seik Weng Ng and Edward R. T. Tiekink

Comment

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is an enzyme that catalyses the degradation of the essential amino acid tryptophan. Elevated tryptophan catabolism mediated by IDO is associated with a wide variety of human cancers and cataract formation (Rohrig *et al.*, 2010). It has also been shown that inhibition of IDO leads to an arrest in tumour growth (Munn & Mellor, 2007; Muller *et al.*, 2005). As part of our on-going research targeted towards the synthesis of α - and β -hydroxy indols as potential IDO inhibitors, the title compound, (I), was synthesized and its crystal structure determined.

There are two independent molecules in the asymmetric unit of (I), Fig. 1, and as seen from the overlay diagram in Fig. 2, these are almost identical with the r.m.s. deviation being 0.1107 Å. The dihedral angles between the fused ring system (r.m.s. deviations = 0.036 and 0.019 Å for the N1- and N2-containing rings, respectively) and the benzene ring are almost the same, *i.e.* 82.98 (12) and 84.46 (13)°, respectively. The values found in similar structures are of 80.37 (8)° (Chakkaravarthi *et al.*, 2008), 77.41 (5)° (Senthil Kumar *et al.*, 2006) and 66.47 (15)°. (Seshadri *et al.*, 2002). For each molecule, the terminal ethenyl group is almost co-planar to the ring to which it is connected as seen in the values of the C8—C7—C9—C10 and C25—C24—C26—C27 torsion angles of -173.7 (4) and -171.7 (4)°, respectively.

The crystal packing of (I) is sustained by C—H \cdots O and C—H \cdots π interactions, Table 1. These lead to supramolecular arrays parallel to ($\bar{1}$ 2 4), Fig. 2, which stack with no specific intermolecular interactions between them, Fig. 3.

Experimental

A solution of methyltriphenylphosphonium iodide (0.34 g, 0.84 mmol, 1.4 eq.) in THF (5 ml) at 273 K was poured into a two-necked round-bottomed flask under a nitrogen atmosphere and then under continuous stirring *n*BuLi (0.36 ml, 0.72 mmol, 1.2 eq.) was added drop-wise at 195 K. The mixture was left in a water/ice bath for 20 min, then a solution of 1-tosyl-1-*H*-indol-carbaldehyde (0.181 g) in THF (5 ml) was added. After stirring for another 20 min. the solution was warmed to room temperature and water added. The mixture was extracted with Et₂O, washed with NH₄Cl and dried under MgSO₄. The remaining solvent was removed under reduced pressure. Purification through flash chromatography with a solution of hexane and ethyl acetate in a 7:3 ratio give the pure product (yield = 62%). Crystals for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from EtOAc held at 293 K; *M.pt.*: 374–375 K.

NMR ¹H (CDCl₃, 300 MHz, p.p.m.): δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1*H*), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2*H*), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1*H*), 7.59 (s, 1*H*), 7.34–7.23 (m, 2*H*), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2*H*), 6.75 (dd, *J* = 17.8 and 11.3 Hz, 1*H*), 5.78 (d, *J* = 17.8 Hz, 1*H*), 5.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1*H*), 2.29 (s, 3*H*). NMR ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, p.p.m.): δ 145.04, 135.55, 135.19, 129.91 (2 C), 129.04, 127.57, 126.85 (2 C), 124.92, 124.09, 123.53, 121.00, 120.43, 115.35, 113.76, 21.54.

Refinement

The H atoms were geometrically placed ($C-H = 0.95-0.98 \text{ \AA}$) and refined as riding with $U_{iso}(H) = 1.2-1.5U_{eq}(C)$.

Computing details

Data collection: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2010); cell refinement: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2010); data reduction: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2010); program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1999); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997), *QMol* (Gans & Shalloway, 2001), *DIAMOND* (Brandenburg, 2006) and *MarvinSketch* (ChemAxon, 2009); software used to prepare material for publication: *publCIF* (Westrip, 2010).

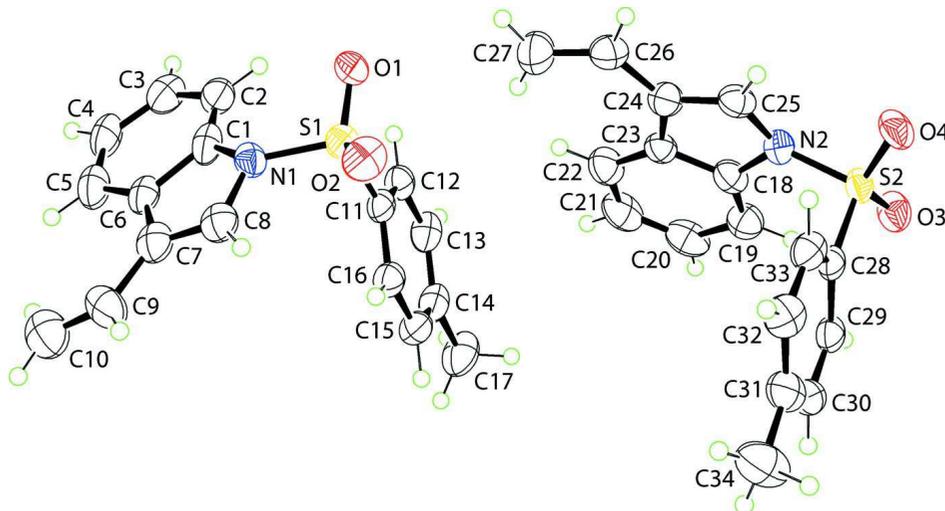


Figure 1

The molecular structures of the two independent molecules in (I) showing atom labelling scheme and displacement ellipsoids at the 50% probability level (arbitrary spheres for the H atoms).

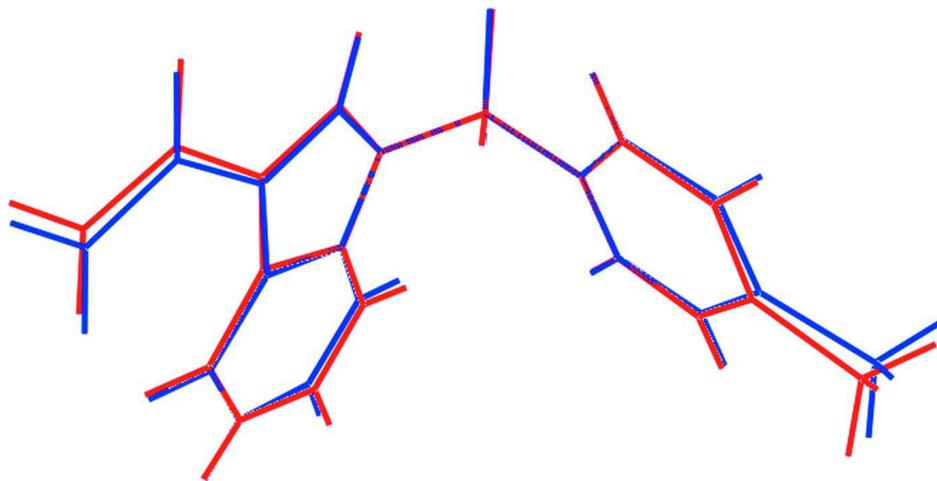
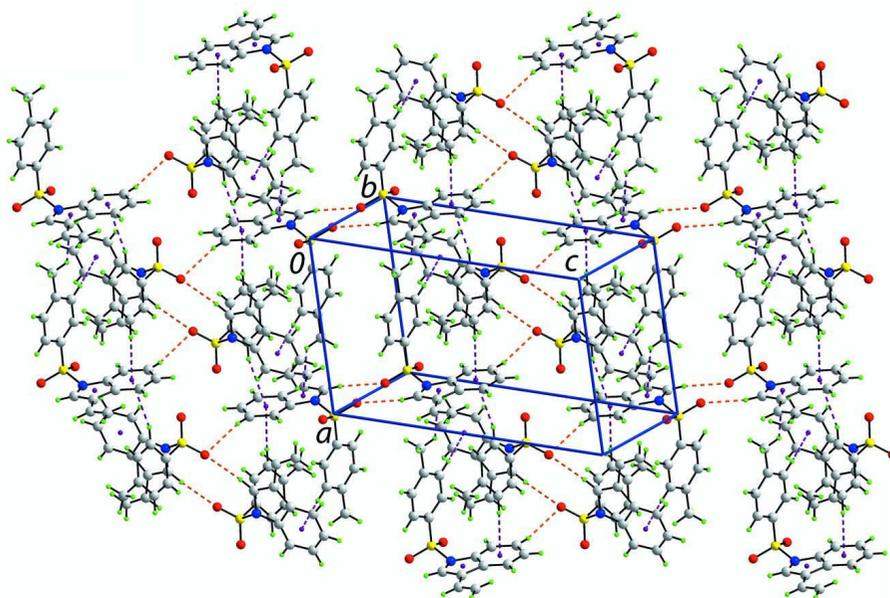
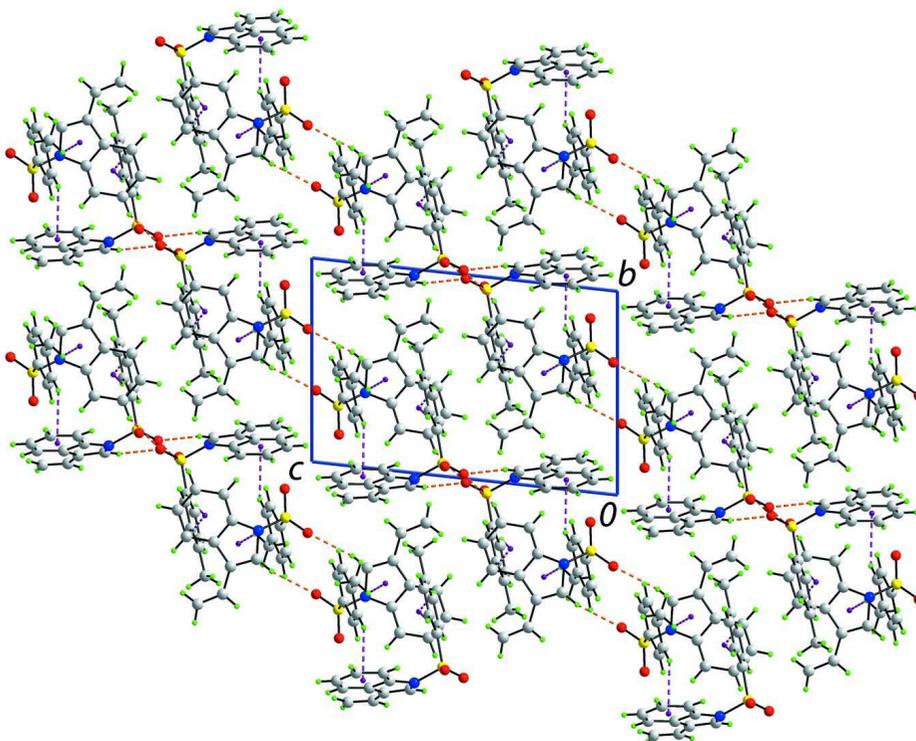


Figure 2

Overlay diagram for the S1- (red) and S2-containing (blue) molecules aligned so that the $N1-S1-C11$ and $N2-S2-C28$ atoms were coincident.

**Figure 3**

A view of the supramolecular array parallel to $(\bar{1} 2 4)$ in (I). The C—H \cdots O and C—H \cdots π interactions are shown as orange and purple dashed lines, respectively.

**Figure 4**

A view in projection down the a axis of the unit-cell contents of (I) highlighting the stacking of supramolecular layers. The C—H \cdots O and C—H \cdots π interactions are shown as orange and purple dashed lines, respectively.

3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-indole

Crystal data

C₁₇H₁₅NO₂S

M_r = 297.37

Triclinic, *P*1̄

Hall symbol: -P 1

a = 9.8809 (4) Å

b = 10.0167 (3) Å

c = 15.5280 (5) Å

α = 83.687 (3)°

β = 77.864 (3)°

γ = 88.769 (3)°

V = 1493.41 (9) Å³

Z = 4

F(000) = 624

D_x = 1.323 Mg m⁻³

Cu *Kα* radiation, *λ* = 1.54184 Å

Cell parameters from 5330 reflections

θ = 2.9–75.8°

μ = 1.95 mm⁻¹

T = 100 K

Prism, colourless

0.35 × 0.30 × 0.25 mm

Data collection

Agilent SuperNova (Dual, Cu at zero)

diffractometer with an Atlas detector

Radiation source: fine-focus sealed tube

Graphite monochromator

Detector resolution: 10.4041 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan

(*CrysAlis PRO*; Agilent, 2010)

T_{min} = 0.548, *T_{max}* = 0.641

11566 measured reflections

6103 independent reflections

5505 reflections with *I* > 2σ(*I*)

R_{int} = 0.019

θ_{max} = 76.0°, *θ_{min}* = 2.9°

h = -12→12

k = -12→11

l = -19→17

Refinement

Refinement on *F*²

Least-squares matrix: full

R[*F*² > 2σ(*F*²)] = 0.069

wR(*F*²) = 0.185

S = 1.02

6103 reflections

381 parameters

0 restraints

Primary atom site location: structure-invariant

direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H-atom parameters constrained

w = 1/[σ²(*F_o*²) + (0.0942*P*)² + 2.0717*P*]

where *P* = (*F_o*² + 2*F_c*²)/3

(Δσ)_{max} < 0.001

Δρ_{max} = 0.94 e Å⁻³

Δρ_{min} = -0.46 e Å⁻³

Special details

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

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

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (Å²)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U_{iso}</i> */ <i>U_{eq}</i>
S1	0.71402 (8)	0.06134 (7)	0.57164 (4)	0.0379 (2)
S2	0.89812 (7)	0.71152 (6)	0.08641 (4)	0.03595 (19)
O1	0.8589 (2)	0.0488 (2)	0.56504 (14)	0.0471 (5)

O2	0.6524 (3)	0.0203 (2)	0.50369 (14)	0.0542 (6)
O3	0.9112 (2)	0.8520 (2)	0.08884 (15)	0.0480 (5)
O4	0.9752 (2)	0.6483 (2)	0.01369 (14)	0.0483 (5)
N1	0.6393 (3)	-0.0306 (2)	0.66474 (16)	0.0382 (5)
N2	0.9472 (3)	0.6333 (3)	0.17477 (16)	0.0404 (5)
C1	0.6788 (4)	-0.0325 (3)	0.74573 (19)	0.0449 (7)
C2	0.7995 (4)	0.0015 (3)	0.7654 (2)	0.0493 (7)
H2	0.8760	0.0333	0.7202	0.059*
C3	0.8076 (4)	-0.0119 (4)	0.8550 (2)	0.0553 (8)
H3	0.8898	0.0140	0.8715	0.066*
C4	0.6984 (4)	-0.0617 (3)	0.9187 (2)	0.0544 (9)
H4	0.7090	-0.0756	0.9784	0.065*
C5	0.5724 (4)	-0.0930 (3)	0.8997 (2)	0.0559 (9)
H5	0.4975	-0.1239	0.9463	0.067*
C6	0.5557 (4)	-0.0792 (3)	0.81181 (19)	0.0420 (7)
C7	0.4485 (4)	-0.0954 (3)	0.7646 (2)	0.0482 (7)
C8	0.4978 (4)	-0.0643 (3)	0.6777 (2)	0.0464 (7)
H8	0.4464	-0.0648	0.6325	0.056*
C9	0.3022 (4)	-0.1397 (3)	0.7985 (3)	0.0592 (9)
H9	0.2490	-0.1537	0.7559	0.071*
C10	0.2413 (5)	-0.1609 (4)	0.8818 (3)	0.0692 (11)
H10A	0.2909	-0.1481	0.9265	0.083*
H10B	0.1474	-0.1891	0.8979	0.083*
C11	0.6616 (3)	0.2251 (3)	0.59101 (17)	0.0352 (6)
C12	0.7527 (3)	0.3103 (3)	0.61593 (18)	0.0406 (6)
H12	0.8434	0.2813	0.6204	0.049*
C13	0.7080 (4)	0.4379 (3)	0.6340 (2)	0.0471 (7)
H13	0.7696	0.4979	0.6499	0.057*
C14	0.5751 (4)	0.4798 (3)	0.6294 (2)	0.0472 (7)
C15	0.4850 (3)	0.3920 (3)	0.6042 (2)	0.0466 (7)
H15	0.3938	0.4204	0.6006	0.056*
C16	0.5281 (3)	0.2648 (3)	0.58467 (19)	0.0410 (6)
H16	0.4676	0.2054	0.5672	0.049*
C17	0.5264 (5)	0.6181 (3)	0.6508 (3)	0.0652 (11)
H17A	0.5739	0.6469	0.6951	0.098*
H17B	0.4263	0.6161	0.6745	0.098*
H17C	0.5472	0.6811	0.5969	0.098*
C18	0.9102 (3)	0.6694 (3)	0.2611 (2)	0.0421 (6)
C19	0.8755 (3)	0.7930 (3)	0.2880 (2)	0.0485 (7)
H19	0.8698	0.8696	0.2470	0.058*
C20	0.8481 (4)	0.8009 (4)	0.3812 (2)	0.0560 (9)
H20	0.8223	0.8846	0.4033	0.067*
C21	0.8583 (4)	0.6908 (4)	0.4390 (2)	0.0584 (9)
H21	0.8402	0.6998	0.5007	0.070*
C22	0.8945 (4)	0.5654 (4)	0.4106 (2)	0.0507 (8)
H22	0.9018	0.4896	0.4519	0.061*
C23	0.9197 (3)	0.5538 (3)	0.32029 (18)	0.0365 (6)
C24	0.9604 (3)	0.4422 (3)	0.2660 (2)	0.0427 (7)
C25	0.9723 (3)	0.4917 (3)	0.18085 (19)	0.0414 (6)

H25	0.9943	0.4404	0.1318	0.050*
C26	0.9893 (3)	0.3026 (3)	0.2919 (2)	0.0493 (7)
H26	1.0293	0.2505	0.2455	0.059*
C27	0.9658 (4)	0.2395 (4)	0.3737 (2)	0.0627 (10)
H27A	0.9260	0.2868	0.4227	0.075*
H27B	0.9890	0.1473	0.3831	0.075*
C28	0.7235 (3)	0.6688 (3)	0.10340 (16)	0.0350 (6)
C29	0.6230 (3)	0.7598 (3)	0.13615 (18)	0.0406 (6)
H29	0.6483	0.8447	0.1498	0.049*
C30	0.4852 (3)	0.7244 (4)	0.14844 (19)	0.0475 (7)
H30	0.4156	0.7863	0.1703	0.057*
C31	0.4465 (4)	0.5999 (4)	0.1294 (2)	0.0528 (8)
C32	0.5503 (4)	0.5089 (4)	0.0993 (2)	0.0510 (8)
H32	0.5253	0.4224	0.0882	0.061*
C33	0.6889 (3)	0.5426 (3)	0.08540 (19)	0.0428 (7)
H33	0.7589	0.4807	0.0640	0.051*
C34	0.2970 (4)	0.5637 (6)	0.1404 (3)	0.0743 (12)
H34A	0.2841	0.4677	0.1603	0.111*
H34B	0.2686	0.5838	0.0836	0.111*
H34C	0.2404	0.6160	0.1845	0.111*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
S1	0.0481 (4)	0.0398 (4)	0.0250 (3)	0.0088 (3)	-0.0040 (3)	-0.0082 (2)
S2	0.0461 (4)	0.0315 (3)	0.0261 (3)	0.0029 (3)	0.0007 (3)	-0.0015 (2)
O1	0.0473 (12)	0.0503 (12)	0.0362 (11)	0.0102 (9)	0.0053 (9)	-0.0015 (9)
O2	0.0745 (16)	0.0575 (14)	0.0364 (11)	0.0124 (12)	-0.0174 (11)	-0.0212 (10)
O3	0.0620 (14)	0.0317 (10)	0.0446 (12)	-0.0025 (9)	0.0007 (10)	-0.0017 (8)
O4	0.0577 (13)	0.0453 (12)	0.0345 (11)	0.0038 (10)	0.0089 (9)	-0.0086 (9)
N1	0.0436 (13)	0.0332 (11)	0.0343 (12)	0.0008 (9)	0.0005 (10)	-0.0058 (9)
N2	0.0424 (13)	0.0452 (13)	0.0315 (12)	0.0022 (10)	-0.0054 (10)	-0.0004 (10)
C1	0.072 (2)	0.0307 (13)	0.0294 (14)	0.0035 (13)	-0.0069 (13)	-0.0019 (11)
C2	0.0564 (19)	0.0441 (16)	0.0438 (17)	0.0082 (14)	-0.0053 (14)	-0.0005 (13)
C3	0.067 (2)	0.0507 (19)	0.0508 (19)	0.0103 (16)	-0.0198 (17)	-0.0053 (15)
C4	0.081 (3)	0.0498 (18)	0.0329 (15)	0.0047 (17)	-0.0178 (16)	0.0056 (13)
C5	0.080 (3)	0.0447 (17)	0.0365 (16)	0.0042 (16)	-0.0017 (16)	0.0019 (13)
C6	0.0633 (19)	0.0284 (13)	0.0318 (14)	0.0089 (12)	-0.0043 (13)	-0.0045 (10)
C7	0.063 (2)	0.0314 (14)	0.0487 (17)	0.0036 (13)	-0.0063 (15)	-0.0068 (12)
C8	0.0548 (18)	0.0334 (14)	0.0509 (18)	0.0014 (13)	-0.0091 (14)	-0.0075 (12)
C9	0.055 (2)	0.0377 (16)	0.077 (3)	-0.0096 (14)	0.0078 (18)	-0.0125 (16)
C10	0.078 (3)	0.054 (2)	0.071 (3)	-0.0040 (19)	-0.003 (2)	-0.0106 (19)
C11	0.0450 (15)	0.0355 (13)	0.0231 (12)	0.0059 (11)	-0.0041 (10)	-0.0011 (10)
C12	0.0457 (16)	0.0435 (15)	0.0306 (13)	0.0015 (12)	-0.0054 (11)	-0.0006 (11)
C13	0.064 (2)	0.0373 (15)	0.0389 (15)	-0.0025 (14)	-0.0102 (14)	-0.0016 (12)
C14	0.068 (2)	0.0361 (15)	0.0346 (15)	0.0087 (14)	-0.0058 (14)	-0.0015 (11)
C15	0.0489 (17)	0.0452 (16)	0.0424 (16)	0.0120 (13)	-0.0062 (13)	0.0014 (13)
C16	0.0464 (16)	0.0416 (15)	0.0338 (14)	0.0045 (12)	-0.0078 (12)	-0.0009 (11)
C17	0.097 (3)	0.0376 (17)	0.058 (2)	0.0162 (18)	-0.011 (2)	-0.0059 (15)
C18	0.0384 (15)	0.0517 (17)	0.0356 (14)	-0.0015 (12)	-0.0042 (11)	-0.0082 (12)

C19	0.0467 (17)	0.0479 (17)	0.0505 (18)	-0.0021 (13)	-0.0081 (14)	-0.0068 (14)
C20	0.0501 (19)	0.059 (2)	0.059 (2)	-0.0021 (15)	-0.0004 (15)	-0.0293 (17)
C21	0.053 (2)	0.087 (3)	0.0372 (17)	-0.0017 (18)	-0.0054 (14)	-0.0227 (17)
C22	0.0513 (18)	0.064 (2)	0.0368 (16)	-0.0004 (15)	-0.0078 (13)	-0.0070 (14)
C23	0.0302 (13)	0.0460 (15)	0.0336 (13)	0.0001 (11)	-0.0072 (10)	-0.0049 (11)
C24	0.0399 (15)	0.0474 (17)	0.0406 (15)	0.0024 (12)	-0.0079 (12)	-0.0049 (12)
C25	0.0382 (15)	0.0496 (17)	0.0374 (15)	0.0048 (12)	-0.0064 (12)	-0.0136 (12)
C26	0.0469 (17)	0.0443 (17)	0.0538 (18)	0.0081 (13)	-0.0037 (14)	-0.0069 (14)
C27	0.075 (3)	0.061 (2)	0.0469 (19)	0.0113 (19)	-0.0055 (17)	0.0011 (16)
C28	0.0449 (15)	0.0355 (13)	0.0229 (11)	0.0054 (11)	-0.0057 (10)	0.0003 (10)
C29	0.0536 (17)	0.0387 (14)	0.0263 (13)	0.0097 (12)	-0.0037 (11)	-0.0006 (10)
C30	0.0484 (17)	0.062 (2)	0.0298 (14)	0.0139 (15)	-0.0043 (12)	-0.0055 (13)
C31	0.0482 (18)	0.079 (2)	0.0324 (15)	0.0026 (16)	-0.0108 (13)	-0.0078 (15)
C32	0.0564 (19)	0.0563 (19)	0.0450 (17)	-0.0009 (15)	-0.0182 (15)	-0.0112 (14)
C33	0.0543 (18)	0.0417 (15)	0.0350 (14)	0.0074 (13)	-0.0134 (12)	-0.0079 (12)
C34	0.050 (2)	0.121 (4)	0.057 (2)	-0.003 (2)	-0.0131 (17)	-0.028 (2)

Geometric parameters (Å, °)

S1—O1	1.418 (2)	C15—C16	1.381 (4)
S1—O2	1.424 (2)	C15—H15	0.9500
S1—N1	1.664 (2)	C16—H16	0.9500
S1—C11	1.748 (3)	C17—H17A	0.9800
S2—O3	1.421 (2)	C17—H17B	0.9800
S2—O4	1.425 (2)	C17—H17C	0.9800
S2—N2	1.661 (2)	C18—C19	1.364 (5)
S2—C28	1.745 (3)	C18—C23	1.412 (4)
N1—C1	1.391 (4)	C19—C20	1.426 (5)
N1—C8	1.413 (4)	C19—H19	0.9500
N2—C18	1.398 (4)	C20—C21	1.360 (6)
N2—C25	1.431 (4)	C20—H20	0.9500
C1—C2	1.351 (5)	C21—C22	1.392 (5)
C1—C6	1.464 (4)	C21—H21	0.9500
C2—C3	1.403 (5)	C22—C23	1.389 (4)
C2—H2	0.9500	C22—H22	0.9500
C3—C4	1.363 (5)	C23—C24	1.473 (4)
C3—H3	0.9500	C24—C25	1.341 (4)
C4—C5	1.388 (6)	C24—C26	1.451 (4)
C4—H4	0.9500	C25—H25	0.9500
C5—C6	1.401 (4)	C26—C27	1.331 (5)
C5—H5	0.9500	C26—H26	0.9500
C6—C7	1.431 (5)	C27—H27A	0.9500
C7—C8	1.339 (5)	C27—H27B	0.9500
C7—C9	1.490 (5)	C28—C29	1.388 (4)
C8—H8	0.9500	C28—C33	1.390 (4)
C9—C10	1.304 (6)	C29—C30	1.383 (5)
C9—H9	0.9500	C29—H29	0.9500
C10—H10A	0.9500	C30—C31	1.392 (5)
C10—H10B	0.9500	C30—H30	0.9500
C11—C16	1.390 (4)	C31—C32	1.398 (5)

C11—C12	1.392 (4)	C31—C34	1.499 (5)
C12—C13	1.382 (4)	C32—C33	1.384 (5)
C12—H12	0.9500	C32—H32	0.9500
C13—C14	1.384 (5)	C33—H33	0.9500
C13—H13	0.9500	C34—H34A	0.9800
C14—C15	1.406 (5)	C34—H34B	0.9800
C14—C17	1.505 (4)	C34—H34C	0.9800
O1—S1—O2	119.94 (14)	C15—C16—C11	118.7 (3)
O1—S1—N1	106.60 (13)	C15—C16—H16	120.6
O2—S1—N1	106.14 (14)	C11—C16—H16	120.6
O1—S1—C11	110.00 (14)	C14—C17—H17A	109.5
O2—S1—C11	109.24 (14)	C14—C17—H17B	109.5
N1—S1—C11	103.58 (12)	H17A—C17—H17B	109.5
O3—S2—O4	120.11 (13)	C14—C17—H17C	109.5
O3—S2—N2	107.90 (14)	H17A—C17—H17C	109.5
O4—S2—N2	104.62 (13)	H17B—C17—H17C	109.5
O3—S2—C28	109.69 (14)	C19—C18—N2	128.6 (3)
O4—S2—C28	109.70 (14)	C19—C18—C23	123.3 (3)
N2—S2—C28	103.42 (12)	N2—C18—C23	108.0 (3)
C1—N1—C8	110.5 (3)	C18—C19—C20	116.2 (3)
C1—N1—S1	125.2 (2)	C18—C19—H19	121.9
C8—N1—S1	118.9 (2)	C20—C19—H19	121.9
C18—N2—C25	107.6 (2)	C21—C20—C19	121.2 (3)
C18—N2—S2	125.8 (2)	C21—C20—H20	119.4
C25—N2—S2	120.4 (2)	C19—C20—H20	119.4
C2—C1—N1	131.0 (3)	C20—C21—C22	121.9 (3)
C2—C1—C6	124.3 (3)	C20—C21—H21	119.0
N1—C1—C6	104.7 (3)	C22—C21—H21	119.0
C1—C2—C3	117.4 (3)	C23—C22—C21	118.4 (3)
C1—C2—H2	121.3	C23—C22—H22	120.8
C3—C2—H2	121.3	C21—C22—H22	120.8
C4—C3—C2	120.4 (4)	C22—C23—C18	119.0 (3)
C4—C3—H3	119.8	C22—C23—C24	134.2 (3)
C2—C3—H3	119.8	C18—C23—C24	106.8 (2)
C3—C4—C5	122.6 (3)	C25—C24—C26	122.2 (3)
C3—C4—H4	118.7	C25—C24—C23	107.5 (3)
C5—C4—H4	118.7	C26—C24—C23	130.3 (3)
C4—C5—C6	120.0 (3)	C24—C25—N2	110.0 (3)
C4—C5—H5	120.0	C24—C25—H25	125.0
C6—C5—H5	120.0	N2—C25—H25	125.0
C5—C6—C7	138.2 (3)	C27—C26—C24	127.1 (3)
C5—C6—C1	115.0 (3)	C27—C26—H26	116.4
C7—C6—C1	106.8 (3)	C24—C26—H26	116.4
C8—C7—C6	109.5 (3)	C26—C27—H27A	120.0
C8—C7—C9	120.7 (3)	C26—C27—H27B	120.0
C6—C7—C9	129.8 (3)	H27A—C27—H27B	120.0
C7—C8—N1	108.4 (3)	C29—C28—C33	121.6 (3)
C7—C8—H8	125.8	C29—C28—S2	119.6 (2)

N1—C8—H8	125.8	C33—C28—S2	118.8 (2)
C10—C9—C7	125.3 (4)	C30—C29—C28	118.7 (3)
C10—C9—H9	117.4	C30—C29—H29	120.7
C7—C9—H9	117.4	C28—C29—H29	120.7
C9—C10—H10A	120.0	C29—C30—C31	121.3 (3)
C9—C10—H10B	120.0	C29—C30—H30	119.4
H10A—C10—H10B	120.0	C31—C30—H30	119.4
C16—C11—C12	121.9 (3)	C30—C31—C32	118.5 (3)
C16—C11—S1	118.9 (2)	C30—C31—C34	121.0 (3)
C12—C11—S1	119.1 (2)	C32—C31—C34	120.4 (4)
C13—C12—C11	118.4 (3)	C33—C32—C31	121.2 (3)
C13—C12—H12	120.8	C33—C32—H32	119.4
C11—C12—H12	120.8	C31—C32—H32	119.4
C12—C13—C14	121.1 (3)	C32—C33—C28	118.6 (3)
C12—C13—H13	119.4	C32—C33—H33	120.7
C14—C13—H13	119.4	C28—C33—H33	120.7
C13—C14—C15	119.4 (3)	C31—C34—H34A	109.5
C13—C14—C17	120.8 (3)	C31—C34—H34B	109.5
C15—C14—C17	119.8 (3)	H34A—C34—H34B	109.5
C16—C15—C14	120.4 (3)	C31—C34—H34C	109.5
C16—C15—H15	119.8	H34A—C34—H34C	109.5
C14—C15—H15	119.8	H34B—C34—H34C	109.5
O1—S1—N1—C1	44.2 (3)	C12—C13—C14—C17	178.9 (3)
O2—S1—N1—C1	173.1 (2)	C13—C14—C15—C16	0.4 (5)
C11—S1—N1—C1	-71.9 (3)	C17—C14—C15—C16	-179.8 (3)
O1—S1—N1—C8	-164.4 (2)	C14—C15—C16—C11	0.4 (4)
O2—S1—N1—C8	-35.4 (2)	C12—C11—C16—C15	-0.4 (4)
C11—S1—N1—C8	79.6 (2)	S1—C11—C16—C15	176.9 (2)
O3—S2—N2—C18	44.1 (3)	C25—N2—C18—C19	-179.2 (3)
O4—S2—N2—C18	173.1 (2)	S2—N2—C18—C19	-27.2 (5)
C28—S2—N2—C18	-72.1 (3)	C25—N2—C18—C23	3.3 (3)
O3—S2—N2—C25	-167.1 (2)	S2—N2—C18—C23	155.4 (2)
O4—S2—N2—C25	-38.1 (3)	N2—C18—C19—C20	-177.3 (3)
C28—S2—N2—C25	76.7 (2)	C23—C18—C19—C20	-0.1 (5)
C8—N1—C1—C2	-174.9 (3)	C18—C19—C20—C21	0.8 (5)
S1—N1—C1—C2	-21.4 (5)	C19—C20—C21—C22	-0.6 (6)
C8—N1—C1—C6	3.9 (3)	C20—C21—C22—C23	-0.4 (5)
S1—N1—C1—C6	157.4 (2)	C21—C22—C23—C18	1.1 (5)
N1—C1—C2—C3	-179.9 (3)	C21—C22—C23—C24	179.4 (3)
C6—C1—C2—C3	1.5 (5)	C19—C18—C23—C22	-0.8 (5)
C1—C2—C3—C4	2.1 (5)	N2—C18—C23—C22	176.8 (3)
C2—C3—C4—C5	-4.3 (5)	C19—C18—C23—C24	-179.5 (3)
C3—C4—C5—C6	2.8 (5)	N2—C18—C23—C24	-1.9 (3)
C4—C5—C6—C7	-177.8 (3)	C22—C23—C24—C25	-178.7 (3)
C4—C5—C6—C1	0.7 (4)	C18—C23—C24—C25	-0.3 (3)
C2—C1—C6—C5	-2.9 (4)	C22—C23—C24—C26	-0.7 (6)
N1—C1—C6—C5	178.2 (3)	C18—C23—C24—C26	177.7 (3)
C2—C1—C6—C7	176.1 (3)	C26—C24—C25—N2	-175.9 (3)

N1—C1—C6—C7	-2.8 (3)	C23—C24—C25—N2	2.4 (3)
C5—C6—C7—C8	179.3 (4)	C18—N2—C25—C24	-3.6 (3)
C1—C6—C7—C8	0.7 (3)	S2—N2—C25—C24	-157.5 (2)
C5—C6—C7—C9	-1.0 (6)	C25—C24—C26—C27	-171.7 (4)
C1—C6—C7—C9	-179.6 (3)	C23—C24—C26—C27	10.5 (6)
C6—C7—C8—N1	1.7 (3)	O3—S2—C28—C29	-14.6 (3)
C9—C7—C8—N1	-178.0 (3)	O4—S2—C28—C29	-148.5 (2)
C1—N1—C8—C7	-3.7 (3)	N2—S2—C28—C29	100.3 (2)
S1—N1—C8—C7	-159.0 (2)	O3—S2—C28—C33	166.8 (2)
C8—C7—C9—C10	-173.7 (4)	O4—S2—C28—C33	32.8 (3)
C6—C7—C9—C10	6.6 (6)	N2—S2—C28—C33	-78.4 (2)
O1—S1—C11—C16	169.2 (2)	C33—C28—C29—C30	-1.9 (4)
O2—S1—C11—C16	35.6 (3)	S2—C28—C29—C30	179.5 (2)
N1—S1—C11—C16	-77.2 (2)	C28—C29—C30—C31	0.6 (4)
O1—S1—C11—C12	-13.5 (3)	C29—C30—C31—C32	1.5 (5)
O2—S1—C11—C12	-147.1 (2)	C29—C30—C31—C34	-178.2 (3)
N1—S1—C11—C12	100.1 (2)	C30—C31—C32—C33	-2.3 (5)
C16—C11—C12—C13	-0.5 (4)	C34—C31—C32—C33	177.4 (3)
S1—C11—C12—C13	-177.8 (2)	C31—C32—C33—C28	1.0 (5)
C11—C12—C13—C14	1.3 (4)	C29—C28—C33—C32	1.1 (4)
C12—C13—C14—C15	-1.3 (5)	S2—C28—C33—C32	179.8 (2)

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$)

Cg1, Cg2 and Cg3 are the centroids of the C1—C6, N2—C25 and C18—C23 rings, respectively.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C8—H8 \cdots O2 ⁱ	0.95	2.50	3.433 (4)	166
C20—H20 \cdots O2 ⁱⁱ	0.95	2.52	3.373 (5)	149
C25—H25 \cdots O4 ⁱⁱⁱ	0.95	2.48	3.406 (4)	166
C30—H30 \cdots Cg1 ^{iv}	0.95	2.77	3.617 (4)	149
C34—H34C \cdots Cg2 ^v	0.98	2.95	3.525 (4)	119
C12—H12 \cdots Cg3 ^v	0.95	2.87	3.739 (3)	153
C15—H15 \cdots Cg3 ^v	0.95	2.86	3.638 (3)	140

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $x, y+1, z$; (iii) $-x+2, -y+1, -z$; (iv) $-x+1, -y+1, -z+1$; (v) $x-1, y, z$.