





Ricardo António Esteves de Castro

**ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS SELECTIVOS BETA 1:**

**ESTRUTURA DO ATENOLOL**

Faculdade de Farmácia  
Universidade de Coimbra  
2006



Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia  
da Universidade de Coimbra para obtenção do grau  
de Doutor em Farmácia, na especialidade de  
Química Farmacêutica.



Trabalho desenvolvido sob orientação científica dos  
Professores Doutores João Carlos Canotilho Lage e  
Rui Manuel da Silva Gomes Barbosa, da Faculdade  
de Farmácia da Universidade de Coimbra





À Rita e ao Francisco



## **Agradecimentos**

O trabalho que se apresenta a exame de doutoramento é fruto do apoio e encorajamento de vários professores, assim como da preciosa ajuda de numerosos colegas.

Desejo contudo, destacar em primeiro lugar o apoio inestimável que me foi dado pelas orientadoras e co-orientadoras do projecto de investigação, as Professoras Doutoras Maria Luísa Planas Leitão e Felisbela dos Santos Costa, a quem devemos a proposta do plano de trabalho, assim como a orientação durante uma parte do mesmo. A permanente competência, disponibilidade e afabilidade no tracto, por parte de ambas, jamais serão por mim esquecidas e constituem motivo de grande saudade.

Ao Professor Doutor José Simões Redinha agradeço todo o empenho e exigência científica com que seguiu de perto a elaboração desta tese.

Aos Professores Doutores João Carlos Canotilho Lage e Rui Manuel da Silva Gomes Barbosa agradeço a disponibilidade com que me acolheram na orientação científica para a continuação do plano de doutoramento inicialmente traçado.

Ao Professor Doutor António Manuel Albuquerque D'A Rocha Gonçalves, e também à Mestre Maria Alexandra Rocha Gonçalves, agradeço a colaboração nos estudos de HPLC-MS/MS.

À Professora Doutora Maria Ermelinda da Silva Eusébio agradeço as facilidades concedidas durante a concretização deste trabalho, no âmbito do grupo de investigação de Termodinâmica Molecular.

Aos Professor Doutores José António Carvalho Paixão e Manuela Ramos Marques da Silva, e à Doutora Ana Maria Tinoco de Matos Beja Alte da Veiga do Departamento de Física da Universidade de Coimbra, agradeço a colaboração nos estudos de raios-X.

Agradeço ainda ao Ministério da Educação pela bolsa concedida ao abrigo do PRODEP III, projecto 05.03/C/00206.012/03.

Aos meus amigos e familiares por todos os contributos, incentivos e auxílios sem os quais não teria sido possível a elaboração desta dissertação, o meu muito obrigado.

# Índice

Resumo .....	xv
Abstract.....	xvii
1. Projecto de Investigação .....	1
1.1. Objecto de estudo e metodologia .....	1
1.2. Sobre as propriedades físico-químicas do atenolol .....	6
2. A Química do Estado Sólido de Compostos Orgânicos e as Ciências Farmacêuticas ....	11
2.1.1. Resenha evolutiva.....	11
2.1.2. Relação com a Tecnologia Farmacêutica .....	13
2.1.3. Quiralidade.....	14
2.1.4. Polimorfismo .....	20
3. Materiais e Métodos .....	29
3.1. Materiais .....	29
3.2. Métodos .....	31
3.2.1. Termogravimetria .....	31
3.2.2. Calorimetria de varrimento diferencial.....	31
3.2.3. Espectroscopia de infravermelho .....	32
3.2.4. Cromatografia líquida de elevada eficiência - espectrometria de massa sequencial.....	33
3.2.5. Termomicroscopia.....	33
3.2.6. Difracção de raios-X.....	35
4. Estabilidade Térmica do Atenolol .....	37
4.1. Razões para o estudo de estabilidade térmica .....	37
4.2. Elementos fornecidos pelas curvas de DSC sobre a estabilidade do atenolol .....	39
4.3. Comportamento do atenolol a temperaturas próximas da fusão .....	42
4.3.1. Espectroscopia de infravermelho .....	42
4.3.2. Cromatografia líquida de elevada eficiência .....	48
4.3.3. Espectrometria de massa. Identificação dos produtos de degradação .....	53
4.4. Conclusões sobre a estabilidade do atenolol líquido e o efeito sobre os estudos de DSC .....	56

5.	Estudo da Estrutura do (R,S)-atenolol por Calorimetria de Varrimento Diferencial .....	59
5.1.	Estabelecimento das condições experimentais para o traçado das curvas de DSC .....	59
5.2.	Análise das curvas de fusão .....	69
6.	Termomicroscopia .....	77
6.1.	A termomicroscopia no estudo do estado sólido .....	77
6.2.	Microestruturas do atenolol sólido .....	78
7.	Difracção de Raios-X .....	93
7.1.	Importância do método na determinação da estrutura de sólidos .....	93
7.2.	Preparação das amostras .....	94
7.3.	Espectros de difracção de raios-X de monocristal .....	96
7.4.	Simulação computacional da molécula no estado gasoso a partir da conformação no estado sólido .....	104
7.5.	Dados de difracção de raios-X de pó .....	108
7.6.	Conclusões extraídas dos dados de difracção de raios-X .....	110
8.	Espectroscopia de Infravermelho .....	113
8.1.	A espectroscopia de infravermelho no estudo da estrutura de sólidos .....	113
8.2.	Espectro vibracional de referência .....	114
8.3.	Espectro teórico .....	116
8.3.1.	Cálculo .....	116
8.3.2.	Considerações gerais .....	119
8.4.	Espectro do atenolol sólido .....	124
8.5.	Conclusões extraídas dos dados de espectroscopia de infravermelho .....	131
	Considerações Finais .....	133
	Bibliografia .....	137
	Apêndice .....	157

## Resumo

O atenolol, (4-[2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]-benzenoacetamida), é um bloqueador adrenérgico selectivo beta 1, que tem sido utilizado no tratamento da hipertensão, angina de peito e arritmia cardíaca. Apesar de ser um dos fármacos mais vendidas em todo o mundo, existem poucos dados sobre a sua estrutura no estado sólido. No presente trabalho, o atenolol foi estudado por calorimetria de varrimento diferencial (DSC), termomicroscopia (PLTM), difracção de raios-X, espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e cromatografia líquida de elevada eficiência – espectrometria de massa sequencial (HPLC-MS/MS).

Os resultados de DSC revelaram que este composto não é estável a temperaturas próximas do ponto de fusão. Por este motivo, as amostras de atenolol foram mantidas a temperaturas constantes (10°C antes e depois da temperatura de fusão), durante um certo período de tempo. Os resultados obtidos por FTIR e HPLC-MS/MS mostraram que o atenolol é instável no estado líquido, sendo o grupo amida a parte mais vulnerável da molécula. A velocidade de degradação do atenolol no estado líquido foi determinada através dos dados de HPLC, e a identificação do principal produto de degradação foi realizada por MS/MS. A informação recolhida por estes métodos permitiu estabelecer as condições experimentais para o estudo do atenolol por DSC.

O (*R,S*)-atenolol, selado em cápsulas sob ambiente de azoto, foi estudado por DSC à velocidade de varrimento de 50 °C/min. As curvas de fusão do (*R,S*)-atenolol foram decompostas em curvas simples por método de ajuste de curvas. O conjunto de valores de  $T_{\text{peak}}$  obtidos foram distribuídos por clusters, identificando-se cada grupo com uma forma estrutural diferente.

Os cristais de (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol, obtidos por evaporação lenta de uma solução aquosa de etanol, foram analisados por difracção de raios-X de monocristal. O (*R,S*)-atenolol cristaliza no grupo espacial centrosimétrico *C2/c*, e o *S*-atenolol no grupo não centrosimétrico *C2*. Nas células unitárias do (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol existem, respectivamente, uma e duas moléculas independentes. No entanto, devido à desordem, foram identificadas duas conformações moleculares diferentes no (*R,S*)-atenolol, e três no *S*-atenolol.

As conformações presentes no estado sólido para a forma racémica e enantiomérica foram optimizadas ao nível HF/6-31G\*, calculando-se as frequências vibracionais com o mesmo nível de teoria. Os espectros calculados foram utilizados para caracterizar as diferenças entre os confórmeros de atenolol.

A comparação dos espectros experimentais do (*R,S*)-atenolol e do *S*-atenolol com os espectros calculados, conjuntamente com os resultados da deuteração e do efeito da temperatura, permitiu identificar as bandas correspondentes aos grupos funcionais envolvidos em ligações de hidrogénio.



## Abstract

Atenolol, 4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-benzeneacetamide, is a  $\beta$ 1-adrenergic blocker that has been used in the treatment of hypertension, angina pectoris and cardiac arrhythmia. As one of the best-selling drugs, it became focus of active research, but important properties are still waiting further studies. In the present paper the drug was characterized by differential scanning calorimetry (DSC), polarized light thermomicroscopy (PLTM), X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and high-performance liquid chromatography–mass spectrometry–mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

The DSC study of atenolol showed that this compound is not stable at a temperature around its melting point. For this reason, atenolol specimens were kept at temperatures 10°C below and above the melting point for a certain time. After the thermal treatment, the samples were analysed by FTIR and HPLC-MS/MS. The results showed that atenolol is unstable in the liquid state, and that the amide group is the vulnerable site of the molecule. The degradation rate of liquid atenolol was determined from HPLC data and the degradation products identified by HPLC-MS/MS. These results allowed us to establish the experimental conditions to perform calorimetric studies.

DSC fusion curves of (*R,S*)-atenolol samples prepared under nitrogen atmosphere, were studied at a scanning rate of 50°C/min. The curves were decomposed into single components by a peak-fitting analysis. The values obtained for  $T_{\text{peak}}$  were distributed in clusters, each one corresponding to a different structural form.

X-ray diffraction analysis of (*R,S*)- and *S*-atenolol crystalline forms, obtained from slow evaporation of an ethanol:water solution, was performed. (*R,S*)-atenolol crystallizes in the centrosymmetric space group *C2/c* and *S*-atenolol crystallizes in a non-centrosymmetric space group *C2*. There is one symmetry independent molecule in (*R,S*)-atenolol crystals and two symmetry independent molecules in *S*-atenolol. However, due to disorder, two different molecular conformations were identified in the (*R,S*)-atenolol and three different conformations were isolated in *S*-atenolol.

The conformations of the racemic and enantiomeric atenolol present in the crystal lattice were optimized at the HF/6-31G\* level of theory and the vibrational frequencies were determined at the same level of theory. The calculated infrared spectra were used to characterize the differences between the atenolol conformers.

Spectra of the (*R,S*)-atenolol and *S*-atenolol solid forms were recorded and the bands corresponding to the functional groups were identified using the data giving by the calculated spectra, peak-fitting analysis, temperature effect and H/D isotopic exchange.

# **1. *Projecto de Investigação***

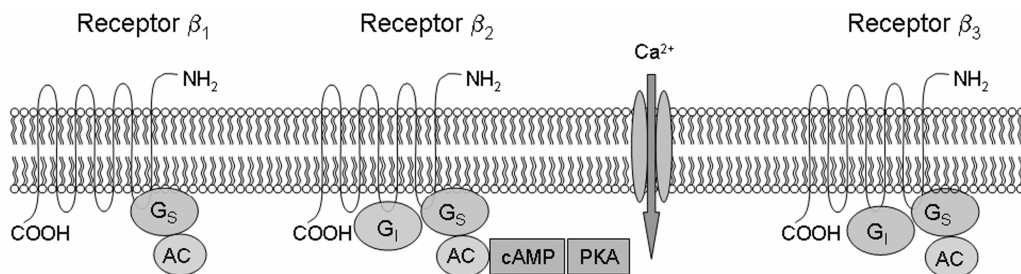
## **1.1. Objecto de estudo e metodologia**

O projecto de investigação da tese que ora se apresenta visou estudar a estrutura de compostos com actividade antagonista ao nível dos receptores adrenérgicos. Estes compostos constituem os princípios activos dos medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial, da angina de peito, de situações disrítmicas e na prevenção secundária de enfarte do miocárdio [1, 2].

Os bloqueadores adrenérgicos beta inibem a acção das catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, sobre os receptores adrenérgicos beta e parte do sistema nervoso simpático. Existem três subtipos de receptores adrenérgicos beta, genética e farmacologicamente diferentes, designados por beta 1, beta 2 e beta 3. Como mostra a Figura 1.1, as estruturas destes receptores apresentam algumas semelhanças, nomeadamente uma cadeia polipeptídica em ziguezague, que atravessa sete vezes a

bicamada lipídica da membrana celular, apresentando três alças intracelulares com um grupo carboxílico (COOH) terminal e três extracelulares terminando com um grupo amínico (NH<sub>2</sub>). O mecanismo de sinalização associado aos subtipos beta 1 e beta 2 envolve um acoplamento de: proteína G estimuladora (G<sub>s</sub>), adenil ciclase (AC), adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e proteína cinase A (PKA). O subtipo 2 difere do subtipo 1 por apresentar, adicionalmente, a proteína G inibidora (G<sub>i</sub>), sensível à toxina *pertussis* (PTX). Relativamente ao receptor beta 3, o mecanismo de sinalização não se encontra ainda bem estudado [3, 4].

Cada subtipo de receptor adrenérgico beta tem a sua localização específica: o beta 1 localiza-se essencialmente no coração; o beta 2 no tracto gastrointestinal, pulmões, fígado e pâncreas; e o beta 3 no intestino e tecido adiposo [5, 6].



**Figura 1.1** Três tipos de receptores adrenérgicos beta β<sub>1</sub>; β<sub>2</sub> e β<sub>3</sub>. Estrutura do mecanismo de sinalização: G<sub>s</sub> – proteína G estimuladora; AC – adenil ciclase; G<sub>i</sub> – proteína G inibidora; cAMP – AMP cíclico; PKA – proteína cinase A dependente de cAMP.

Estimulados pela adrenalina, os receptores adrenérgicos beta 1 desencadeiam efeitos cronotrópicos e ionotrópicos, aumentando a velocidade de condução cardíaca e automaticidade. Os receptores adrenérgicos beta 2, quando estimulados, induzem a relaxação do tecido muscular liso, resultando em vasodilatação e noutras acções que promovem o tremor no tecido muscular esquelético [1].

Os bloqueadores adrenérgicos beta podem ser específicos ou inespecíficos para os receptores adrenérgicos beta 1. Na Tabela 1.1 são apresentadas as estruturas dos principais bloqueadores adrenérgicos beta. Como se mostra, todos apresentam uma

parte estrutural comum, o grupo oxi-amino-hidroxi, e uma outra, que difere de composto para composto. A nossa atenção fixou-se na estrutura comum a todos os bloqueadores adrenérgicos beta, optando-se pelo estudo de um número restrito de compostos, em detrimento de um estudo abrangente de um elevado número deles, forçosamente menos pormenorizado. Seguindo esta orientação, colaborámos em estudos sobre o betaxolol [7] e dedicámos especial atenção ao atenolol [8-10]. Nesta tese ocupamo-nos exclusivamente da estrutura deste último fármaco.

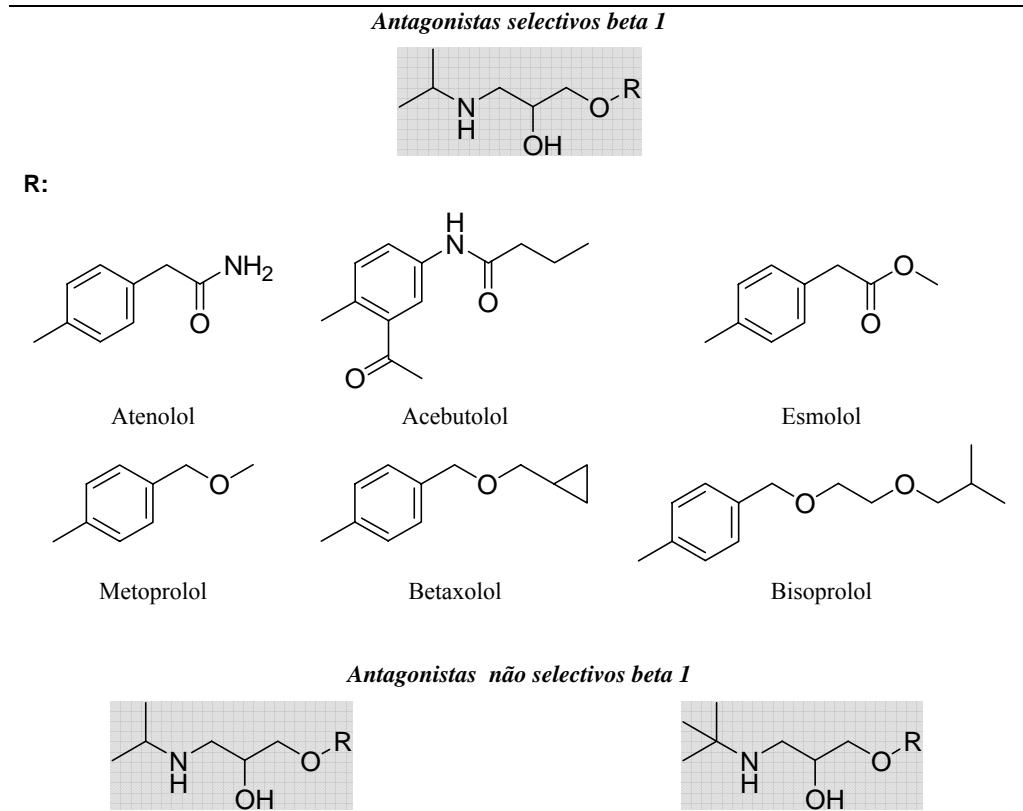
Alguns aspectos estruturais foram objecto de estudo mais aprofundado, como sejam a quiralidade e o polimorfismo. A existência de um carbono quiral no atenolol confere à molécula a possibilidade de se apresentar nas duas formas enantioméricas, formando compostos com actividade óptica positiva ou negativa e formas racémicas, tendo sido objecto do presente estudo as formas *S*-atenolol e (*R,S*)-atenolol. O polimorfismo é uma característica comum em compostos orgânicos, sendo expectável a existência de polimorfismo nos bloqueadores adrenérgicos beta, tendo, como tal, merecido especial atenção neste trabalho.

Os métodos de investigação de estrutura utilizados foram a difracção de raios-X, a calorimetria de varrimento diferencial e a espectroscopia de infravermelho. Estes são métodos de grande relevância na investigação da estrutura do estado sólido e, naturalmente, das propriedades que procurávamos.

Durante a execução do projecto de investigação, ao constatar-se que o atenolol não era estável em estado líquido, considerou-se pertinente o aprofundamento do tema, acrescentado-se-lhe um novo capítulo, sendo que o esclarecimento deste facto é, obviamente, da maior relevância. De facto, para além da estabilidade do atenolol ser uma informação essencial para a validação dos estudos de estrutura, é também um dado necessário para todas as operações em que o composto seja levado ao estado líquido. Procedeu-se então ao estudo pormenorizado da estabilidade do atenolol, identificando-se o principal produto de degradação e a velocidade deste processo. Foi,

assim, possível definir as condições em que as medidas de calorimetria de varrimento diferencial podem ser empreendidas.

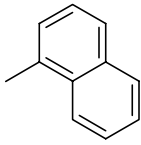
**Tabela 1.1** Estrutura de compostos antagonistas adrenérgicos beta.



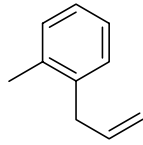
(Continua)

Tabela 1.1 (Continuação)

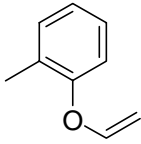
R:



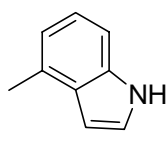
Propanolol



Alprenolol

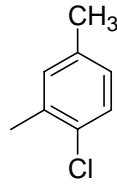


Oxprenolol

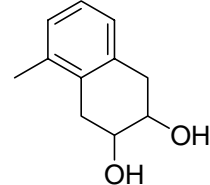


Pindolol

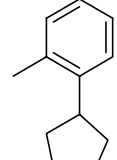
R:



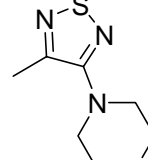
Bupranolol



Nadolol

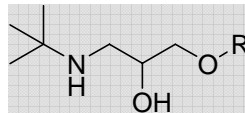


Penbutolol

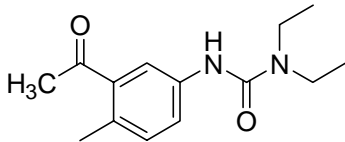


Timolol

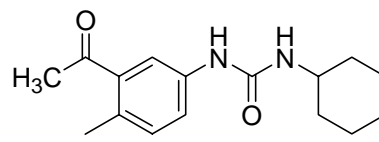
*Antagonistas de terceira geração beta 1*



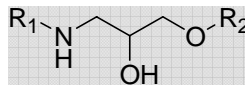
R:



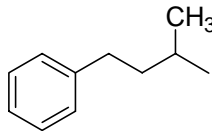
Celiprolol



Talimolol

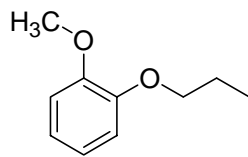
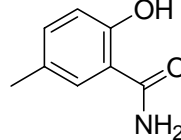


R<sub>1</sub>:

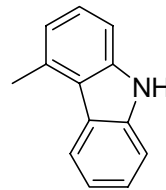


Labetolol

R<sub>2</sub>:



Carvedilol



## 1.2. Sobre as propriedades físico-químicas do atenolol

Sendo o atenolol um fármaco de elevada importância sob o ponto de vista farmacêutico e económico entre os bloqueadores adrenérgicos beta, no entanto os dados que se encontram na literatura, relativos à sua caracterização estrutural, são escassos e resumem-se essencialmente à determinação de propriedades correntes de caracterização físico-química.

Uma das propriedades do atenolol, que já foi objecto de estudo por vários investigadores, é a solubilidade. Encontramos publicados dados sobre a solubilidade do composto em água, noutros solventes polares e em solventes não polares. Na Tabela 1.2 são indicados os valores publicados para a solubilidade do atenolol em diferentes solventes.

**Tabela 1.2** Solubilidade do atenolol em diferentes solventes a 25°C.

Solvente	Solubilidade / mg mL <sup>-1</sup>
Clorofórmio	3 [11]
Etanol	3,4 [12]
Dimetilsulfóxido	18 [12]
Água	12,80 [13]; 13,3 [14]
Sol. HCl 1N	300 [11]

Dada a sua constituição química, o atenolol é bastante solúvel em água e em solventes polares e menos solúvel em solventes não polares. O valor da sua solubilidade nestes últimos solventes é, todavia, apreciável. A solubilidade elevada em meio de ácido clorídrico deve-se à formação do sal.

Dos grupos polares do atenolol o único que apresenta comportamento ácido-base em solução aquosa é o grupo amina. Os valores publicados para a constante de dissociação como ácido são apresentados na Tabela 1.3. Os grupos hidroxilo e amida,



com  $pK_a$  da ordem de grandeza 16 e 17, respectivamente, não participam em equilíbrios ácido-base em solução aquosa [15].

**Tabela 1.3** Valores de  $pK_a$  do atenolol.

Composto	$pK_a$
(R,S)-atenolol	9,6 [16]
	9,57 [17]
	9,56 [18]
	9,4 [19]

O valor encontrado para a constante de equilíbrio mostra que em solução aquosa o grupo amínico encontra-se protonado para valores de pH inferiores a aproximadamente 8,5, e na forma de base para valores de pH superiores a aproximadamente 10,5.

A primeira síntese do atenolol foi patenteada em diversos países por Barrett *et al.*, da Imperial Chemical House Limited, em 1970 [20]. Desde então, têm aparecido mais patentes relacionadas com o processo de síntese do composto, sendo também de registar o esforço para conseguir sintetizar o enantiómero *S*-atenolol por se tratar da forma activa [21, 22].

De acordo com a informação bibliográfica recolhida, verifica-se que não é conhecida a estrutura do composto no estado sólido. Não existem, até ao momento, dados de difracção de raios-X de monocristal, não estando, deste modo, definida a célula unitária, quer dos enantiómeros ou da mistura racémica. Existem vários trabalhos de difracção de raios-X de amostras policristalinas [16, 23-27] que servem apenas como modo de identificação do composto dos quais não se podem tirar informações sobre a estrutura.

São também escassos os dados espectroscópicos. Numa investigação feita por espectroscopia de infravermelho [16], foram identificadas algumas bandas vibracionais no espectro do atenolol sólido. Num outro trabalho, utilizando a mesma

técnica, foi feita a comparação dos espectros da mistura racémica e do enantiómero *R*. As duas formas apresentavam espectros idênticos, conclusão que foi confirmada por espectroscopia de Raman [25].

Pela técnica de ressonância magnética nuclear (RMN), nomeadamente de  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $\text{d}_6$  [16], de  $^1\text{H}$  em  $\text{D}_2\text{O}$  [28] e em  $\text{CD}_3\text{OD}$  [16], verificou-se não haver diferença entre os espectros do sólido da forma racémica e da enantiomérica do atenolol [23].

O espectro na região do ultravioleta (UV) do composto (*R,S*)-atenolol dissolvido em metanol mostra máximos de absorção a 225, 275 e 283 nm [16], os quais indicam que o único cromóforo detectável por esta técnica é o grupo fenilo.

Os dados calorimétricos sobre o atenolol dizem apenas respeito à temperatura e entalpia de fusão. Os valores que se encontram publicados para estas propriedades encontram-se resumidos na Tabela 1.4. É de registar a diversidade de valores existentes para a temperatura e entalpia de fusão, que aparentemente pode ter como origem a existência de várias formas cristalinas ou em processos degradativos [29-31].

**Tabela 1.4** Dados termodinâmicos obtidos por DSC: Temperatura de transição,  $T_{\text{onset}}$ ; Entalpia de fusão,  $\Delta_{\text{fus}}H$ .

Amostra	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1}$	Referência
<i>(R,S)</i> -atenolol	146	—	[32]
	150,2	35,7	[23]
	150	—	[16]
	152	—	[33]
	152	—	[18]
	153,9	$34,1 \pm 0,8$	[34]
	154,3	$38,6 \pm 0,9$	[25]
	154,4	—	[35]
	154,6	36,3	[24]
<i>(R)</i> -atenolol	147,2	36,8	[23]
	153,9	$39,7 \pm 1,1$	[25]

Encontram-se publicados ainda dois trabalhos sobre o estudo termogravimétrico do atenolol em que este é apresentado como um composto estável até 215°C, temperatura a que começaria a decompor-se [27, 34]. Teremos oportunidade de mostrar que se trata de uma informação incorrecta; relacionar-se-á fundamentalmente com o facto da degradação do atenolol, que ocorre logo após a fusão, não ocasionar variação apreciável de massa.



## ***2. A Química do Estado Sólido de Compostos Orgânicos e as Ciências Farmacêuticas***

### **2.1.1. Resenha evolutiva**

A Química do Estado Sólido de Compostos Orgânicos, enquanto disciplina científica, é relativamente recente, não registrando mais de cinco décadas de existência. Anteriormente a esta data, os estudos dos compostos orgânicos sólidos não assumiam o carácter sistemático da actualidade, e os resultados de investigação deles resultantes encontravam-se dispersos por diferentes revistas científicas.

A partir dos meados do século passado, diversas indústrias passaram a manifestar interesse por vários tipos de compostos orgânicos sólidos, na procura de materiais

adequados para fins específicos, designadamente as indústrias farmacêutica, agro-alimentar, de corantes e pigmentos, de explosivos, entre outras. Rapidamente, a Química do Estado Sólido de Compostos Orgânicos transformou-se num domínio interdisciplinar, marcado pela diversidade das especialidades científicas que serve e dos métodos de investigação a que recorre. Passou a despertar o interesse de químicos, bioquímicos, físicos e farmacêuticos, e a ser objecto de intensa actividade científica, que vai dos aspectos práticos aos teóricos mais avançados. Faz uso de um grande número de técnicas analíticas, impondo-lhes exigências que se situam nas fronteiras do conhecimento. Podemos considerar a publicação dos dois volumes “Physics and Chemistry of the Organic Solid State”, editados por D. Fox, M. M. Labes e A. Weissberger e saídos do prelo da Interscience Publishers em 1963 e 1965, como a manifestação do despertar da Química do Estado Sólido de Compostos Orgânicos [36, 37].

Como quase sempre acontece, a principal causa do seu desenvolvimento foi a procura, ou seja, a necessidade de dar resposta às solicitações que lhe eram feitas. O progresso que esta disciplina científica então registou foi célere. Procurou o conhecimento sobre estruturas que tinha sido observado noutras áreas científicas, como em mineralogia, metalurgia e química mineral e passou a desenvolver métodos de investigação próprios, beneficiando ainda dos enormes avanços verificados a partir dos anos 60 nos métodos físicos de análise, no cálculo computacional e em toda a ciência em geral.

Não deixa de ser interessante verificar como fenómenos já conhecidos, a que se não prestava atenção, passaram a ser excelentes fontes de informação. Na Química do Estado Sólido actual, as transições que ocorrem no estado sólido, ou entre os vários estados físicos da matéria são um dos meios de recolha de informação sobre a estrutura. Dunitz [38] descreve de forma sugestiva como, antes dos anos 50, eram encaradas as transformações produzidas pela temperatura nos sólidos. Quando no decurso do estudo de um sólido se dava conta de uma transformação de fase, o estudo

era abandonado por se considerar que a estabilidade do composto não permitia a sua continuação.

Os trabalhos pioneiros de interpretação das transições de fase, em termos estruturais, devem-se a Buerger [39]. O estudo destas transições passaram a ser um dos métodos mais relevantes de evidenciar a estrutura dos compostos orgânicos [40-42].

### **2.1.2. Relação com a Tecnologia Farmacêutica**

Dada a circunstância de um elevado número de produtos farmacêuticos serem utilizados na forma sólida, e atendendo ao facto de as suas propriedades estarem naturalmente dependentes da estrutura, as matérias da Química do Estado Sólido de Compostos Orgânicos são conhecimentos fundamentais para a formação do farmacêutico e tema de investigação relevante nas Ciências Farmacêuticas. A acção biológica do medicamento, a sua estabilidade ao longo do tempo ou quando sujeito a temperaturas mais elevadas, a morfologia dos cristais mais adequada às diferentes formulações, são aspectos dependentes da estrutura do sólido que têm sido apreciados com muito interesse.

Mas a que nível é que a estrutura de um fármaco necessita de ser conhecida na actualidade? Na actualidade já não basta, como no passado, conhecer a composição química dos compostos e o seu grau de pureza. Presentemente todos os aspectos estruturais que seja possível determinar têm interesse teórico e prático.

Não sendo possível fazer referência a todos os aspectos da Química do Estado Sólido relacionados com a Ciência Farmacêutica, limitamo-nos a abordar dois dos mais importantes: a quiralidade e o polimorfismo.

### 2.1.3. Quiralidade

As moléculas de um grande número de compostos usados como fármacos possuem centros quirais, o que dá origem a moléculas assimétricas, ou seja, moléculas que não são sobreponíveis e que são imagem no espelho uma da outra. De um modo geral, estas moléculas induzem comportamentos diferentes, em função da especificidade dos receptores onde vão actuar.

Os dois estereoisómeros originados por uma molécula com um centro quiral são designados por enantiómeros. Um provoca a rotação do plano da luz polarizada no sentido dos ponteiros do relógio (dextrógiro) e o outro em sentido contrário (levógiro). Ao primeiro é atribuído o prefixo (+) e ao segundo o prefixo (-). A classificação dos isómeros ópticos é baseada no arranjo espacial dos grupos químicos ligados ao centro quiral (configuração absoluta). Os dois enantiómeros são designados por *R* e *S*, designação que lhes é atribuída seguindo as regras de Cahn-Ingold-Prelog [43].

Da mistura equimolar dos dois enantiómeros resulta um composto opticamente inactivo que se designa por forma racémica ou modificação racémica. Adoptamos, neste trabalho, as normas da IUPAC [44, 45] que nem sempre são coincidentes com as seguidas por autores conceituados [46]. Na Tabela 2.1 estão esquematizadas as designações dadas às diferentes formas racémicas [47].

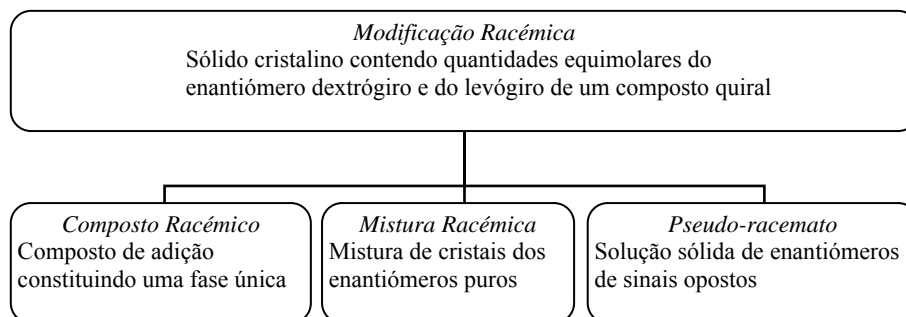
Os tipos de forma racémica podem ser evidenciados por diagramas de fusão ou de cristalização, nos quais é determinada a temperatura de fusão (cristalização), em função da composição (diagrama  $T-x$ ) [48].

Os principais tipos de diagramas binários  $T-x$ , correspondentes à formação de uma modificação racémica a partir dos dois enantiómeros opostos, são apresentados na Figura 2.1. O caso ilustrado em 2.1 a) corresponde à formação de um composto racémico. Entre a forma *R* pura e o composto racémico (*R,S*) há um eutético simples, e simetricamente um outro entre (*R,S*) e *S* puro. O composto racémico corresponde a  $x = 0,5$  e a sua temperatura de fusão pode ser inferior, igual ou superior à temperatura



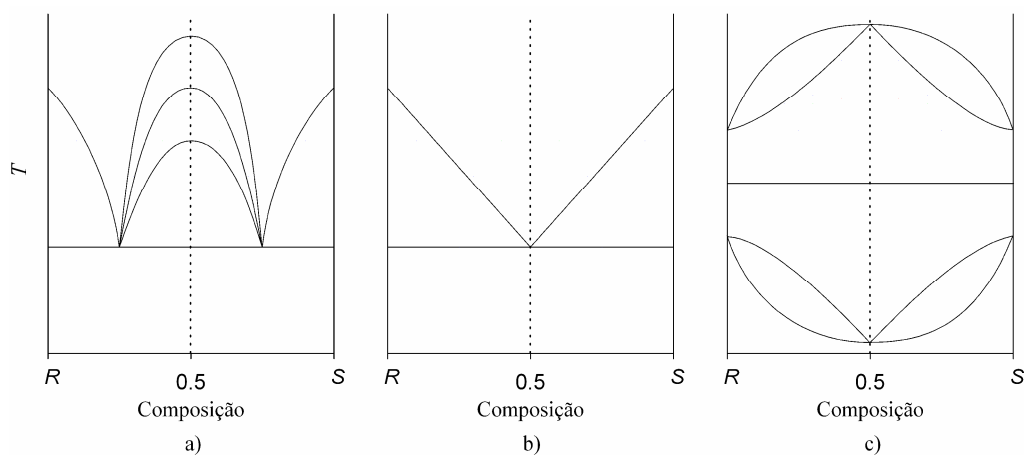
de fusão dos componentes. A tendência para a formação de um composto racémico manifesta-se, sob o ponto de vista estrutural, pela preferência das interações  $R-S$  relativamente às  $R-R$  ou  $S-S$  (vide esquema da Figura 2.2 a).

**Tabela 2.1** Formas racêmicas: definições.

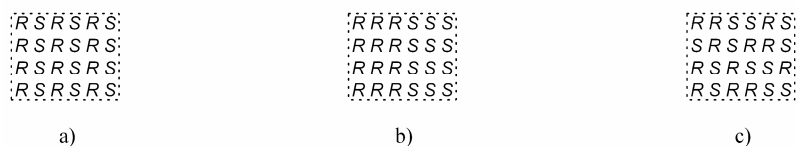


O diagrama mais simples de uma mistura racémica está representado na Figura 2.1 b). Trata-se de uma mistura de enantiômeros opostos miscíveis, em todas as proporções no estado líquido, e imiscíveis no estado sólido. Este sistema apresenta um ponto eutético simples, caracterizado pela saturação simultânea do fundido com respeito a cristais dos dois enantiômeros. A estrutura do sólido resultante da mistura de quantidades equimolares dos enantiômeros opostos, que levam à formação de uma mistura racémica, está esquematizada na Figura 2.2 b).

Um terceiro tipo de forma racémica é a constituição de uma solução sólida dos dois enantiômeros. Este sistema é considerado como um pseudo-racemato. A solução formada pelos enantiômeros pode ser ideal quando qualquer dos enantiômeros pode ocupar a posição do outro na rede cristalina, ou apresentar desvios a este comportamento. A idealidade corresponde a uma ocupação indiscriminada da rede cristalina por qualquer dos enantiômeros, ou seja, as forças intermoleculares  $R-S$ ,  $R-R$  e  $S-S$  são iguais. O diagrama correspondente à formação de uma solução ideal está representada na Figura 2.1 c) e as forças intermoleculares esquematizadas em 2.2 c).



**Figura 2.1** Tipos de diagramas de fase de enantiómeros: a) Composto racémico; b) Mistura racémica; c) Pseudo-racematos (parte superior, desvio negativo da idealidade; parte média, comportamento ideal; parte inferior, desvio positivo da idealidade).



**Figura 2.2** Arranjo molecular de várias formas racémicas: a) Composto racémico; b) Mistura racémica; c) Pseudo-racemato.

Entre a solução ideal e a formação de um composto haverá toda a gama de situações que podem ser consideradas, sob o ponto de vista termodinâmico, como soluções sólidas que apresentam desvios à idealidade. Este desvio pode ser positivo, ou seja, as moléculas da rede apresentam maior tendência para passarem para o estado líquido numa composição intermédia de rede cristalina, e neste caso o diagrama ( $T-x$ ) apresenta um mínimo que é um ponto comum às curvas do *solidus* e do *liquidus*. O desvio pode também ser negativo, e quando assim é, as interações  $R-S$  são mais fortes que as existentes entre os componentes puros, mas não suficientemente fortes para levarem à formação de um composto (o diagrama ( $T-x$ ) apresenta um máximo). Os diagramas de fusão dos pseudo-racematos, com desvios da idealidade positivos ou

negativos, são apresentados na Figura 2.1 c), na parte inferior e superior do gráfico, respectivamente.

Na prática, os diagramas de fusão das formas racêmicas são geralmente mais complicadas do que as acabadas de descrever, porque entre a imiscibilidade dos enantiómeros e a miscibilidade completa há diferentes gradações [49].

### ***O interesse da quiralidade em Ciências Farmacêuticas***

Uma molécula pode possuir vários centros quirais. Como cada centro assimétrico dá origem a duas configurações possíveis, uma molécula com  $n$  centros quirais tem  $2^n$  estereoisómeros diferentes possíveis e  $2^{n-1}$  pares enantioméricos.

A síntese química de moléculas quirais dá origem a produtos racêmicos, a menos que sejam utilizados reagentes ou enzimas enantioméricos. Por esta razão, as formas enantioméricas são mais difíceis de obter do que as racêmicas, e por consequência são processos que vão onerar os custos dos fármacos do primeiro tipo relativamente aos do segundo. Um dos processos de obtenção de enantiómeros é o recurso a microorganismos como resultado de processos metabólicos selectivos [50].

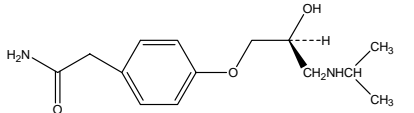
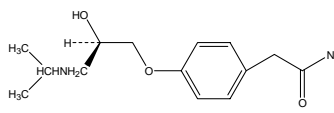
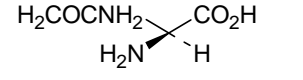
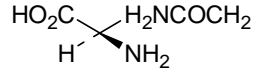
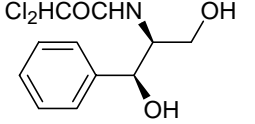
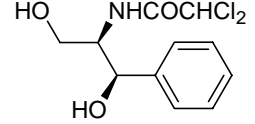
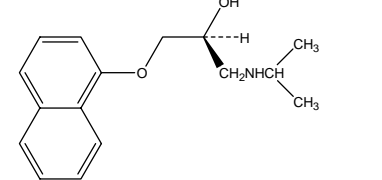
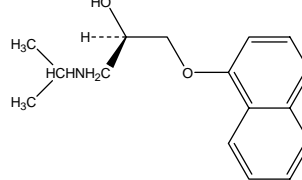
Os sistemas vivos têm capacidade para discriminar os enantiómeros. As enzimas humanas e as células de superfície dos receptores possuem assimetria, de modo que os dois enantiómeros de um composto quiral podem ser absorvidos, activados, ou degradados com diferentes velocidades. Os dois enantiómeros podem ter igual actividade farmacológica, um pode ser activo e outro tóxico, ou os dois podem apresentar diferente actividade. Na Tabela 2.2 são referidos alguns exemplos de diferença de actividade de enantiómeros de fármacos.

Até há alguns anos atrás, os fármacos eram preparados sem preocupação de distinguir os dois enantiómeros e, por conseguinte, os compostos quirais eram ministrados na forma racémica. Desde que se começou a verificar que enantiómeros opostos podiam ter diferentes comportamentos, gerou-se um movimento no sentido da

substituição das formas racêmicas pelo enantiômero mais conveniente, “racemic switching”. A importância que adquiriu este movimento pode ser avaliada pelos valores das vendas anuais de enantiômeros que, em 1998, foi superior a 100 bilhões de dólares, em 1999 subiu para 115 bilhões de dólares, e em 2003 atingiu 146 bilhões de dólares [51].

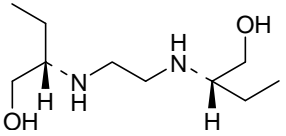
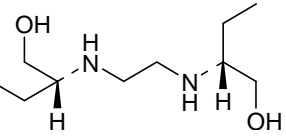
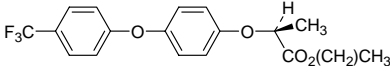
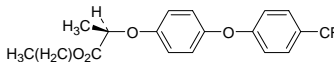
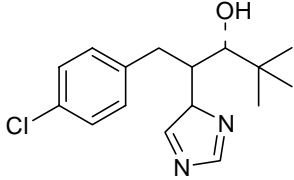
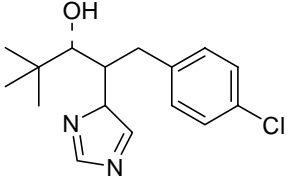
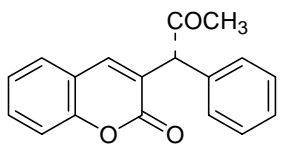
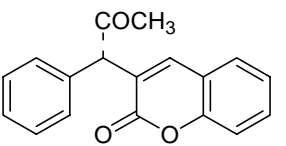
O interesse da quiralidade nas Ciências Farmacêuticas reside principalmente no estudo do efeito terapêutico das formas enantioméricas, Tabela 2.3.

**Tabela 2.2** Propriedades de enantiômeros [52].

 (S) Bloqueador adrenérgico beta 1 selectivo	 (R) Inativo
 (S) Sabor amargo	 (R) Sabor doce
 (R,R) Antibacteriano	 (S,S) Inativo
 (S) O enantiômero (S) é um bloqueador beta cerca de 100 vezes mais activo que a forma (R)	 (R)

(Continua)

Tabela 2.2 (Continuação)

 (S,S) Antituberculoso	Etambutol	 (R,R) Causa cegueira
 (S) Inactivo	Fluazifope-p-butilo	 (R) Herbicida
 (R,R) Fungicida	Paclobutrazol	 (S,S) Regulador do crescimento de plantas
 (S)	Warfarina	 (R)
O enantiômero (S) é um anticoagulante 5 a 6 vezes mais potente que a forma (R)		

**Tabela 2.3** Benefício terapêutico da substituição de racematos pelos respectivos enantiómeros [52].

Comportamento das formas racémicas	Vantagem da substituição pelo enantiómero desejado
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um dos enantiómeros é activo, o outro é tóxico</li> <li>• Enantiómeros com diferentes farmacocinéticas</li> <li>• Enantiómeros metabolizados com diferentes velocidades</li> <li>• Um enantiómero é propenso para interagir com o caminho chave de desintoxicação</li> <li>• Um enantiómero é agonista e o outro antagonista</li> <li>• Enantiómeros de espectro de acção e especificidade tecidual variável</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução de dose e de carga no metabolismo, incremento do intervalo de segurança</li> <li>• Melhor controlo da cinética e da dose a administrar</li> <li>• Redução na variabilidade de resposta por parte do paciente</li> <li>• Diminuição de interacção com outros fármacos em toma concomitante</li> <li>• Potenciação de actividade farmacológica e redução de dose</li> <li>• Incremento de especificidade e redução de efeitos colaterais ou utilização de outro enantiómero para uso terapêutico distinto</li> </ul>

#### 2.1.4. Polimorfismo

O volume II de “Physics and Chemistry of Organic Solid State”, publicado em 1965, contém um artigo de autoria de McCrone (cap. 8, págs. 725-767) sobre polimorfismo, que veio a adquirir grande relevo. O conceito data de Mitscherlich (1822) [53] mas durante muito tempo não mereceu especial importância em Química Orgânica.

McCrone [37] definiu polimorfismo de um elemento ou de um composto como a sua capacidade de cristalizar em mais do que uma forma cristalina. Esta definição, como acontece aliás com todas as definições, tem as fronteiras suficientemente esbatidas para aí caírem vários casos práticos que dão origem a polémica.

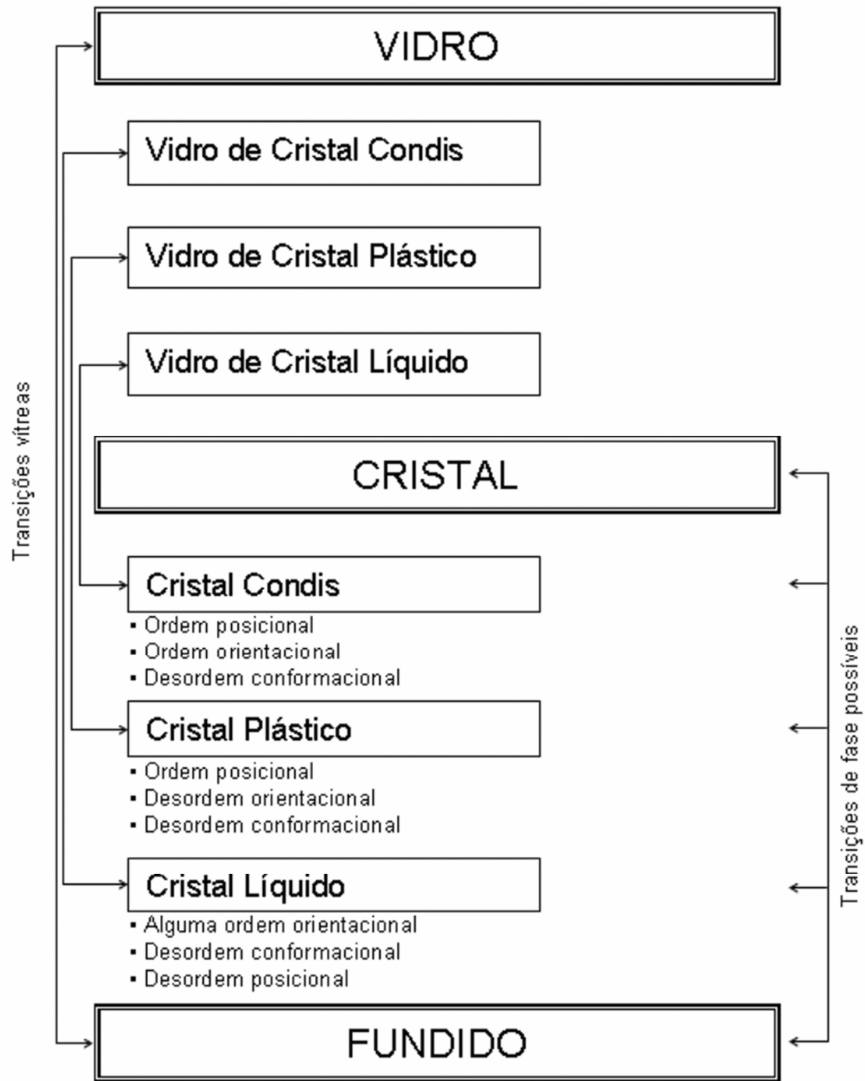
Em primeiro lugar, se o conceito de polimorfismo é aplicado exclusivamente a formas cristalinas, levanta desde logo o conceito de cristal. Num cristal molecular ideal as moléculas têm uma disposição regular, de modo que a estrutura é reproduzida por translação da célula unitária nas três direcções do espaço. Na realidade, e em particular em compostos orgânicos com moléculas de dimensão apreciável, um cristal ideal é uma excepção. Quase todos os estados cristalinos de tais compostos apresentam imperfeições de vários tipos [54]: defeitos pontuais como os de Frenkel e Schottky, defeitos de arestas ou de contorção por deslocamento do alinhamento das moléculas, e diversidade de imperfeições de superfície.

Um outro aspecto prende-se com o grau de cristalinidade de um sólido. Kolthoff *et al.* [55] interpretou a formação de um sólido, sob o ponto de vista da sua cristalinidade, como uma competição entre agregação e orientação das espécies moleculares. Quando a velocidade do primeiro processo se revela mais elevada do que a do segundo, resulta um produto amorfo e, no caso contrário, um produto predominantemente cristalino. A competição leva sempre a uma ordenação intermédia entre os dois extremos.

Recentemente, tem-se vindo a dar conta de que compostos cristalinos podem conter pequenas quantidades de formas com desordenação molecular, o que tem dado origem ao desenvolvimento de métodos de detecção desta heterogeneidade estrutural cada vez mais sofisticados [56, 57].

Na prática, os compostos orgânicos sólidos apresentam estruturas que vão desde o estado de maior organização estrutural, que é o do cristal perfeito, até aos de maior desorganização, que são o estado amorfo ou o estado vítreo. Na Figura 2.3 são apresentados diferentes formas de organização estrutural que têm vindo a ser referidas por diversos autores, e que não são mais do que a necessidade de definir, em cada caso estudado, a realidade de uma gradação contínua do grau de cristalinidade entre os casos extremos.

A variação da propriedade usada no estudo de polimorfismo pode frequentemente ser confundida com diferenças de grau de cristalinidade e não ser devida a formas cristalinas diferentes. Em conclusão, o conceito de polimorfismo é restrito a um estado de organização estrutural que rigorosamente não tem existência real.



**Figura 2.3** Formas estruturais consideradas entre o cristal e o estado amorfo [58].



Mas a aplicação do conceito experimenta ainda dificuldades inerentes à sua definição. No trabalho que temos vindo a citar, McCrone [37], define ainda polimorfo como “uma fase sólida cristalina de um dado composto resultante da possibilidade de o composto poder apresentar dois (ou mais) arranjos de moléculas no estado sólido”. Este autor refere ainda que os isómeros geométricos ou tautómeros não podiam ser considerados como polimorfos, porque, embora sejam formas interconvertíveis reversivelmente, são moléculas diferentes. Um isómero que participe num processo de isomeria dinâmica origina, na fase sólida, formas isoméricas numa proporção determinada pela temperatura. Estas formas não são polimorfos por serem arranjos moleculares diferentes. Para procurar eliminar casos destes acrescenta à definição que os polimorfos constituíam pares distintos no sólido, mas que originariam no fundido, ou no estado gasoso, a formação de uma única espécie molecular. Acontece que, na isomeria dinâmica, a velocidade de transformação de uma forma isomérica na outra pode ser rápida e, em simultaneidade com a fusão, os isómeros convertem-se num único ou numa mistura de equilíbrio. Neste caso, os isómeros poderiam ser classificados como polimorfos. Quando a velocidade de transformação for lenta e a composição do líquido vá variando com o tempo, os isómeros não serão polimorfos. O polimorfismo ficará assim dependente da coordenada temporal [59].

Outras propostas de definição de polimorfismo têm sido feitas. Buerger [60] considera que “dois polimorfos são formas diferentes do mesmo composto químico que possuem propriedades distintas”. Esta é uma definição mais abrangente que dispensa a constituição de uma fase sólida para cada polimorfo e inclui todos os estados, inclusive o amorfo.

Conceito idêntico, emanado do “Center for Drug Evaluation and Research” (CDER) da “Food and Drug Administration” (FDA), é expresso para a indústria sobre a definição dos termos “formas polimórficas” e “polimorfismo” [61]:

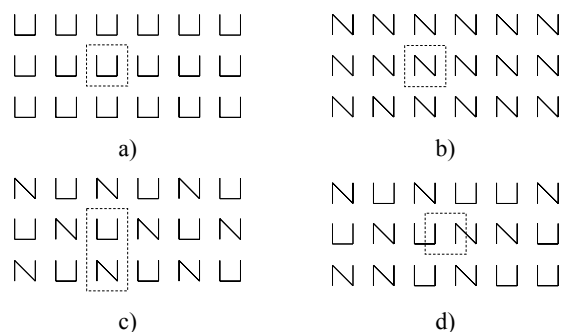
«We recommend that “Abbreviated New Drug Application” (ANDA) applicants investigate whether the drug substance in question can exist in polymorphic forms. Polymorphic forms in the context of this guidance refer to crystalline and amorphous forms as well as solvate and hydrate forms, which are described below [62].

- Crystalline forms have different arrangements and/or conformations of the molecules in the crystal lattice.
- Amorphous forms consist of disordered arrangements of molecules that do not possess a distinguishable crystal lattice.
- Solvates are crystal forms containing either stoichiometric or nonstoichiometric amounts of a solvent [63]. If the incorporated solvent is water, the solvate is commonly known as a hydrate.

When a drug substance exists in polymorphic forms, it is said to exhibit polymorphism.»

É evidente que quanto mais lata for a definição mais perde especificidade, o que, no caso em análise, toda e qualquer modificação estrutural seria designada como polimorfismo.

Vários autores têm vindo a considerar a existência de polimorfismo conformacional [59, 64-68]. Na verdade, moléculas flexíveis, como é o caso da maioria dos compostos orgânicos, podem adquirir no estado sólido diferentes conformações, que se consideram como sendo estruturas diferentes, Figura 2.4 a) e b). Embora menos frequentes, existem compostos que apresentam uma única célula unitária que engloba conformações diferentes, isomorfismo conformacional, Figura 2.4 c) e d). Alguns autores consideram isomorfismo conformacional restrito ao caso em que a célula unitária contém os dois confórmeros, e sinorfismo conformacional quando a célula unitária abrange parte de um confórmero e parte de outro [69, 70].



**Figura 2.4** Estruturas cristalinas: a) e b) dois confórmeros da mesma molécula; c) isomorfismo conformacional; d) sinorfismo conformacional.

### ***O polimorfismo nas Ciências Farmacêuticas***

O polimorfismo começou a despertar uma especial atenção em Ciências Farmacêuticas, quer sob o ponto de vista teórico, quer experimental, a partir dos finais da década de 60. Os primeiros trabalhos de Aguiar *et al.*, efectuados nos laboratórios de Park Davis, sobre o polimorfismo do palmitato de cloranfenicol, contribuíram para o desencadear do estudo do tema [71, 72]. Estes autores provaram que a absorção do polimorfo B deste composto era significativamente mais elevada do que a do polimorfo A.

De então para cá, é vasto o trabalho que se encontra publicado em revistas, artigos de revisão e livros, a testemunhar a actividade científica desenvolvida nesta área [40, 59, 65, 73-78]. São ainda muito frequentes os congressos dedicados à abordagem do polimorfismo relacionados com a Tecnologia Farmacêutica.

É usual a citação da frase de McCrone “the number of forms known for a given compound is proportional to the time and energy spent in research on that compound” [37]. No entanto, uma pesquisa na Cambridge Structural Database, realizada em Agosto de 2005, demonstrou que existem apenas 1600 compostos classificados como polimorfos num universo de 94900 compostos orgânicos [79]. Alguns casos merecem destaque, nomeadamente a descoberta em 2006 de um polimorfo do ácido maleico, cento e vinte e seis anos após a determinação da sua primeira estrutura cristalina [80], ou ainda a descoberta de um polimorfo da aspirina em 2005 [81]. O polimorfismo assume uma importância transversal na indústria, desde a farmacêutica à agro-alimentar (ex: a manteiga de cacau, principal constituinte do chocolate, tem seis formas polimórficas, a forma V é a ideal pois tem um ponto de fusão de 33,8°C, temperatura acima da temperatura ambiente e abaixo da temperatura corporal [82]) de corantes e pigmentos (ex: a cor vermelha utilizada pela Coca-Cola ou pela Ferrari é um polimorfo da quinacridona que tem três polimorfos, cada qual com a sua

tonalidade de vermelho [83]). Alguns casos polémicos levados a tribunal, como o do Zantac (ranitidina), ilustram bem a importância económica do polimorfismo [84].

A motivação das Ciências Farmacêuticas para o estudo do polimorfismo tem como objectivo fundamental a preparação de polimorfos que reúnam melhores propriedades no seu uso prático, quer no que respeita à sua eficácia como agente terapêutico, quer em vantagens na preparação dos fármacos.

As propriedades dos polimorfos a ter em linha de conta são em grande número [85]. Limitando-nos por isso a referir apenas algumas delas.

Uma propriedade de grande importância num fármaco é a biodisponibilidade. Esta propriedade é usada em farmacologia para descrever a fracção da dose de fármaco e derivados que chega à circulação sistémica e que está disponível no local em que actua. Uma das propriedades químicas que tem muita influência na biodisponibilidade é a solubilidade do fármaco, que depende da forma polimórfica em questão [86, 87].

Outras propriedades são ainda relevantes no que respeita ao polimorfismo. Uma delas é a estabilidade, por ser um requisito fundamental para que a estrutura do fármaco não experimente alterações desde a produção até à chegada ao doente. Sob o ponto de vista termodinâmico, as diferenças de energia entre polimorfos são relativamente pequenas, e dependentes da temperatura, sobretudo devido à contribuição entrópica para a energia da Gibbs. Uma forma metaestável, isto é uma forma para a qual a energia de Gibbs não corresponde à forma de energia mínima, pode espontaneamente transformar-se na forma estável, ou pode persistir por longos períodos de tempo. Esta situação, permite aproveitar as vantagens das formas metaestáveis quanto à sua melhor solubilidade e biodisponibilidade, sem o perigo da instabilidade química ou estrutural [88]. Por exemplo, a forma C da fenilbutazona, tem uma velocidade de dissolução e solubilidade 1,5 e 1,2 vezes superior à da forma A, transformando-se parcialmente na forma A (aproximadamente 60%) quando é armazenada a 40°C durante 12 meses [89].

As propriedades mecânicas dos polimorfos desempenham também um papel importante no processo de produção dos sólidos farmacêuticos e nas características físicas do produto obtido. Uma consequência do polimorfismo é a diferença de hábito cristalino, que tem importância no processo de produção. Os polimorfos com morfologia em acícula ou cilíndrica não têm um escoamento tão fácil como as partículas de hábito cúbico ou esférico. Vários polimorfos são apresentados com diferentes propriedades mecânicas, como por exemplo o paracetamol e o tartarato de metoprolol [90, 91].

A necessidade de estudo do polimorfismo diz respeito não só aos produtos utilizados como fármacos, mas também aos excipientes. Por exemplo, as formas de lactose apresentam propriedades diferentes que são escolhidas de acordo com o fim a que se destinam. Os cristais de monohidrato mostram uma resistência mecânica mais elevada relativamente às formas anidras. Em contrapartida, esta absorve água mais facilmente, o que a torna imprópria para granulação por via húmida. Os comprimidos com quantidades elevadas de lactose amorfa estão sujeitos a variações de dureza durante o tempo de armazenagem [92, 93].



## **3. *Materiais e Métodos***

### **3.1. *Materiais***

A mistura racémica do atenolol utilizado neste trabalho foi adquirida à Mikromol GmbH com certificado de pureza de 99,76%. O certificado que acompanhava o composto informava que a determinação do grau de pureza foi efectuada por cromatografia líquida de elevada eficiência (HPLC) e por titulação potenciométrica com ácido perclórico.

O enantiómero *S* do atenolol foi adquirido à Sigma-Aldrich com grau de pureza superior a 99%. O certificado de análise indica que a determinação da impureza foi realizada por espectroscopia de infravermelho, polarimetria e HPLC. Os dados polarimétricos e cromatográficos obtidos neste trabalho serão apresentados mais à

frente. Os compostos foram conservados em exsiccador no frigorífico à temperatura de 2°C.

O betaxolol utilizado foi preparado por alcalinização de uma solução aquosa do cloridrato de betaxolol, por adição de amoníaco e extracção com tetracloreto de carbono. O solvente foi evaporado e o composto seco num evaporador rotativo. O cloridrato de betaxolol, com certificado de análise indicando um grau de pureza de 99,68 %, foi cedido pela Capsifar, lda. A pureza do betaxolol, obtido a partir do cloridrato de betaxolol, foi testada por HPLC e DSC, não revelando qualquer impureza ou curva de fusão irregular ( $T_{\text{onset}} = 67,2 \pm 0,2^\circ\text{C}$  e  $\Delta_{\text{fus}}H = 46,3 \pm 0,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Os solventes utilizados foram os de melhor qualidade disponível, estando as respectivas características indicadas na Tabela 3.1. Para a preparação de soluções aquosas usou-se água ultrapura com resistividade superior a 18 MΩcm.

**Tabela 3.1** Características dos solventes utilizados.

	Origem	Grau de pureza
Acetato de etilo	Fluka	>99,0%
Acetonitrilo para HPLC	Riedel-deHaën	99,9%
Ácido trifluoracético	Riedel-deHaën	99%
Etanol de qualidade espectroscópica	Merck	99,9%
Éter dietílico	Merck	99,5%
Isopropanol para HPLC-MS	Riedel-deHaën	99,9%
Tetracloreto de carbono de qualidade espectroscópica	Riedel-deHaën	99,8%



## 3.2. Métodos

### 3.2.1. Termogravimetria

A determinação termogravimétrica do (*R,S*)-atenolol foi realizada num aparelho da firma Rheometric Scientific, modelo STA 1500, que efectua registos simultâneos de dois sinais relativos à análise térmica diferencial (DTA) e termogravimétrica (TG). Foram utilizados cadinhos porta-amostra e referência de alumina, de geometria cilíndrica e abertos no topo. Como gás de purga usou-se azoto com um fluxo de 50 mL/min. O aparelho foi calibrado para a velocidade de 10 °C/min numa gama de temperatura entre 25 e 500°C. Os padrões usados foram o índio, estanho e chumbo, todos com grau de pureza de 99,999%.

### 3.2.2. Calorimetria de varrimento diferencial

Os estudos de calorimetria de varrimento diferencial (DSC) foram realizados num calorímetro Perkin-Elmer modelo Pyris 1, equipado com um sistema de arrefecimento por azoto líquido. A atmosfera dos fornos individuais foi assegurada por um fluxo de 20 mL/min de hélio. As amostras seladas em cápsula de alumínio apropriada para substâncias voláteis, ao ar e sob atmosfera de azoto, foram estudadas desde -170°C até à fusão com velocidades de varrimentos desde 2 até 100 °C/min. A calibração foi efectuada para as diferentes velocidades de varrimento com recurso a padrões de elevado grau de pureza. Para a calibração da temperatura utilizaram-se os seguintes compostos: ciclo-hexano (Merck, padrão para cromatografia gasosa, 99,7%,  $T_{\text{onset}} = 6,66^{\circ}\text{C}$ ) [94]; bifenilo (material de referência certificado, LGC 2610,  $T_{\text{onset}} = 68,93^{\circ}\text{C}$ ) [94]; naftaleno (material de referência certificado, LGC 2402,  $T_{\text{onset}} = 80,20^{\circ}\text{C}$ ) [94]; índio (material de referência certificado Perkin-Elmer,

99,999%;  $T_{\text{onset}} = 156,60^{\circ}\text{C}$ ) [94]. Para a calibração da entalpia foi usado o índio,  $\Delta_{\text{fus}}H = 3286 \pm 13 \text{ J/mol}$  [94]. A análise das curvas foi realizada através do programa Pyris Thermal Analysis System [95] que permite o cálculo da temperatura de início da transição,  $T_{\text{onset}}$ , da temperatura do final da transição,  $T_{\text{peak}}$ , e a energia envolvida na transição,  $\Delta H$ .

### 3.2.3. Espectroscopia de infravermelho

Os espectros de infravermelho (FTIR) do atenolol sólido foram obtidos recorrendo à técnica de pastilha de brometo de potássio. Aproximadamente 1 mg do composto a estudar foi disperso em cerca de 100 mg de brometo de potássio e a mistura prensada a 10 ton durante 15 minutos de modo a obter a amostra em forma de pastilha.

Os espectros de atenolol foram registados a várias temperaturas, desde  $-170^{\circ}\text{C}$  até  $150^{\circ}\text{C}$ , através do uso de uma célula Specac com janelas de cloreto de sódio, cujo controle da temperatura no interior da célula é de  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . A fim de evitar a condensação da humidade foi efectuado vácuo na célula por ligação a um sistema constituído por uma bomba rotativa associada a uma turbomolecular.

Foi também efectuado o estudo de compostos deuterados. As amostras foram mantidas em contacto com o óxido de deutério 99,97% à temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$  durante uma hora em atmosfera de argon. De seguida, procedeu-se à secagem por evaporação a pressão reduzida e conseqüente preparação da pastilha de brometo de potássio.

Para o estudo de soluções em tetracloreto de carbono foi utilizado uma célula de percurso óptico variável da Specac, ajustado a 3,4 mm, com janelas de cloreto de sódio.

Os espectros foram obtidos com um espectrofotómetro de infravermelho com transformada de Fourier Thermonicolet IR 300 com resolução de  $1 \text{ cm}^{-1}$ . A recolha e

tratamento dos dados, que permitiram a suavização dos espectros, o ajuste da linha de base e subtração de espectro, foi realizada com o programa EZ OMNIC [96].

#### **3.2.4. Cromatografia líquida de elevada eficiência - espectrometria de massa sequencial**

A separação cromatográfica (HPLC) foi efectuada num aparelho da Thermo Finnigan, modelo Surveyor, com detector de matriz de fotodíodos (PDA) e amostrador automático. Utilizou-se uma coluna Hypercarb (100 x 2,1 mm) com enchimento de esferas de grafite de diâmetro 5 µm e com uma coluna de protecção Javelin (10 x 2,0 mm), ambas adquiridas à Thermo Hypersil-Keystone.

O espectrómetro de massa (MS/MS) Thermo Finnigan, modelo LCQ Advantage, equipado com fonte de ionização química à pressão atmosférica (APCI) e constituído por um analisador de massas “*ion trap*” (“gaiola de iões”), permite seleccionar os iões pretendidos, fragmentá-los, seleccionar novamente um ou mais fragmentos e fragmentá-los novamente até um máximo de 10 vezes. Esta técnica é vulgarmente designada por MS<sup>n</sup>. As condições da fonte foram as seguintes: temperatura de vaporização, 450°C; temperatura do capilar, 150°C; voltagem do capilar, 46 V; “tube lens offset”, 55,00 V; fluxo de gás, 80 mL/min; corrente de descarga, 5,0 µA; potencial de descarga, 4,38 kV.

Os dados resultantes foram processados pelo programa Xcalibur [97] que permitiu o cálculo das áreas dos picos de HPLC e a análise dos espectros de massa.

#### **3.2.5. Termomicroscopia**

A análise termomicroscópica (PLTM) foi efectuada com equipamento adquirido à firma Linkam, constituído por uma placa de aquecimento/arrefecimento DSC 600,

onde é colocada a célula de vidro que contém a amostra. A placa DSC600 está ligada a um computador através da interface CI94, e esta, por sua vez, está ligada à unidade de arrefecimento por azoto líquido LNP94/2.

Os constituintes ópticos básicos da aparelhagem são o microscópio Leica DMRB e a câmara de vídeo Sony CCD-IRIS/RGB. A imagem foi gravada no gravador Philips DVDR520H conjuntamente com informação de temperatura e outras condições de execução experimental, por meio da unidade VTO232. A aparelhagem usada permite assim, não só fazer a observação directa, como ainda registá-la para posterior estudo.

De um modo geral foi usada luz polarizada conjugada com lâminas de atraso de onda e quarto de onda, embora também se possa utilizar luz polarizada cruzada. A recolha de sinal do sensor de platina é feita através do programa Linksys [98], que engloba a curva de DSC e as respectivas condições em que o varrimento térmico é efectuado. Este programa possui ainda um módulo de análise de imagem, RTVMS [99], que permite registar imagens com um intervalo mínimo de 0,4 s e informação sobre a intensidade de cor no decurso da experiência. Esta é uma média que resulta da contribuição individual de cada uma das três cores primárias constituintes da imagem em análise, pelo que uma imagem de cor branca corresponde a 100% de intensidade, enquanto uma de cor negra corresponde a 0%. Esta informação pode ser importante por poder dar indicação de transições no sólido e no líquido que de outro modo poderiam passar despercebidas. As imagens recolhidas permitem ainda determinar velocidades de transformação de fase, nomeadamente em processos de nucleação, por medidas de distâncias, áreas, e de ângulos, ajudando assim a interpretar os mecanismos que presidem às transições.

O equipamento permite fazer observações com temperatura controlada, quer no decurso do aquecimento, quer do arrefecimento, entre a temperatura de -170°C e 600°C.

### 3.2.6. Difraccção de raios-X

Os dados de difracção de raios-X de monocristal foram registados num difractómetro Enraf-Nonius MACH3 equipado com detector convencional. Os dados foram recolhidos à temperatura ambiente, sendo a radiação incidente gerada do tipo  $\text{CuK}_\alpha$ .

Os espectros de difracção de raios-X de amostra policristalina foram obtidos à temperatura ambiente utilizando um gerador de raios-X Enraf-Nonius FR590 equipado com ampola de raios-X LFF Cu e monocromador de quartzo Jhoanssen com detector curvo INEL CPS 120°. A radiação incidente é a mesma que foi utilizada na difracção de raios-X de monocristal. A amostra foi pulverizada de modo a que a granulometria fosse a adequada à sua inserção num capilar de vidro com diâmetro de 0,3 mm e paredes de espessura 0,01 mm. De modo a evitar a orientação preferencial dos planos atómicos e a garantir uma correcta intensidade relativa das reflexões, o capilar foi colocado sob rotação, sendo efectuada a recolha dos dados durante um período de 24 horas.



## **4. Estabilidade Térmica do Atenolol**

### **4.1. Razões para o estudo de estabilidade térmica**

A calorimetria de varrimento diferencial é uma técnica bem estabelecida e muito utilizada na caracterização do estado sólido. Através desta técnica é possível recolher informação sobre modificações estruturais no decorrer do aquecimento e do arrefecimento. As transições de fase envolvendo o sólido põem em evidência a estrutura através das propriedades termodinâmicas que caracterizam tais transformações. A elevada sensibilidade instrumental a alterações de estrutura dos compostos, associada à capacidade de proceder a varrimentos numa ampla gama de temperaturas, usando uma grande variedade de velocidades de varrimento, e a possibilidade de sujeitar a mesma amostra a ciclos sucessivos de

aquecimento/arrefecimento, torna esta técnica muito útil na caracterização de estruturas.

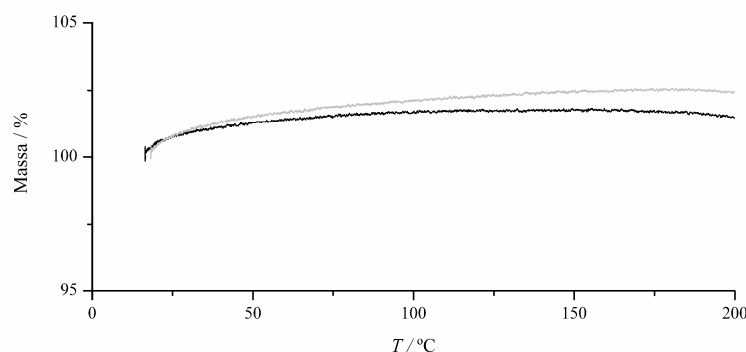
Outro campo de aplicação do método e que faz parte da rotina laboratorial é a determinação da pureza de compostos sólidos [100-103]. De facto, a presença de pequenas quantidades de impurezas repercute-se no perfil da curva e no valor da temperatura de transição [104, 105].

Sendo o atenolol, nos métodos termoanalíticos, sujeito a aquecimento até à fusão, deve proceder-se a um estudo prévio de comportamento térmico do composto em consideração, pois de outro modo os resultados podem não ser seguros. Este procedimento, que deveria ser obrigatório sempre que se usa esta técnica, é muitas vezes esquecido, e se há casos em que os ensaios realizados acusam com nitidez decomposição da amostra ou outras transformações indesejáveis, noutros casos, possíveis alterações de estrutura, por serem pequenas, podem passar despercebidas.

No caso presente, nas primeiras experiências de registo das curvas de DSC do atenolol, verificou-se apenas a existência de um sinal de fusão da amostra. Este revelou um comportamento que não era característico de uma substância pura, o que levou a encetar um estudo de estabilidade térmica do composto. A primeira possibilidade de alterações estruturais ocasionadas pelo aumento de temperatura, tais como decomposição do composto, que se traduzissem por perda de massa, foi eliminada por análise termogravimétrica. O resultado obtido está representado na Figura 4.1. Como se verifica, não há perda de massa. O comportamento não satisfatório obtido por DSC não é devido a transformações que impliquem perda de massa.

Procedeu-se, então, ao estudo do comportamento do atenolol por DSC, matéria que pela sua extensão e importância é tratada na rubrica seguinte.



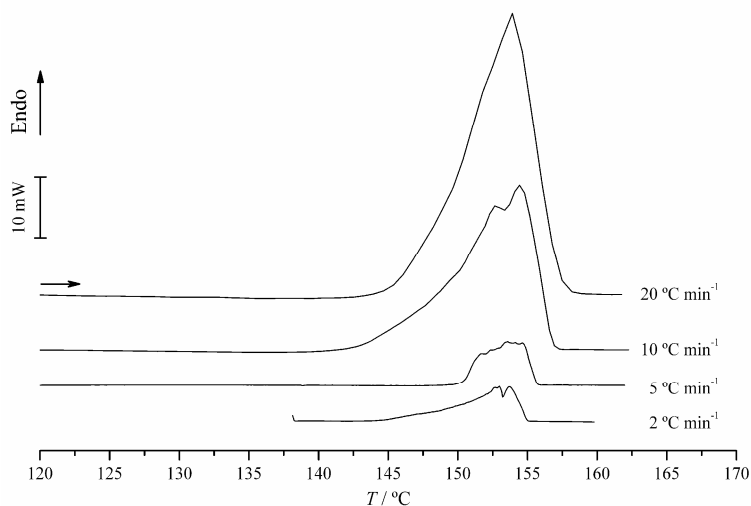


**Figura 4.1** Comportamento termogravimétrico do (*R,S*)-atenolol no intervalo de temperatura 25 – 200°C à velocidade de varrimento de 10 °C/min. A linha a negro representa o primeiro aquecimento, e a linha a cinzento um segundo aquecimento da mesma amostra.

## 4.2. Elementos fornecidos pelas curvas de DSC sobre a estabilidade do atenolol

Na Figura 4.2 estão representadas as curvas de DSC para o (*R,S*)-atenolol obtidas com diferentes velocidades de varrimento. Os valores dos parâmetros característicos dessas curvas estão indicados na Tabela 4.1.

Na preparação das amostras utilizou-se a técnica corrente de introdução da amostra na cápsula, que imediatamente se selou e pesou. O perfil das curvas não é o esperado para uma amostra com grau de pureza elevado como o do atenolol utilizado. Verifica-se um alargamento da curva, na base, superior a 10°C, um perfil ascendente de menor inclinação do que é característico das curvas de DSC e com irregularidades. Estas anomalias manifestavam-se mais nas curvas traçadas a menor velocidade do que nas de maior velocidade de varrimento. Efectivamente, as curvas traçadas a 2 e 5 °C/min têm um perfil que se afasta muito do de uma curva de DSC, e a 20 °C/min tende para um perfil normal.



**Figura 4.2** Curvas típicas de DSC para diferentes velocidades de varrimento em amostras de (R,S)-atenolol encapsuladas na presença de ar.

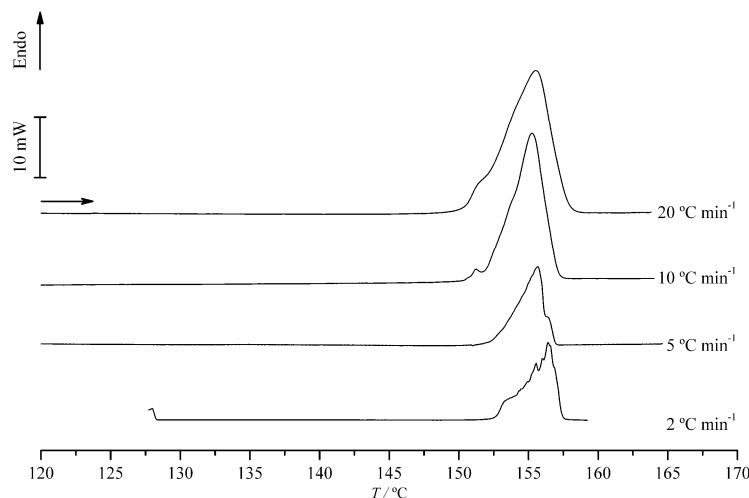
**Tabela 4.1** Dados termodinâmicos obtidos por DSC a diferentes velocidades de varrimento para amostras de (R,S)-atenolol preparadas em cápsulas seladas ao ar.

Velocidade de varrimento / °C min <sup>-1</sup>	$T_{\text{peak}} / ^\circ\text{C}^{\text{a}}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1 \text{a}}$	$n$
20	154,2±0,5	38,9±0,7	3
10	154,9±0,4	38,1±0,5	5
5	154,2±0,5	37,2±0,8	3
2	153,2±0,7	35,9±1,0	3

<sup>a</sup> A incerteza corresponde a uma unidade de desvio padrão.

Uma tentativa de melhorar os resultados foi feita eliminando a presença de oxigénio da amostra. Embora o aparelho tenha uma corrente de azoto como gás de purga, esta não elimina o oxigénio, que fica encerrado na cápsula no momento da sua selagem. A modificação técnica agora introduzida consistiu em colocar em caixa de luvas as cápsulas com amostra já pesada e a prensa. De seguida, procedeu-se à expulsão de todo o oxigénio da caixa de luvas por acção de corrente de azoto, e por fim fez-se a selagem da cápsula.

As curvas obtidas nestas condições experimentais estão representadas na Figura 4.3, e os valores dos parâmetros característicos estão indicados na Tabela 4.2.



**Figura 4.3** Curvas de DSC de amostra de (*R,S*)-atenolol em cápsulas seladas em atmosfera de azoto, a diferentes velocidades de aquecimentos.

**Tabela 4.2** Dados termodinâmicos relativos às curvas de fusão de amostras de (*R,S*)-atenolol seladas em atmosfera de azoto e a diferentes velocidades de varrimento.

Velocidade de varrimento / °C min <sup>-1</sup>	$T_{\text{peak}} / ^\circ\text{C}^{\text{a}}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1 \text{a}}$	$n$
20	155,6±0,4	38,9±0,8	3
10	153,7±0,4	38,6±0,3	5
5	154,8±0,5	37,5±0,8	3
2	156,0±0,4	37,1±0,9	3

<sup>a</sup> A incerteza corresponde a uma unidade de desvio padrão.

Verifica-se que houve uma melhoria dos resultados que se traduzem por uma diminuição da largura da base e um perfil ascendente próprio de uma curva de DSC. Todavia, as curvas não são satisfatórias, principalmente as obtidas com menor velocidade de varrimento. Quer dizer que a presença do oxigénio não é desejável na fusão, mas não basta a substituição por um gás inerte para se obterem resultados

rigorosos para o atenolol. Um estudo mais aprofundado é necessário para esclarecer o comportamento do atenolol a temperaturas elevadas.

### **4.3. Comportamento do atenolol a temperaturas próximas da fusão**

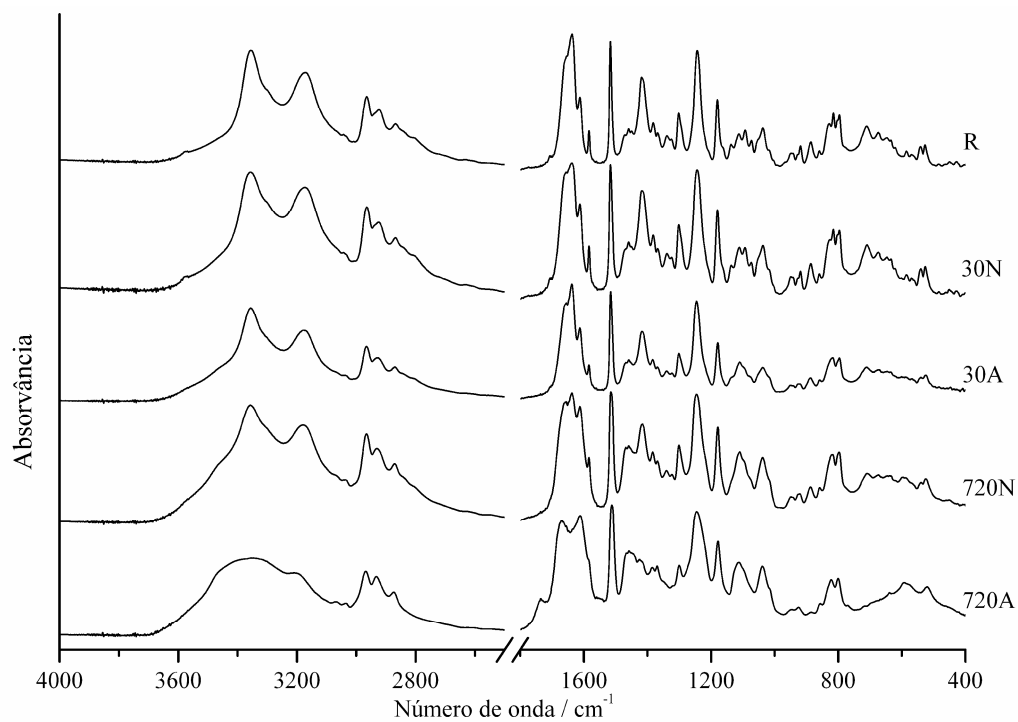
Com o objectivo de estudar a estabilidade do atenolol sólido a uma temperatura elevada e do líquido próximo da temperatura de fusão, realizaram-se estudos isotérmicos em amostras seladas ao ar e em atmosfera de azoto. Como a fusão do atenolol tem lugar à temperatura de aproximadamente 155°C, os valores de temperatura escolhidos para o estudo foram 145°C e 165°C. O tempo em que as amostras foram mantidas a cada uma das temperaturas variou entre alguns minutos e 12 horas. Após tratamento térmico, as cápsulas foram arrefecidas, colocadas num exsiccador e posteriormente analisadas por espectroscopia de infravermelho e cromatografia.

#### **4.3.1. Espectroscopia de infravermelho**

Esta técnica foi escolhida dada a sua sensibilidade para detectar modificações estruturais, particularmente as que envolvem ligações de hidrogénio. A referência é o espectro do sólido não sujeito a qualquer tratamento. As amostras mantidas à temperatura de 145°C, independentemente do ambiente de preparação e do tempo de permanência a esta temperatura, não apresentavam modificação do espectro relativamente à referência. Quer isto dizer que, tanto quanto a espectroscopia de infravermelho pode detectar, o atenolol sólido é estável a temperatura até à fusão.

Na Figura 4.4 são apresentados os espectros de infravermelho de quatro amostras que foram mantidas durante algum tempo à temperatura de 165°C e que resumem o

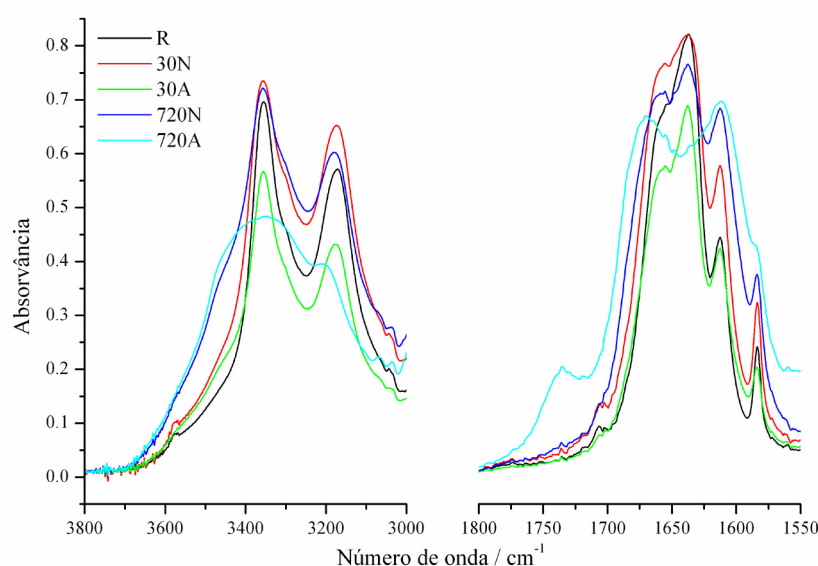
comportamento manifestado pelo atenolol no estado líquido. A nomenclatura utilizada para distinguir as amostras examinadas contém o tempo em que a amostra foi submetida a aquecimento, expresso em minutos, e a indicação da atmosfera usada na selagem da cápsula, azoto (N) ou ar (A). A comparação dos espectros com o de referência permite concluir que no estado líquido o atenolol se altera. O espectro da amostra que esteve 30 minutos a 165°C em cápsula fechada ao ar, 30A, manifesta alterações estruturais. Mais acentuadas são, naturalmente, as diferenças entre os espectros de 720A e o de referência. As amostras mantidas em atmosfera de azoto aparentemente experimentam menores modificações estruturais; no entanto, a amostra 720N difere da amostra de referência.



**Figura 4.4** Espectros FTIR do atenolol, após tratamento térmico a 165°C durante 30 ou 720 minutos ao ar (A), e em atmosfera de azoto (N). R, atenolol não sujeito à aquecimento.

A atribuição dos modos vibracionais às diversas bandas do espectro será referida mais à frente no capítulo dedicado ao estudo de estrutura do atenolol por espectrofotometria de infravermelho.

Foram usadas duas regiões do espectro como indicadores do efeito da temperatura, a compreendida entre 3800 e 3000  $\text{cm}^{-1}$  e a compreendida entre 1800 e 1550  $\text{cm}^{-1}$ . Considerando o espectro de referência, a primeira é dominada pela vibração de alongação do grupo  $\text{NH}_2$ , e a segunda pela sobreposição da alongação do grupo  $\text{C}=\text{O}$  e com a deformação no plano do grupo  $\text{NH}_2$ . Para melhor visualização dos efeitos do tempo de aquecimento e da presença de oxigênio, os espectros nestas duas regiões foram sobrepostos na Figura 4.5.



**Figura 4.5** Efeito da temperatura nos espectros de atenolol em 3800–3000  $\text{cm}^{-1}$  e 1800–1550  $\text{cm}^{-1}$  antes e após o aquecimento.

As alterações do espectro são visíveis para todas as amostras e traduzem-se por alargamento do espectro com decréscimo dos máximos de absorção característicos. O aparecimento simultâneo de produto faz aumentar o número de bandas. Este efeito acentua-se com o tempo de exposição e com a mudança de azoto para ar.

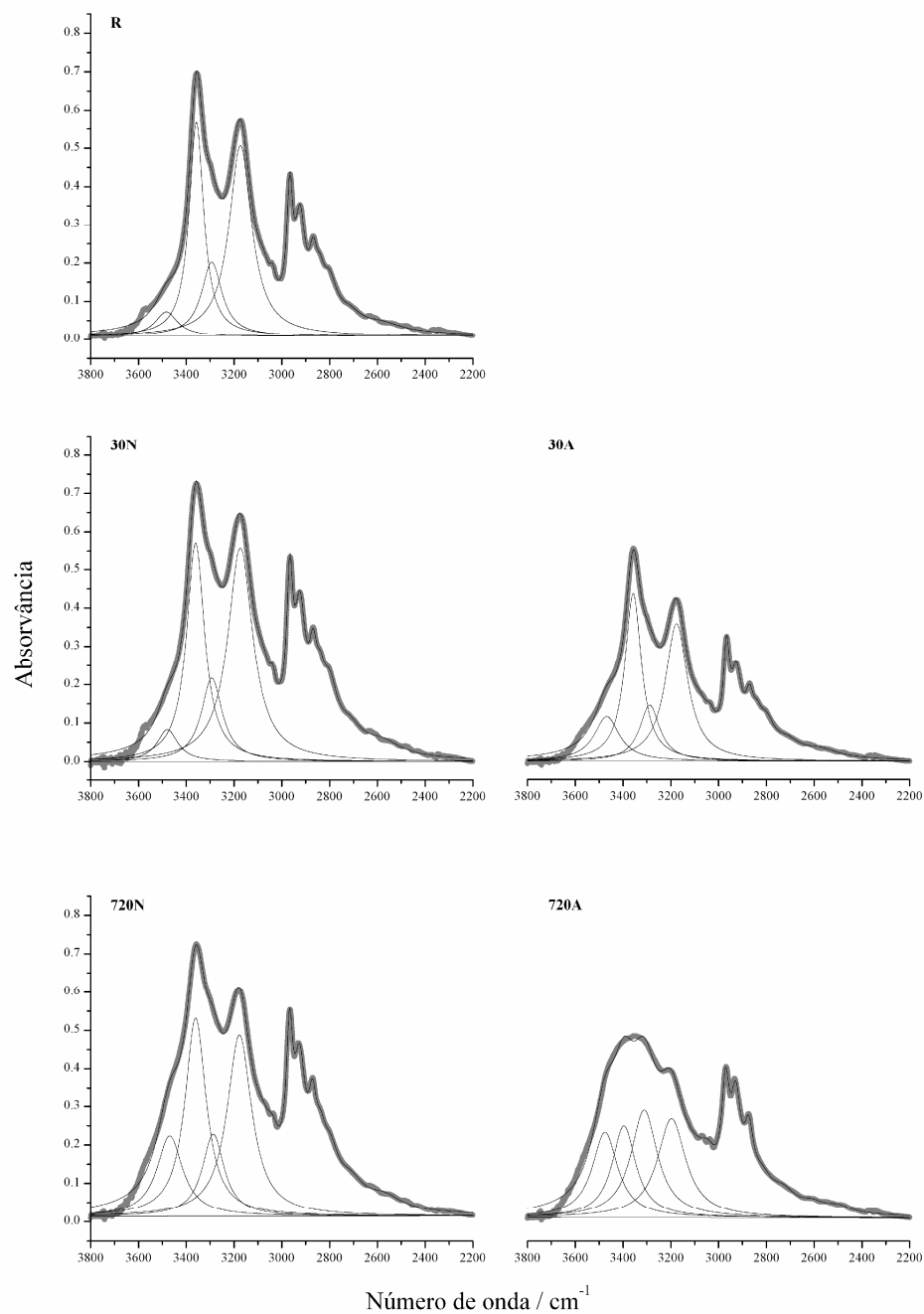
Uma análise mais fina do espectro é conseguida por decomposição das duas regiões espectrais referidas em curvas lorentzianas, aplicando um programa de ajuste de curvas [106]. Os resultados desta análise estão representados nas Figuras 4.6 e 4.7 e na Tabela 4.3. O aparecimento de novas bandas em 720A e 720N na região compreendida entre 1800 e 1550  $\text{cm}^{-1}$ , e que não foram identificadas, levou à não inclusão dos seus parâmetros na Tabela 4.3. O espectro entre 3800 e 2200  $\text{cm}^{-1}$  foi decomposto nas bandas componentes, embora a região compreendida entre 3000 e 2200  $\text{cm}^{-1}$ , devida à vibração de alongação dos grupos C–H, não seja ilustrada por uma questão de clareza da Figura 4.6.

**Tabela 4.3** Parâmetros característicos das bandas individuais do espectro de atenolol antes e depois do aquecimento a 165°C em contacto com o ar e azoto.

Amostra	Parâmetro <sup>a</sup>	Banda <sup>b</sup>							
		v(O–H)	v <sub>a</sub> (N–H <sub>2</sub> )	v(N–H)	v <sub>s</sub> (N–H <sub>2</sub> )	v(C=O)	v(C=O) e δ(N–H <sub>2</sub> )	v(C=C)	v(C=C)
R	$\bar{\nu}_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$	3483	3358	3293	3173	1661	1637	1611	1584
	$\Delta \bar{\nu}_{1/2} / \text{cm}^{-1}$	114	74	104	114	29	26	11	6
	$h$	0,06	0,56	0,19	0,50	0,50	0,68	0,26	0,17
	A / %	6	33	16	45	41	48	8	3
30N	$\bar{\nu}_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$	3479	3361	3293	3174	1662	1636	1611	1583
	$\Delta \bar{\nu}_{1/2} / \text{cm}^{-1}$	104	91	106	126	34	30	14	6
	$h$	0,08	0,57	0,22	0,56	0,58	0,63	0,33	0,22
	A / %	6	34	15	45	44	42	11	3
30A	$\bar{\nu}_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$	3468	3358	3288	3176	1662	1638	1611	1584
	$\Delta \bar{\nu}_{1/2} / \text{cm}^{-1}$	127	84	102	113	33	23	17	10
	$h$	0,12	0,44	0,15	0,36	0,45	0,51	0,27	0,11
	A / %	13	35	14	38	45	37	14	4
720N	$\bar{\nu}_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$	3469	3361	3287	3177	-	-	-	-
	$\Delta \bar{\nu}_{1/2} / \text{cm}^{-1}$	131	107	111	125	-	-	-	-
	$h$	0,21	0,52	0,21	0,47	-	-	-	-
	A / %	16	34	14	36	-	-	-	-

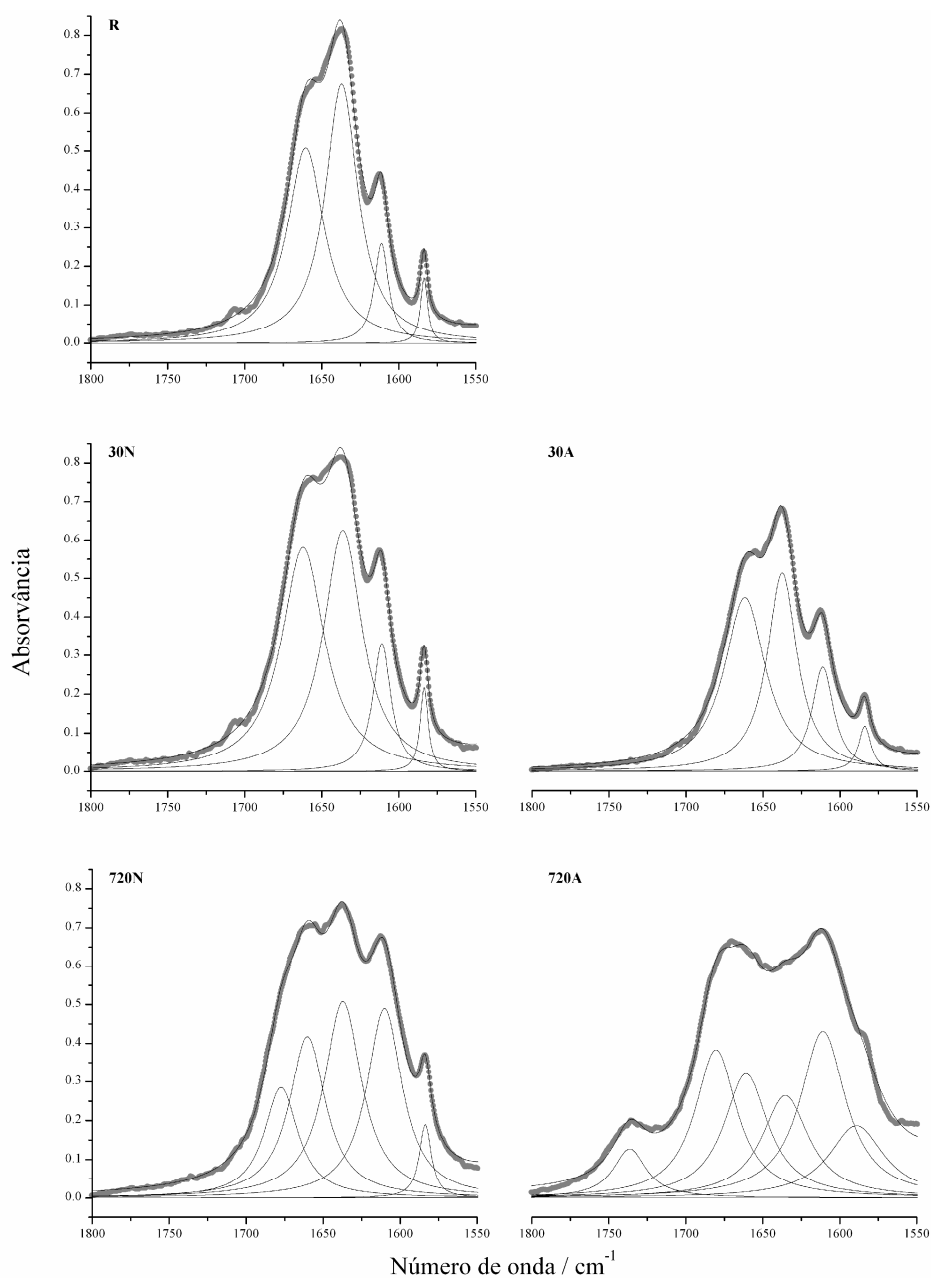
<sup>a</sup>  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , localização do máximo de absorção,  $\Delta \bar{\nu}_{1/2}$ , largura da banda a meia altura,  $h$ , absorvância a  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , A, intensidade relativa (percentagem de área relativa entre as bandas na região respectiva).

<sup>b</sup> v, modo de alongação, v<sub>a</sub>, modo de alongação assimétrico, v<sub>s</sub>, modo de alongação simétrico, δ, modo de deformação no plano.



**Figura 4.6** Decomposição de espectros FTIR do atenolol (3800 – 2200 cm<sup>-1</sup>) previamente aquecido a 165°C durante 30 ou 720 minutos na presença de ar ou de azoto.





**Figura 4.7** Decomposição de espectros FTIR de atenolol (1800 – 1550 cm<sup>-1</sup>) previamente submetido a 165°C durante 30 ou 720 minutos na presença de ar ou azoto.

A região espectral entre 3630 e 3000  $\text{cm}^{-1}$  é constituída por duas bandas de intensidade elevada, devidas às vibrações  $\nu_a(\text{N-H}_2)$  e  $\nu_s(\text{N-H}_2)$ , e outras de menor intensidade atribuídas a  $\nu(\text{O-H})$  e  $\nu(\text{N-H})$ . A região de 1750 a 1550  $\text{cm}^{-1}$  mostra a existência de duas bandas mais intensas, que foram atribuídas a  $\nu(\text{C=O})$  e  $\delta(\text{N-H}_2)$ , e duas outras de menor intensidade referentes a  $\nu(\text{C=C})$ .

As indicações fornecidas pela espectroscopia de infravermelho mostram claramente que o atenolol líquido experimenta alterações de estrutura, quer na presença de ar, quer em atmosfera inerte, apesar do efeito da temperatura na ausência de oxigénio ser consideravelmente atenuado. É de sublinhar que quando se diz em presença de ar estamos a referir-nos apenas ao oxigénio que fica aprisionado na cápsula. Essa pequena quantidade mostrou ser suficiente para provocar uma alteração da estrutura do composto. A espectroscopia de infravermelho mostrou ainda que o grupo amida é o mais afectado pelo aumento da temperatura, e que o espectro na região compreendida entre 1800 a 1550  $\text{cm}^{-1}$  é o indicador mais sensível.

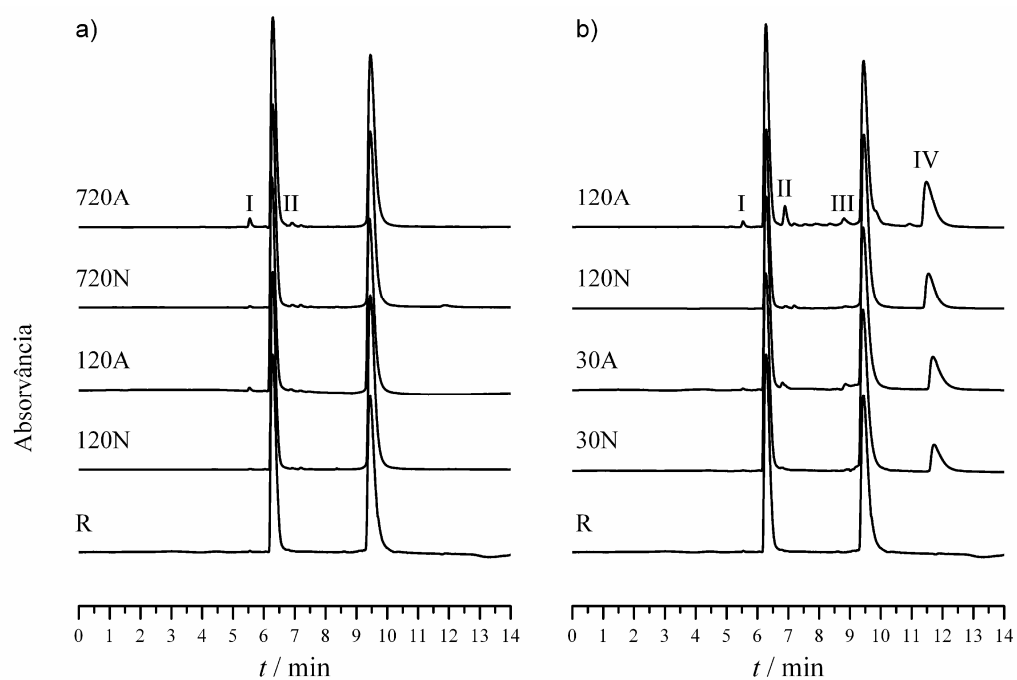
#### **4.3.2. Cromatografia líquida de elevada eficiência**

A separação foi efectuada à temperatura de 50°C. O volume de amostra injectado foi de 10  $\mu\text{L}$  e o fluxo de 0,2 mL/min. A fase móvel consistiu numa mistura de solução A (solução aquosa de ácido trifluoracético 0,1%) e solução B (solução de acetonitrilo e 2-propanol na proporção de um para três, com ácido trifluoracético a 0,1%). O gradiente da fase móvel utilizado está descrito na Tabela 4.4.

Na Figura 4.8 apresentam-se os cromatogramas obtidos para amostras de atenolol sujeitas a aquecimento prévio nas condições anteriormente descritas. Na Figura 4.8 a) são dados os resultados para as amostras que haviam sido submetidas à temperatura de 145°C, e na Figura 4.8 b) as aquecidas a 165°C.

**Tabela 4.4** Programa utilizado para o gradiente de eluentes na cromatografia líquida.

Intervalo de tempo / min	Composição da fase móvel / %	
	Solução A	Solução B
0 → 10	95 → 0	5 → 100
10 → 20	0 → 95	100 → 5
20 → 25	95	5

**Figura 4.8** Cromatogramas resultantes da análise de amostras de atenolol após tratamento térmico a 145 °C a) e 165 °C b) durante diferentes intervalos de tempo. Tempos de retenção: 6,3 minutos para o atenolol e 9,5 minutos para o padrão interno, pindolol.

Nas condições experimentais em que a análise foi efectuada observa-se a presença do pico correspondente ao atenolol em  $t = 6,3$  minutos e o pico da referência pindolol em  $t = 9,5$  minutos.

À temperatura de 145°C não se observou a formação de produtos de decomposição do atenolol em quantidade apreciável, mesmo nas condições mais drásticas, ou seja, em contacto com o ar e tempo de aquecimento de 12 horas. Contudo, dada a maior sensibilidade da cromatografia relativamente à da espectrofotometria vibracional em análises deste tipo de sistemas, verifica-se na amostra 120(A) a presença de um pico de pequena intensidade em  $t = 5,5$  minutos, I. Este pico intensifica-se ligeiramente na amostra 720(A), ao mesmo tempo que surge um outro, também de baixa intensidade, em  $t = 6,9$  minutos, II.

Nas cápsulas fechadas em atmosfera de azoto não são perceptíveis produtos de degradação de atenolol a esta temperatura, independentemente do tempo de permanência estudado. Quer isto dizer que a cromatografia confirma os resultados da espectrofotometria, ou seja, que o atenolol sólido é termicamente estável na ausência de oxigénio para temperaturas próximas da fusão.

Nas amostras sujeitas a aquecimento a 165°C é notório, em todas elas, a existência de um pico para  $t = 12$  minutos, IV. Este pico está presente em todas as amostras, qualquer que seja o ambiente em que estas foram preparadas. Naturalmente, intensifica-se com o tempo de exposição àquela temperatura e também quando se passa de azoto para ar. A presença de oxigénio dá ainda lugar ao aparecimento de pequenas quantidades de outros produtos, como mostra o cromatograma 120(A). Neste, são visíveis três pequenos picos em  $t = 5,5$ ,  $t = 6,9$  e  $t = 9,0$  minutos. Os dois primeiros já haviam sido detectados nas amostras a 145°C, mas para tempos de aquecimento mais elevados. Dado que a esta temperatura e em atmosfera de ar são nítidos os produtos de degradação do atenolol para tempos de aquecimento relativamente pequenos, o tempo máximo de exposição foi de 120 minutos. A conclusão a tirar dos ensaios realizados é de que o atenolol líquido é instável e o principal composto resultante da sua decomposição corresponde ao pico IV.

A questão crucial para o fim que temos em vista é saber em que condição é possível obter resultados seguros para a caracterização da curva de fusão do atenolol,

ou seja, se no decurso de uma experiência de DSC a quantidade de atenolol que se degrada é significativa a ponto de alterar os resultados.

Uma estimativa da velocidade de degradação do atenolol pode ser obtida por avaliação do decréscimo da área do pico no decurso do aquecimento, ou ainda por determinação do produto de degradação formado nessas condições. Este estudo foi feito apenas para amostras que haviam sido mantidas em ambiente de azoto, uma vez que se provou que a presença de oxigénio é inconveniente, e como tal foi uma condição abandonada na preparação das amostras.

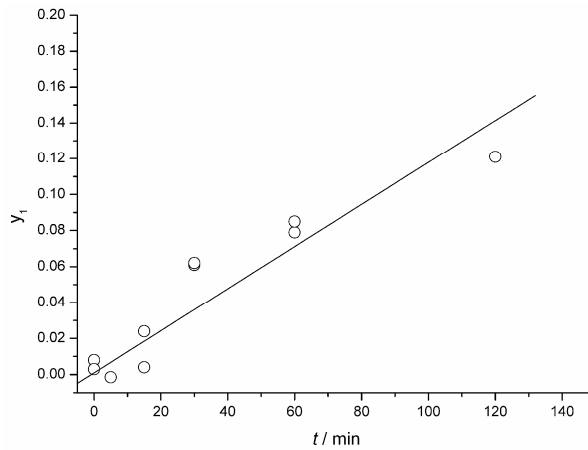
Cinco amostras em duplicado foram sujeitas à temperatura de 165°C durante diferentes períodos de tempo, até um máximo de 120 minutos de acordo com o procedimento previamente descrito. O conteúdo das cápsulas de ensaio foi dissolvido em solução aquosa de ácido trifluoracético 0,1% contendo pindolol na concentração de 0,051 mg/L. Obtiveram-se soluções de concentração entre 0,324 e 0,476 mg/L para as amostras tratadas termicamente. A curva de calibração foi construída a partir de soluções de atenolol com concentrações numa gama de 0,2 a 0,8 mg/L.

A relação entre as áreas de atenolol,  $A_{at}$ , e do padrão interno,  $A_{pi}$ , quando comparada com a relação para a mesma concentração do atenolol original,  $(A_{at} / A_{pi})_0$ , dá-nos informação acerca da quantidade de atenolol decomposto. O decréscimo relativo da concentração, expresso por  $y_1 = [(A_{at} / A_{pi})_0 - (A_{at} / A_{pi})] / [(A_{at} / A_{pi})_0]$ , é representado em função do tempo de exposição das amostras à temperatura de 165°C na Figura 4.9. O decréscimo de atenolol é uma função linear do tempo que se traduz pela equação seguinte:

$$y_1 = 9 \times 10^{-4} + (1,17 \pm 0,17) \times 10^{-3} t \quad (4.1)$$

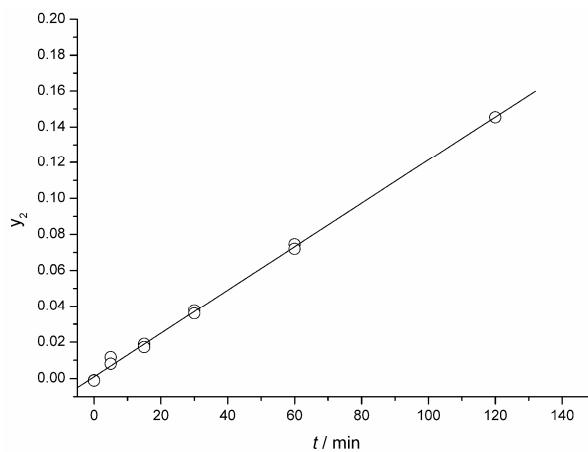
A quantidade de produto IV resultante da degradação é expressa pela relação  $y_2 = [(A_{IV} / A_{pi})] / [(A_{at} / A_{pi})_0]$ , em que  $y_2$  é igualmente uma função linear do tempo de aquecimento. A relação entre estas quantidades pode ser dada pela equação que se segue:

$$y_2 = 1 \times 10^{-3} + (1,20 \pm 0,03) \times 10^{-3} t \quad (4.2)$$



**Figura 4.9** Quantidade relativa de atenolol decomposto em função do tempo de permanência a 165°C.

Na Figura 4.10 estão representados os valores de  $y_2$  em função do tempo. Os valores encontrados para  $y_1$  e para  $y_2$  são concordantes. Contudo, como a velocidade de degradação é relativamente baixa, os valores dados por  $y_2$  são naturalmente mais precisos do que os obtidos através da determinação de  $y_1$ .

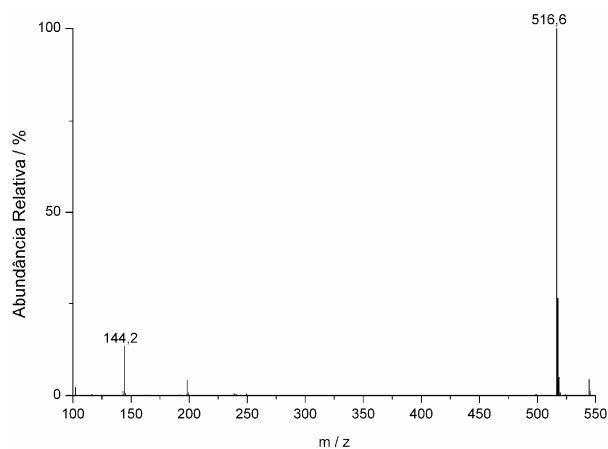


**Figura 4.10** Incremento da área relativa do produto de degradação do atenolol a 165°C em função do tempo de permanência.

### 4.3.3. Espectrometria de massa. Identificação dos produtos de degradação

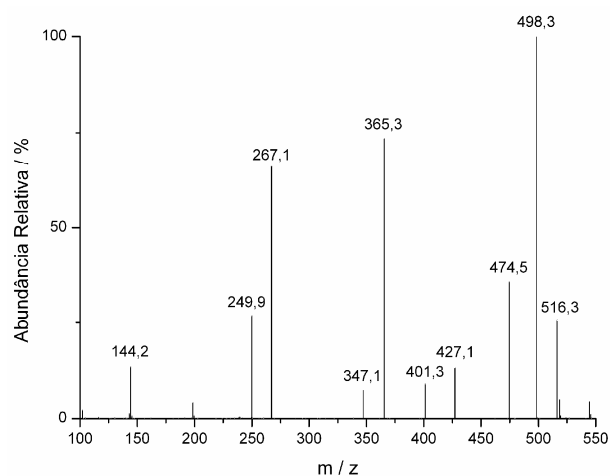
Um outro ponto importante que surge do estudo de estabilidade do atenolol é a identificação dos produtos formados. O equipamento utilizado é, como dissemos, constituído por um cromatógrafo e um espectrómetro de massa. A primeira é uma técnica excelente de separação de compostos orgânicos, mas não o é como técnica de identificação. A segunda é uma técnica privilegiada de identificação do tipo de compostos como os que estamos a tratar. Por conseguinte, o uso dos dois métodos acoplados permite fazer a identificação de cada um dos componentes da mistura.

O espectro de massa do composto correspondente ao pico IV da Figura 4.8 é apresentado na Figura 4.11. Este espectro tem uma linha principal para  $m/z = 516$  e outras de menor intensidade devidas às variações do ruído de fundo e ao solvente. Uma informação imediata fornecida pelo espectro é o facto de a massa molecular do produto resultante da degradação térmica do atenolol ser aproximadamente dupla da do composto original. Quer dizer que, em lugar de fragmentos de atenolol, da degradação térmica resulta um composto dimérico.



**Figura 4.11** Espectro de massa do produto de degradação do atenolol a 165°C.

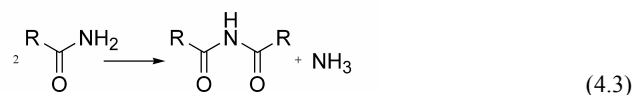
Mais elementos de informação sobre este composto IV podem ser obtidos por análise do ião  $m/z = 516$  por MS/MS. O ião submetido a esta técnica apresenta o espectro representado na Figura 4.12.



**Figura 4.12** Análise por MS/MS do componente  $m/z = 516$  resultante da degradação do atenolol a  $165^{\circ}\text{C}$ .

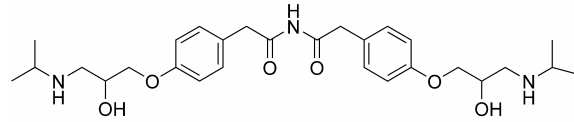
Para interpretar os vários fragmentos provenientes do produto IV de degradação do atenolol vamos não só servir-nos dos elementos de que dispomos até ao momento, como também recorrer aos dados existentes na literatura sobre a estabilidade das amidas, uma vez que a espectroscopia mostra ser este um centro molecular vulnerável.

Os estudos feitos sobre o processo de conversão de amidas em nitrilos por pirólise mostram que o primeiro passo da transformação é a formação de uma imida segundo o esquema [107-109]:



Esta reacção adapta-se ao caso do atenolol na medida em que a imida tem um peso molecular praticamente o dobro do atenolol. Parece-nos lógico, por conseguinte, admitir que a acção do calor sobre o atenolol origine a imida, cuja estrutura é apresentada na Figura 4.13.



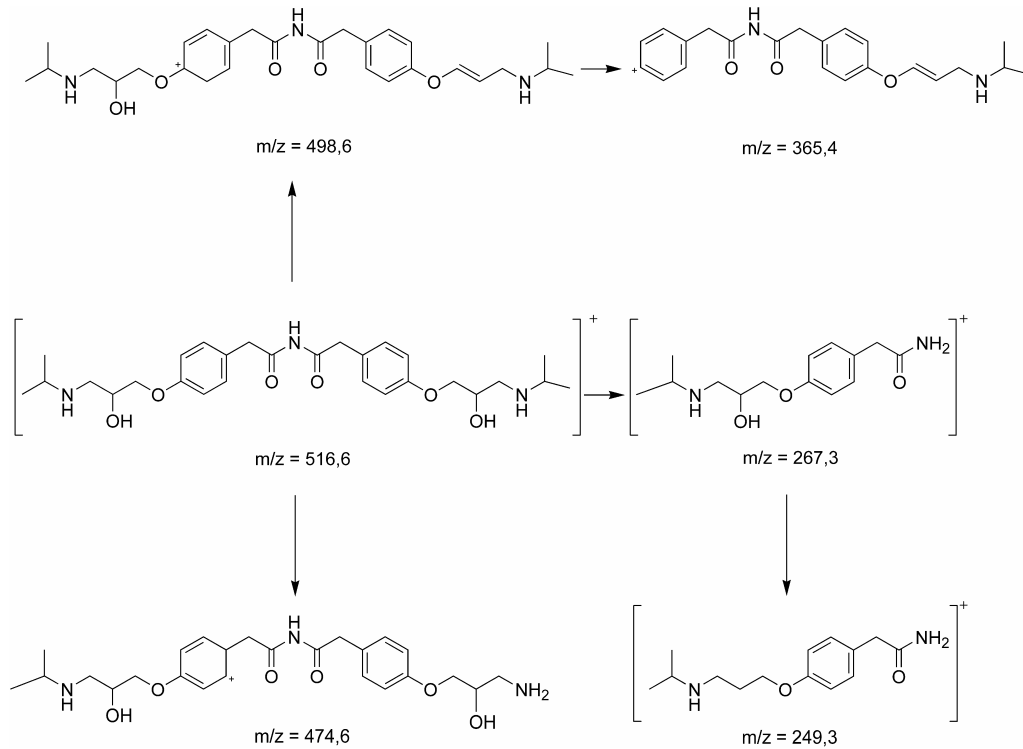


**Figura 4.13** Estrutura da imida resultante da degradação do atenolol.

O espectro MS/MS do composto  $m/z = 516$  mostra três linhas principais,  $m/z = 498$ , 365 e 267, três outras de menor intensidade,  $m/z = 516$ , 474 e 249, e ainda mais três de intensidade ainda mais baixa,  $m/z = 427$ , 401 e 347. A linha 516 é naturalmente a fracção do composto que não sofreu fragmentação, e o restante deu origem a oito fragmentos moleculares.

Na tentativa de os identificar recorreu-se ao programa Mass Frontier [106], aplicado à simulação da fragmentação iónica da presumível imida a que o atenolol dá origem por aquecimento e que forneceu as estruturas que constam da Figura 4.14. Por comparação desta tabela com o espectro MS/MS da Figura 4.12, podemos concluir que praticamente todas as linhas espectrais experimentais estão previstas para a estrutura da imida avançada.

O peso molecular das estruturas previstas para a fragmentação é concordante com o valor encontrado por determinação MS/MS para as cinco linhas principais do espectro, o que confirma a estrutura da imida que se havia admitido.



**Figura 4.14** Simulação da fragmentação iônica da imida resultante da degradação do atenolol.

#### 4.4. Conclusões sobre a estabilidade do atenolol líquido e o efeito sobre os estudos de DSC

O estudo realizado no presente capítulo prova que o atenolol fundido dá lugar à formação de uma imida. A alteração estrutural do fármaco é mais acentuada na presença de ar, uma vez que a quantidade de oxigénio aprisionado na cápsula de DSC mostra ser suficiente para ter um efeito apreciável. É por isso recomendável proceder à preparação das amostras em atmosfera de azoto.

Com base nos dados de que dispomos, principalmente os obtidos por HPLC, poder-se-ão definir as condições experimentais de análise do atenolol por DSC. Sendo

o composto estável no estado sólido, há que procurar condições para que o tempo de permanência no estado líquido seja o menor possível, de modo que a quantidade degradada não tenha influência nos resultados. Houve, assim, a preocupação em proceder a varrimentos rápidos. No entanto, o uso de velocidades elevadas implica a utilização de pequenas quantidades de massa para facilitar o equilíbrio térmico. Este procedimento fará aumentar o erro pela menor intensidade de sinal e pelo afastamento da temperatura registada em relação à temperatura real. Daí, a necessidade de realizar estudos de modo a procurar um compromisso entre a velocidade de varrimento e a quantidade de amostra a utilizar para otimizar as condições em que a análise se consegue com um grau de precisão aceitável.



## **5. *Estudo da Estrutura do (R,S)-atenolol por Calorimetria de Varrimento Diferencial***

### **5.1. Estabelecimento das condições experimentais para o traçado das curvas de DSC**

Do estudo descrito no capítulo anterior conclui-se que o atenolol é instável no estado líquido. Esta circunstância obriga-nos a um procedimento que leve a manter o composto neste estado o menor tempo possível, uma vez que os produtos da degradação podem afectar os resultados obtidos durante a fusão [101, 104, 105]. Este problema é agravado quando se pretende fazer um estudo do cristal obtido por arrefecimento do fundido. Uma das formas de caracterizar uma substância através da sua temperatura de fusão consiste em considerar o seu valor após um certo número de

fusões prévias. Obviamente que o comportamento registado para o atenolol não aconselha a este procedimento.

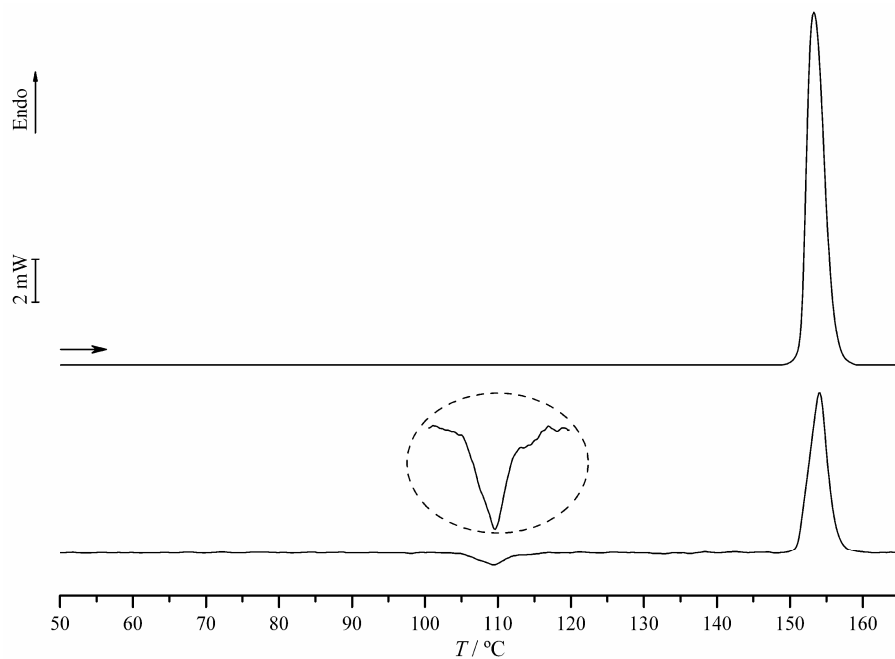
Em qualquer caso, não é recomendável usar valores de velocidade de varrimento baixas, e deve-se limitar ao mínimo o número de fusões a que a amostra é submetida. Recorda-se, ainda, que a presença de oxigénio, mesmo que limitada à quantidade encerrada na cápsula que contém a amostra, deve ser evitada, devendo a introdução da amostra na cápsula ser feita em atmosfera de azoto.

A influência da velocidade de varrimento foi, naturalmente, objecto de particular atenção. Na realidade, se admitirmos que a diferença de temperatura entre o início da transição e o regresso à linha de base após a transição é de 13°C, isto significará que para a velocidade de varrimento de 1 °C/min o atenolol mantém-se como líquido durante 13 minutos. A quantidade que se degrada com base na equação 4.2 será de 2,6%, valor relativamente elevado, até porque pequenas quantidades de impurezas têm bastante influência em análise térmica. Se a velocidade de varrimento for aumentada para 10 °C/min, a quantidade de composto degradado decresce para 0,3%, sendo inferior a 0,1% se a velocidade for de 50 °C/min.

Enquanto para velocidades baixas é clara a influência da degradação nos resultados, o mesmo não acontecerá para velocidades mais elevadas, porque a quantidade de atenolol degradada é muito pequena. Todavia, deve-se confirmar na prática que a quantidade de composto que se degrada não é suficiente para alterar as curvas de fusão. Esta confirmação foi feita para velocidades de varrimento superiores a 10 °C/min.

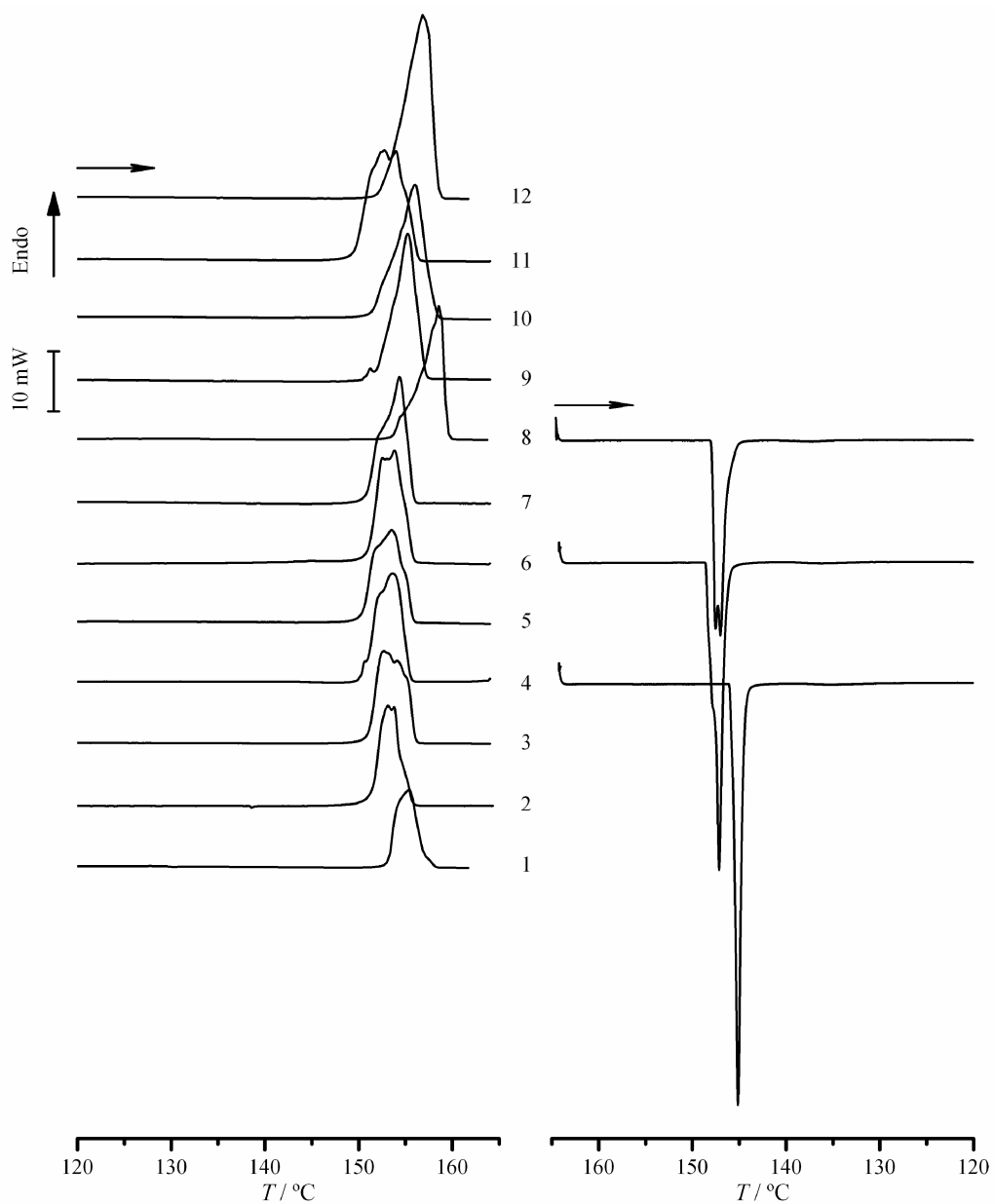
Na Figura 5.1 apresentam-se duas curvas de fusão de atenolol original, traçadas para uma velocidade de varrimento de 50 °C/min. Em algumas amostras não se observou a existência de qualquer sinal de DSC até à fusão. Frequentemente, verifica-se a existência de um sinal exotérmico de pequena intensidade. Este sinal não é observado para velocidades de varrimento mais baixas. Deste modo, conclui-se que o sólido original não é completamente homogéneo no que toca ao grau de

crystalinidade, existindo uma pequena fracção com menor grau de ordem. De qualquer forma, a cristalização desta fracção ocorre antes da fusão e os valores de  $T_{\text{onset}}$  e de  $\Delta_{\text{fus}}H$  são constantes. Como a investigação da estrutura vai ser feita através das curvas de fusão, só delas nos ocuparemos no que se segue.



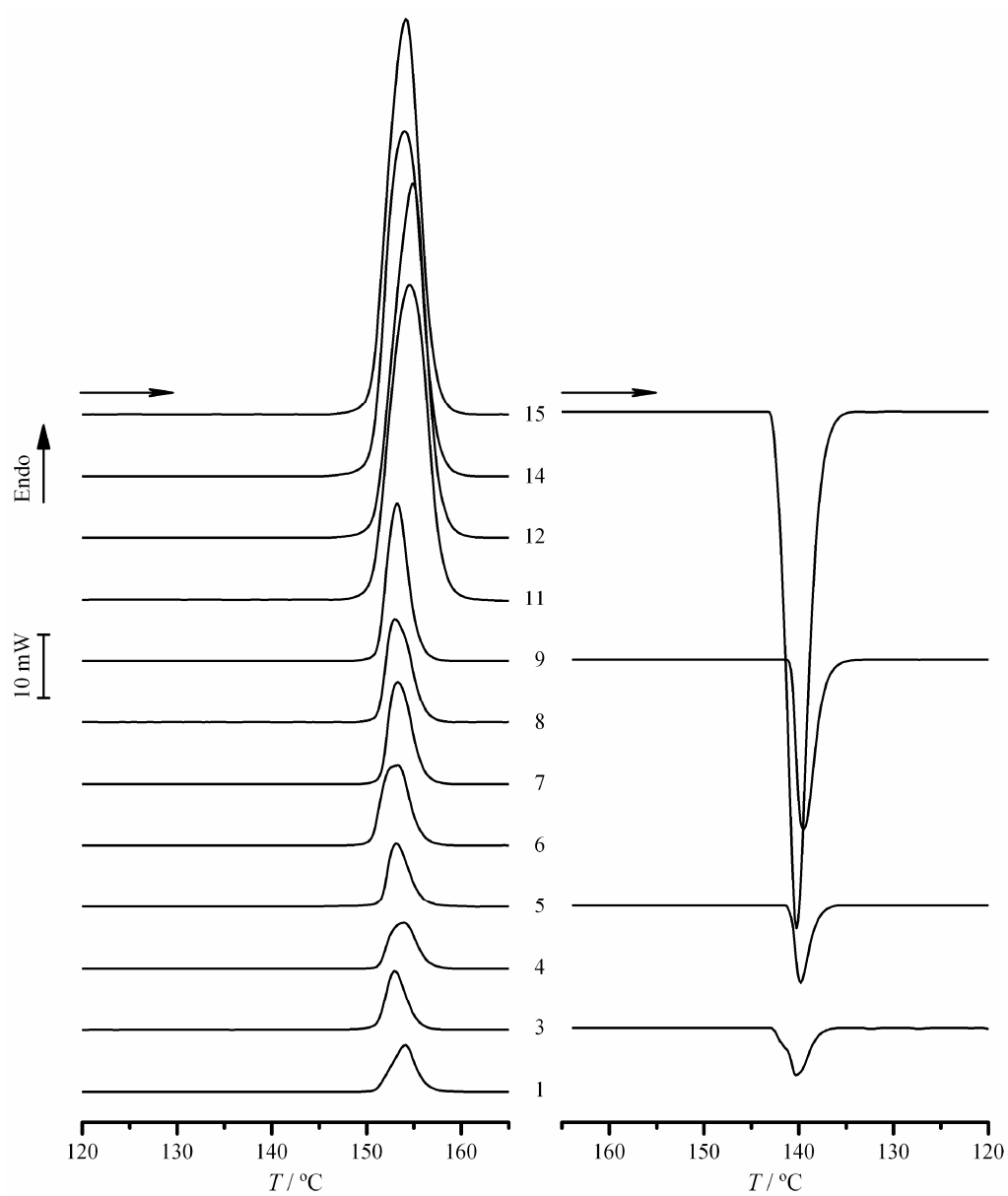
**Figura 5.1** Curvas de DSC de aquecimento do atenolol à velocidade de varrimento de 50 °C/min.

Nas Figura 5.2 a Figura 5.4 estão representadas curvas de DSC para o primeiro aquecimento do atenolol original e do subsequente arrefecimento a velocidades de 10 °C/min, 50 °C/min e 100 °C/min.

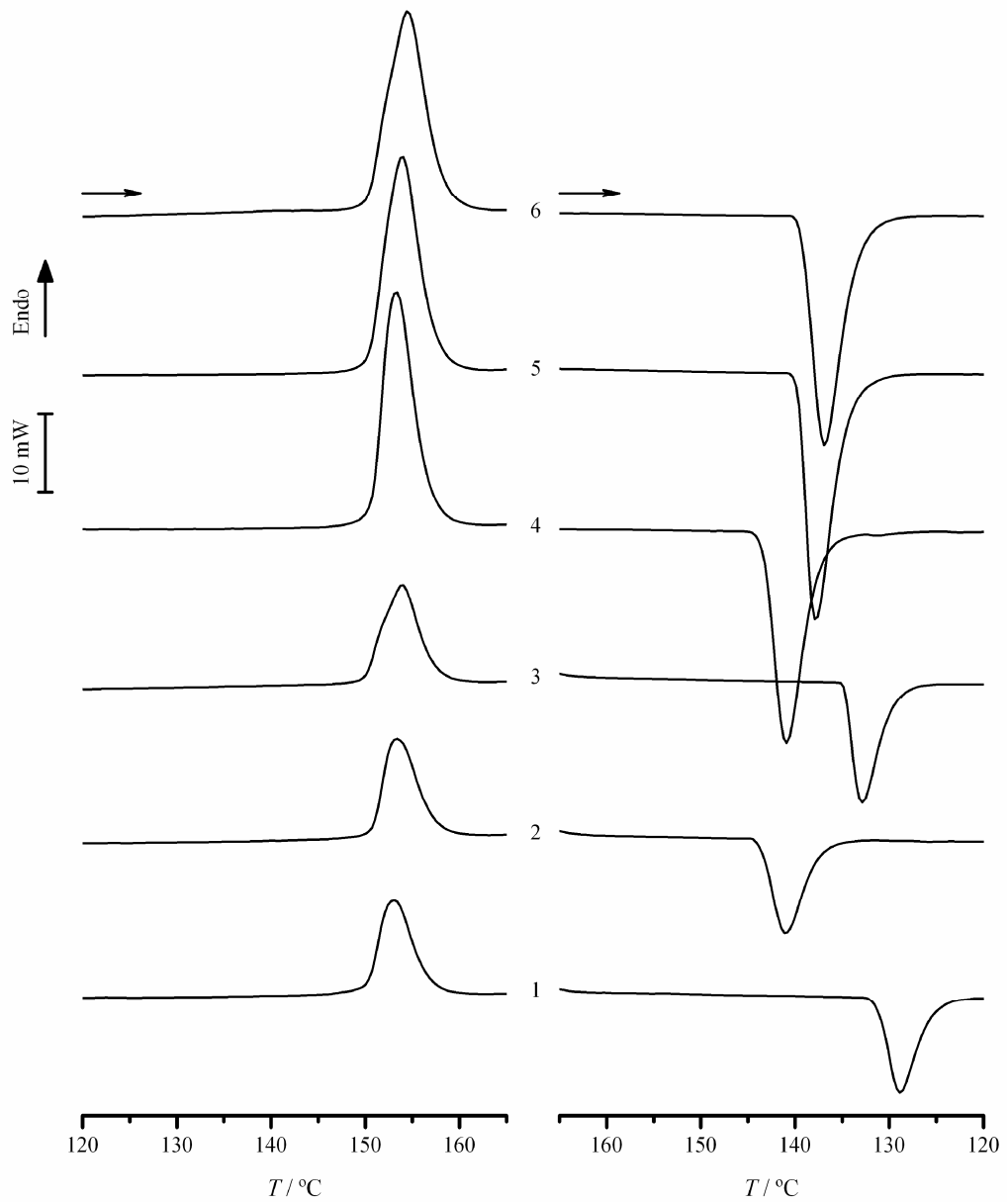


**Figura 5.2** Curvas de DSC do primeiro ciclo aquecimento/arrefecimento do atenolol varridas à velocidade de 10 °C/min.





**Figura 5.3** Curvas de DSC do primeiro ciclo aquecimento/arrefecimento do atenolol varridas à velocidade de 50 °C/min.



**Figura 5.4** Curvas de DSC do primeiro ciclo aquecimento/arrefecimento do atenolol varridas à velocidade de 100 °C/min.

A observação das curvas de DSC permite verificar que para uma velocidade de varrimento de 10 °C/min as curvas de fusão apresentam um perfil irregular, o que mostra que se deve usar uma velocidade mais elevada. Aparentemente, a velocidade de varrimento de 50 °C/min é já satisfatória. Os valores dos parâmetros usuais para caracterização das curvas de fusão estão apresentados na Tabela 5.1 para as velocidades de 50 e 100 °C/min. Naturalmente que o estudo deve ser realizado à velocidade mais baixa possível, de modo a obter mais facilmente equilíbrio térmico. A comparação entre os resultados obtidos a 50 e 100 °C/min mostra que as temperaturas de fusão a esta última velocidade são significativamente inferiores aos valores obtidos para 50 °C/min. Para velocidades de varrimento mais elevadas, teve-se o cuidado de limitar a massa da amostra.

Vamos analisar com um pouco mais de pormenor os resultados obtidos para 50 °C/min, principalmente com o objectivo de encontrar o valor de massa mais adequado.

Os valores obtidos para a média de  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{max}}$  e  $\Delta_{\text{fus}}H$ , correspondentes a amostras com massa compreendidas entre 0,18 e 0,59 mg, são  $151,8 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ,  $154,1 \pm 0,7^\circ\text{C}$  e  $39,5 \pm 0,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectivamente. As médias destas grandezas para amostras de massa entre 1,83 e 2,24 mg são  $151,9 \pm 0,4^\circ\text{C}$ ,  $156,0 \pm 0,7^\circ\text{C}$  e  $39,3 \pm 0,7 \text{ kJ mol}^{-1}$  (a incerteza corresponde a uma unidade de desvio padrão).

A comparação destes valores leva à conclusão de que a massa não tem influência no início da curva de fusão, já que os  $T_{\text{onset}}$  não diferem significativamente. Uma maior diferença é verificada para os  $T_{\text{max}}$ , o que significa um alargamento da curva devido ao aumento de massa. No que respeita a  $\Delta_{\text{fus}}H$ , os valores não diferem significativamente por aumento de massa.

De modo a garantir a existência de equilíbrio térmico no decurso do aquecimento, optou-se por amostras de massa até 0,50 mg.

**Tabela 5.1** Dados referentes às curvas de DSC do primeiro ciclo aquecimento/arrefecimento do atenolol a várias velocidades.

Amostra	Massa / mg	Aquecimento			Arrefecimento		
		$T_{\text{onset}}$ / °C	$T_{\text{max}}$ / °C	$\Delta_{\text{fus}}H$ / kJ mol <sup>-1</sup>	$T_{\text{onset}}$ / °C	$T_{\text{max}}$ / °C	$-\Delta_{\text{crist}}H$ / kJ mol <sup>-1</sup>
50 °C/min							
1	0,18	151,4	154,4	39,5	138,6	137,4	34,5
2	0,18	151,8	153,8	39,0	138,3	137,4	33,9
3	0,21	151,4	153,2	38,1	141,9	140,6	30,7
4	0,21	151,6	154,3	39,0	139,7	138,2	33,8
5	0,22	151,8	153,4	41,0	141,1	140,1	34,4
6	0,37	151,4	154,1	39,4	144,1	141,3	35,2
7	0,39	152,3	154,1	39,2	145,4	144,1	35,6
8	0,43	152,0	153,7	40,4	142,2	140,9	35,4
9	0,56	152,0	154,1	39,6	141,7	140,3	35,7
10	0,59	152,3	155,6	39,3	144,7	143,1	35,3
11	1,83	151,7	156,1	38,9	–	–	–
12	1,83	152,4	156,2	40,5	142,1	139,9	37,0
13	1,92	151,6	155,5	39,1	143,9	142,5	35,9
14	1,95	151,9	155,9	38,1	144,2	142,0	35,5
15	1,96	152,5	156,9	39,1	144,4	141,5	35,9
16	2,00	151,6	154,9	38,6	144,4	142,0	35,6
17	2,01	152,3	156,8	40,2	143,0	141,1	36,7
18	2,06	151,5	155,0	39,5	143,1	141,1	35,9
19	2,24	151,8	156,4	39,5	147,9	145,1	36,4
20	2,82	151,8	156,5	39,7	145,1	142,9	36,5
100 °C/min							
1'	0,22	150,2	153,1	40,9	131,2	128,9	33,8
2'	0,22	150,8	153,4	40,2	143,8	141,1	35,1
3'	0,23	150,0	154,1	39,8	134,7	132,9	35,7
4'	0,48	150,7	153,4	40,0	143,3	140,9	35,4
5'	0,50	150,3	154,1	39,1	139,7	137,9	36,0
6'	0,50	150,3	154,4	40,6	139,3	136,9	36,0

Para qualquer velocidade de varrimento as curvas de arrefecimento são simples e estão sempre localizadas para temperaturas relativamente próximas da temperatura de fusão. A entalpia que acompanha a cristalização é cerca de 3 a 5 kJ/mol inferior ao valor desta função na fusão.

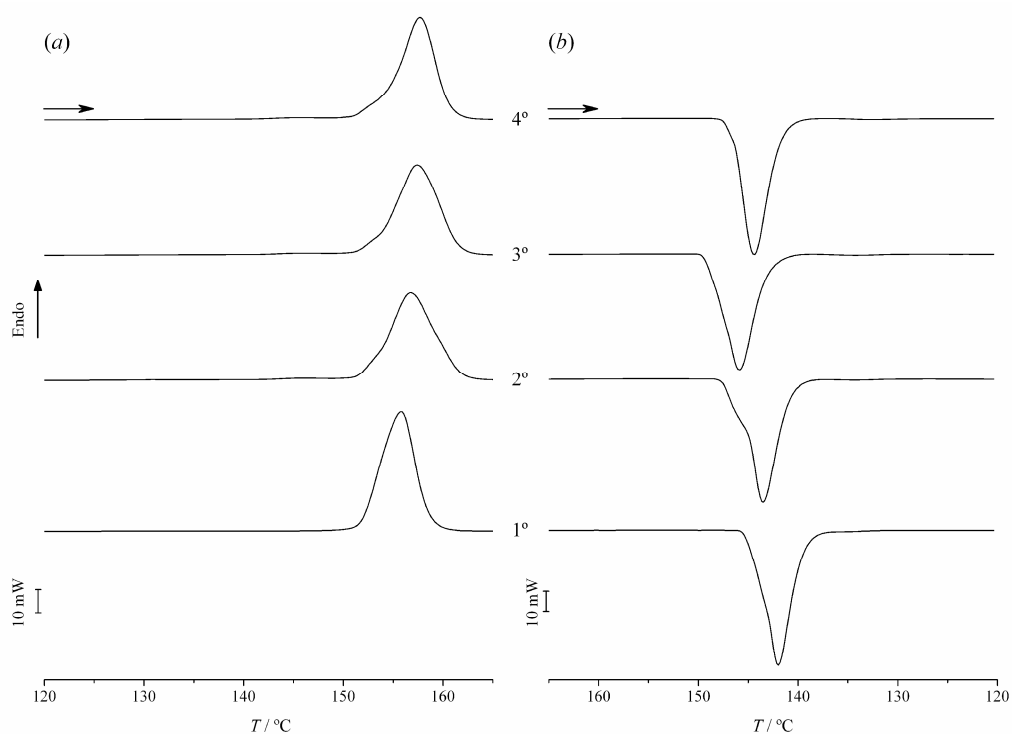
Além de amostras de atenolol original, ou seja, antes de ter sido submetido a qualquer ciclo de aquecimento/arrefecimento, este estudo abrange ainda formas sólidas resultantes do arrefecimento do fundido.

O cálculo da quantidade de atenolol, que seria decomposto pelo aquecimento num ensaio de DSC realizado a 50 °C/min, revelou ser bastante reduzido, o que é

confirmado pelos dados de DSC. Por esta razão, é possível proceder a ciclos de aquecimento/arrefecimento, desde que se utilize esta velocidade de varrimento.

Num estudo preliminar de preparação de amostras resultantes da solidificação do fundido, algumas delas foram submetidas a quatro ciclos sucessivos de aquecimento/arrefecimento, embora, pelas razões de estabilidade térmica, os resultados mais fiáveis sejam os obtidos na primeira fusão e após a cristalização do fundido.

Na Figura 5.5 estão indicadas as curvas de aquecimento/arrefecimento do (R,S)-atenolol com massa de 1,95 mg submetida a quatro ciclos. Na Tabela 5.2 são dados os valores da temperatura e da entalpia de fusão e cristalização.



**Figura 5.5** Curvas de aquecimento (a) e de arrefecimento (b) relativos a quatro ciclos térmicos sucessivos a que foi submetida a mesma amostra. Velocidade de varrimento: 50 °C/min.

**Tabela 5.2** Valores de temperatura e entalpia de fusão e cristalização relativos a quatro ciclos de aquecimento/arrefecimento de uma amostra de (*R,S*)-atenolol de massa 1,95 mg. Velocidade de varrimento: 50 °C/min.

Ciclo	Aquecimento			Arrefecimento		
	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$T_{\text{max}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1}$	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$T_{\text{max}} / ^\circ\text{C}$	$-\Delta_{\text{crist}}H / \text{kJ mol}^{-1}$
1°	151,9	155,9	38,1	144,2	142,0	35,5
2°	152,8	156,7	37,0	145,7	143,5	35,1
3°	153,2	157,4	36,9	148,8	145,9	34,9
4°	154,0	157,7	36,8	146,6	144,3	34,6

A análise dos dados da Tabela 5.2 indica uma elevação de  $T_{\text{onset}}$  e do  $T_{\text{max}}$  com aumento do número de ciclo e um decréscimo da entalpia de fusão. É de notar que a maior variação ocorre entre o primeiro e o segundo aquecimento. Isto quer dizer que o composto obtido por cristalização do fundido poderá ser estruturalmente diferente do original. No que respeita à cristalização, as diferenças entre as curvas não permitem tirar ilações sobre a estrutura, o que não admira por se tratar de um fenómeno que ocorre em situação de sobrearrefecimento. De qualquer forma é patente o valor relativamente baixo de sobrearrefecimento comparativamente ao comportamento característico de sistemas constituídos por compostos orgânicos que é cerca de 20°C [54].

Na Tabela 5.3 são dados os valores de  $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{max}}$  e  $\Delta_{\text{fus}}H$  num segundo ciclo de aquecimento para as primeiras dez amostras de (*R,S*)-atenolol referenciadas na Tabela 5.1. É de registar o ligeiro aumento da incerteza relativamente ao primeiro aquecimento, e o facto de estar envolvido menos 1,5 kJ mol<sup>-1</sup> de energia no processo de fusão.

**Tabela 5.3** Parâmetros termodinâmicos das curvas de fusão de amostras de atenolol cristalizadas a partir do fundido.

Amostra	Massa / mg	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$T_{\text{max}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1}$
1	0,18	153,3	155,6	37,9
2	0,18	151,2	154,1	37,9
3	0,21	151,2	153,2	36,7
4	0,21	151,6	154,4	37,3
5	0,22	151,5	153,5	36,7
6	0,37	151,4	154,4	38,5
7	0,39	151,8	154,4	38,8
8	0,43	151,6	153,7	39,7
9	0,56	151,7	153,7	38,3
10	0,59	152,4	155,8	38,3
Média <sup>a</sup>		151,8±0,6	154,3±0,9	38,0±0,9

<sup>a</sup> A incerteza corresponde a uma unidade de desvio padrão

## 5.2. Análise das curvas de fusão

O perfil das curvas de fusão leva-nos a concluir que a maior parte delas resultam da sobreposição de curvas simples. Uma rigorosa interpretação destas curvas só pode ser possível através da resolução deste sinal em curvas simples. Esta é uma tarefa crucial, dado que a curva simples gerada corresponderá a uma dada forma de estrutura.

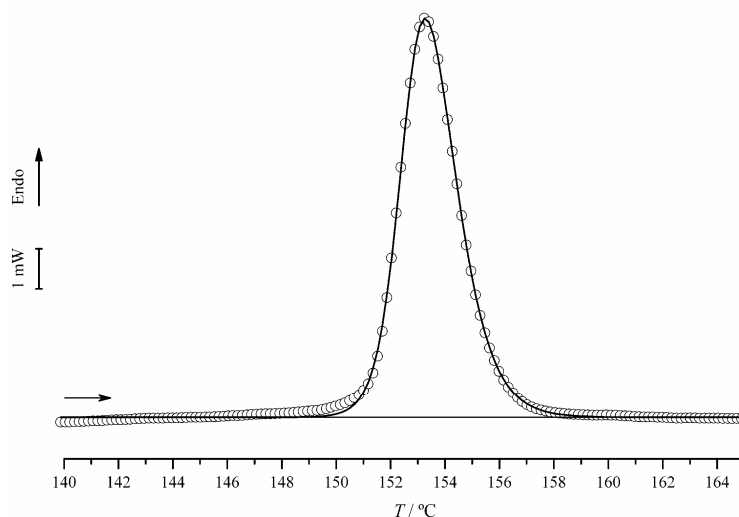
A função utilizada para o ajuste de curvas foi uma função sigmoideal dupla assimétrica, descrita por:

$$y = y_0 + A \frac{1}{1 + e^{-\frac{x-xc+w_1/2}{w_2}}} \left[ 1 - \frac{1}{1 + e^{-\frac{x-xc+w_1/2}{w_3}}} \right] \quad (5.1)$$

Os seis parâmetros ajustáveis contidos na equação são: a linha de base ( $y_0$ ); a posição do máximo do pico ( $xc$  ou  $T_{\text{max}}$ ); a amplitude da curva ( $A$ ); a largura da curva ( $w_1$ ,  $w_2$ , e  $w_3$ ). O parâmetro  $w_1$  afecta a largura da curva por variação da altura

máxima,  $w_2$  controla o declive ascendente da curva, e  $w_3$  o declive descendente da curva. O critério de escolha desta função foi objecto de estudo anterior do grupo de investigação de termodinâmica [110]. A equação aplicada ao caso de uma fusão que pode ser traduzida por uma curva simples é apresentada na Figura 5.6, e os parâmetros característicos dessa curva que fazem parte da equação 5.1 são dados na Tabela 5.4.

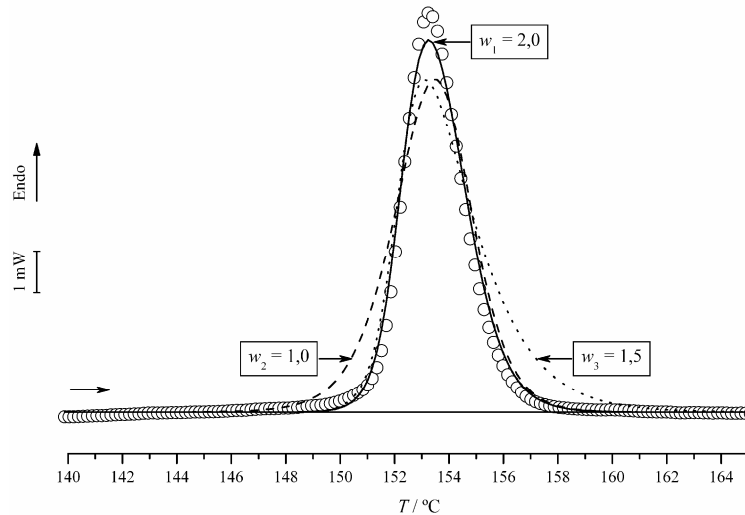
O nível de exigência relativamente ao coeficiente de correlação, CC, e chi-quadrado,  $\chi^2$ , são 0,999 e  $<0,01$ , respectivamente. A aplicação da equação 5.1 às diferentes curvas de fusão de amostras com massas compreendidas entre 0,182 e 0,590 mg deu valores de  $w_2$  e  $w_3$ , que se podem considerar constantes. Os resultados obtidos para cinco amostras levaram a  $w_2 = 0,421 \pm 0,06$  e  $w_3 = 0,764 \pm 0,06$ . A constância de valores encontrada para estes dois parâmetros significa que a velocidade com que o calor é absorvido durante o processo de fusão, e o regresso à linha de base após o término da fusão, são praticamente independentes da massa. Como consequência,  $w_2$  e  $w_3$  foram fixados nos valores agora apresentados.



**Figura 5.6** Curva de fusão simples do atenolol.

O efeito da variação de  $w_1$ ,  $w_2$ , e  $w_3$  no ajuste pode ser visualizado na Figura 5.7 e Tabela 5.4.





**Figura 5.7** Efeito da variação dos parâmetros da equação 5.1 sobre o ajuste da curva de fusão do atenolol. Valores dos parâmetros para o melhor ajuste ( $w_1 = 1,24$ ,  $w_2 = 0,48$ ,  $w_3 = 0,80$ )  
 — perfil da curva para  $w_1 = 2,00$ ; --- perfil da curva para  $w_2 = 1,00$ ; ··· perfil da curva para  $w_3 = 1,50$ .

**Tabela 5.4** Efeito da variação dos parâmetros  $w_1$ ,  $w_2$  e  $w_3$  da equação 5.1 sobre os valores de  $T_{\max}$ , largura a meia altura,  $\Delta v_{1/2}$ , e altura máxima,  $h$ . Nas duas últimas colunas são apresentados os valores de CC e  $\chi^2$ .

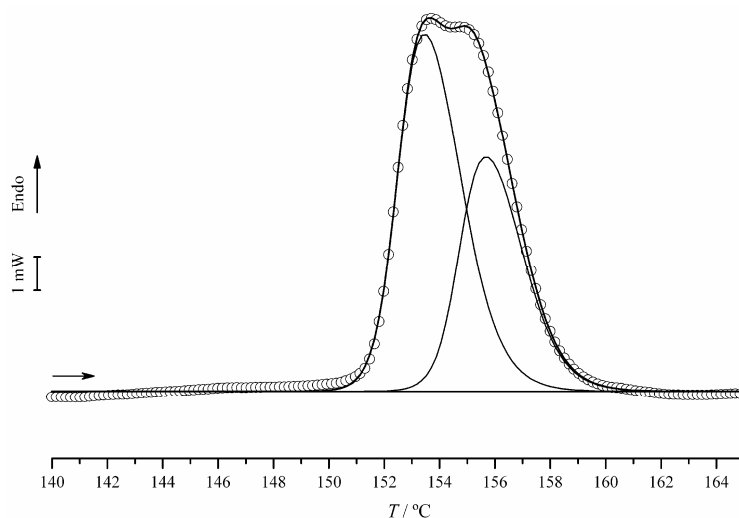
$w_1$	$w_2$	$w_3$	$T_{\max}$	$\Delta v_{1/2}$	$h$	CC	$\chi^2$
1,24	0,43	0,76	153,22	2,42	9,68	0,9996	0,005
<b>2,00</b>	0,43	0,76	153,33	2,76	9,03	0,9965	0,038
1,24	<b>1,00</b>	0,76	153,57	3,30	8,09	0,9720	0,297
1,24	0,43	<b>1,50</b>	152,87	3,31	8,08	0,9692	0,327

Observação: A primeira linha da tabela diz respeito aos valores dos parâmetros correspondentes ao melhor ajuste dos parâmetros experimentais. O valor introduzido para  $w_1$ ,  $w_2$  e  $w_3$  estão em negrito.

A equação 5.1 foi aplicada à análise das curvas de fusão, tanto do atenolol original, como do atenolol preparado por cristalização do fundido, cujos parâmetros foram apresentados nas Tabelas 5.1 e 5.3.

Algumas curvas foram ajustadas apenas a uma sigmoideal dupla assimétrica, mas o ajuste da maioria dos sinais careceu de duas curvas componentes. Um exemplo da decomposição de uma curva de fusão em duas curvas é apresentada na Figura 5.8 e os

respectivos parâmetros são dados na Tabela 5.5. Os valores de  $T_{\max}$  das curvas componentes estão apresentados na Tabela 5.6.



**Figura 5.8** Decomposição de uma curva de fusão em duas curvas.

**Tabela 5.5** Valores dos parâmetros característicos das componentes da curva de fusão representada na Figura 5.8. (CC = 0,9997,  $\chi^2 = 0,009$ ).

$T_{\max}$	$\Delta v^{1/2}$	$A$	$w_1$	$w_2$	$w_3$
153,6	2,79	11,13	2,27	0,42	0,76
155,8	2,64	9,55	2,02	0,42	0,76

Com estes dados foram constituídos grupos de valores de  $T_{\max}$  de modo a que os valores dentro de cada grupo fossem o mais próximos possível uns dos outros e simultaneamente o mais afastados possível dos valores dos outros grupos. Vários métodos estatísticos, naturalmente equivalentes, podem ser usados para este fim. O método que utilizámos foi o de agrupamento  $k$ -médio não hierárquico. Este método consiste na optimização da distribuição de  $n$  valores por  $k$  grupos, o que corresponde à minimização da soma de quadrados dos desvios dentro de grupos, isto é,

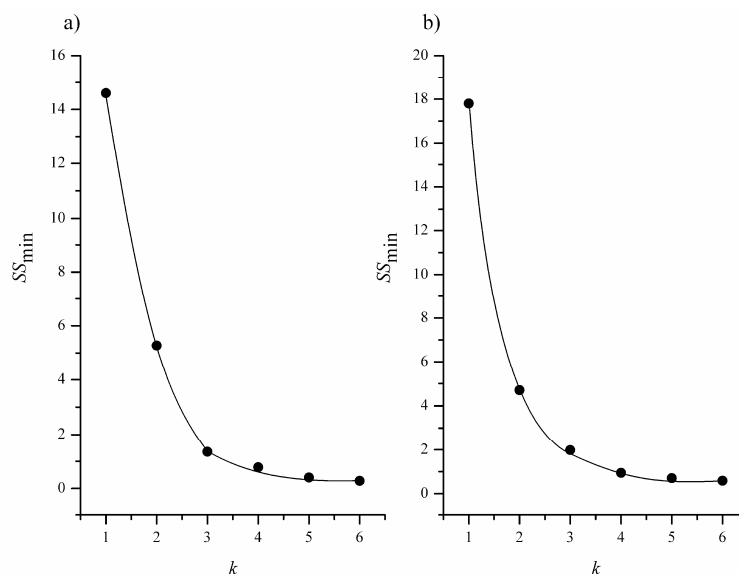
$$\min \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2 = SS_{\min} \tag{5.2}$$

onde  $\bar{x}_j$  corresponde à média para cada grupo. O número ideal de grupos é dado pelo valor de  $SS_{\min}$ , para o qual o incremento de  $k$  não origina uma diminuição significativa de  $SS_{\min}$ .

**Tabela 5.6** Compilação dos valores de  $T_{\max}$  para a decomposição das curvas de fusão do atenolol em uma ou duas curvas simples.

Amostra	Original		Obtido por cristalização do fundido	
	$T_{\max}$ da curva 1 / °C	$T_{\max}$ da curva 2 / °C	$T_{\max}$ da curva 1 / °C	$T_{\max}$ da curva 2 / °C
1	153,2	155,5	152,9	155,3
2	152,7	154,2	152,5	154,2
3	153,2	154,7	153,0	154,7
4	153,2		153,3	
5	153,5		153,3	
6	152,7	154,3	152,8	154,5
7	154,3		153,8	155,5
8	153,6	155,1	153,6	155,8
9	153,2	154,3	153,6	155,6
10	154,1	156,0	153,9	156,1

A representação de  $SS_{\min}$  em função do número de grupos obtido para as amostras de (R,S)-atenolol é apresentada na Figura 5.9. Naturalmente que, quanto maior for o número de grupos considerados, maior é a homogeneidade de valores dentro de cada grupo, mas também menores são as diferenças de valores entre grupos. Na verdade, a variação da função representada na Figura 5.9 é muito acentuada quando se passa de um para dois, ainda bastante diferente entre dois e três, mas, para valores superiores a três, as diferenças perdem significado, principalmente para valores de  $k$  superior a quatro. Considerou-se, por isso,  $k = 3$ . Os valores de  $T_{\max}$  característicos de cada um dos grupos estão indicados na Tabela 5.7.



**Figura 5.9** Otimização da distribuição dos valores obtidos para o  $T_{\max}$  por  $k$  grupos para: a) ( $R,S$ )-atenolol original; b) obtido por cristalização do fundido.

**Tabela 5.7** Valores de  $T_{\max}$  correspondentes às curvas de fusão das formas estruturais do ( $R,S$ )-atenolol. O número de população de cada grupo está indicado entre parênteses.

Origem do atenolol	$T_{\max} / ^\circ\text{C}$			
	IV	III	II	I
Substância original				154,0±1,0 (n=17)
			153,6±0,6 (n=13)	155,3±0,6 (n=4)
		153,2±0,3 (n=8)	154,3±0,2 (n=6)	155,5±0,5 (n=3)
	152,7±0,0 (n=2)	153,3±0,2 (n=6)	154,3±0,2 (n=6)	155,5±0,5 (n=3)
Obtido por cristalização do fundido				154,1±1,1 (n=18)
			153,4±0,5 (n=11)	155,4±0,6 (n=7)
		153,0±0,3 (n=6)	154,0±0,4 (n=7)	155,7±0,3 (n=5)
	152,8±0,2 (n=4)	153,6±0,2 (n=6)	154,5±0,3 (n=3)	155,7±0,3 (n=5)

Os resultados acabados de apresentar mostram que tanto o ( $R,S$ )-atenolol original como o atenolol obtido por cristalização do fundido dão lugar a três estruturas diferentes, e que as temperaturas de fusão são coincidentes nos dois tipos de amostras.

Os pontos de fusão de cada uma das estruturas diferem entre si de cerca de 1°C, o que significa que as estruturas são próximas umas das outras.

Cada um destes grupos foi considerado como uma estrutura diferente de (R,S)-atenolol, podendo ser classificados como polimorfos ou estruturas que não cabem na definição, mas que em calorimetria se comporta como tal.



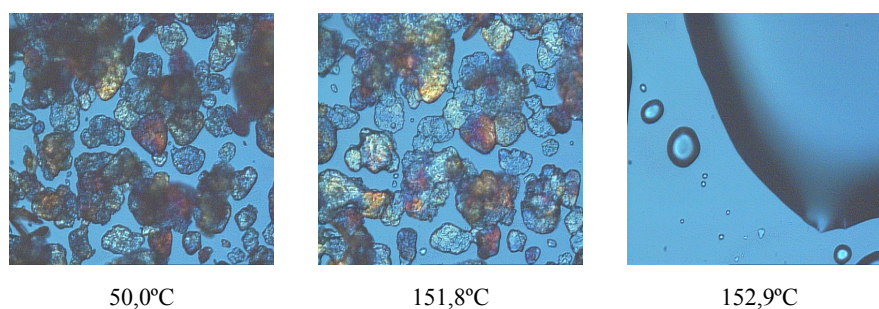
## **6. Termomicroscopia**

### **6.1. A termomicroscopia no estudo do estado sólido**

A termomicroscopia é um método termoanalítico que consiste no acompanhamento das alterações produzidas numa amostra por variação de temperatura através de observação microscópica em luz polarizada. Este método permite recolher grande número de informações sob o ponto de vista estrutural, tais como distinção entre meios anisotrópicos e isotrópicos, estados físicos da matéria, hábitos cristalinos e tipos de transformação de fase. É, por conseguinte, de grande utilidade, e um método complementar do DSC. Efectivamente, esta última possibilita determinações rigorosas de parâmetros como temperatura, entalpia e variação da capacidade calorífica que acompanham as transformações, enquanto a termomicroscopia permite identificar os intervenientes e o modo como essas transformações têm lugar.

## 6.2. Microestruturas do atenolol sólido

Quando o atenolol original é aquecido não se observa qualquer transformação antes da transição endotérmica correspondente ao processo de fusão. Nas experiências de termomicroscopia o composto foi aquecido à velocidade de 10 °C/min até 145°C, e, entre esta temperatura e a de fusão, à velocidade de 1 °C/min, sempre sob ambiente de azoto. Segundo os estudos de DSC, não é recomendável o traçado das curvas de fusão a 1 °C/min. No entanto, em termomicroscopia, não se verificaram alterações do aspecto da amostra pelo uso desta velocidade. Velocidades superiores a 1 °C/min tornam difícil o acompanhamento do processo e, como a técnica foi utilizada sob o ponto de vista qualitativo, a velocidade de varrimento não tem influência sensível nos resultados. Procurou-se, assim, seguir com mais pormenor o processo de fusão. A Figura 6.1 mostra o aspecto inicial de uma amostra de atenolol original e as transformações que ocorrem até à fusão. Os agregados cristalinos em forma de placas mantêm-se sem alterações de forma ou cor até sensivelmente à temperatura de 150,8°C, altura em que se inicia a fusão. Esta, como é corrente, torna-se notória pelo arredondamento das arestas dos cristais e termina a 152,2°C, originando um líquido isotrópico viscoso.

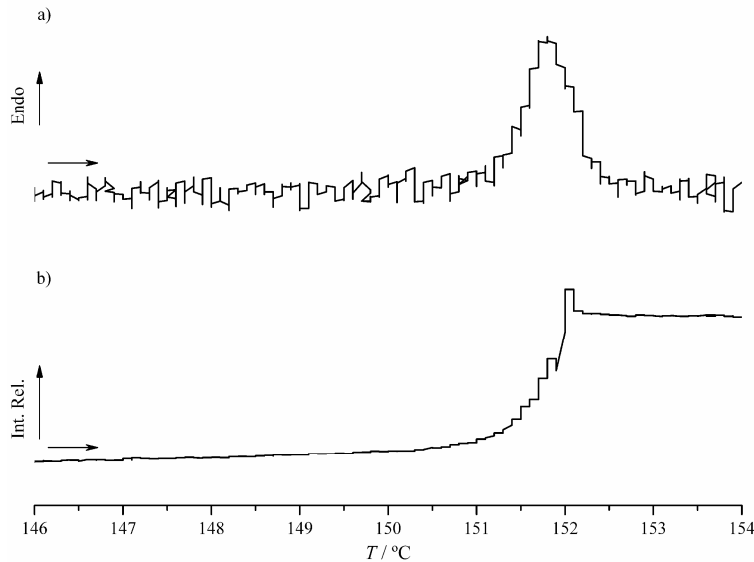


**Figura 6.1** Fotomicrografia de uma amostra de atenolol no decurso de aquecimento de 25°C a 154°C. Ampliação: 200x.

O comportamento revelado por observação microscópica é confirmado pela curva de DSC e pela curva de intensidade de cor que, como foi dito atrás, são



potencialidades do equipamento utilizado. De facto, na Figura 6.2, da curva de DSC observamos apenas o pico correspondente à fusão, cujo máximo ocorre à 151,8°C. A intensidade revela igualmente uma variação no decurso da fusão. O aumento de intensidade vai tendo lugar com o aumento da temperatura, e tem uma inclinação mais acentuada a 151°C. A temperatura de *onset* da curva de DSC de fusão e da intensidade de cor são coincidentes, assim como os seus máximos.

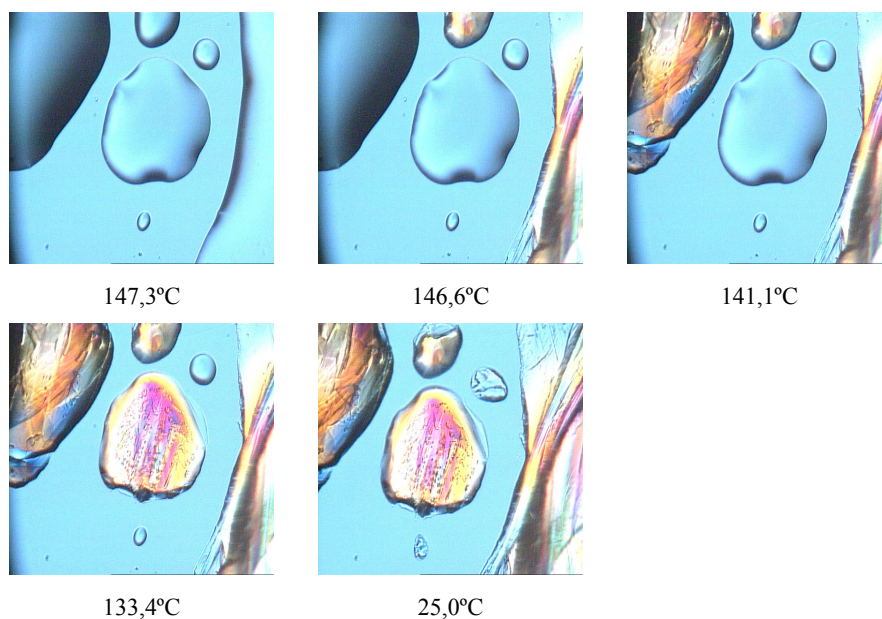


**Figura 6.2** Curvas, de DSC (a) e de intensidade de cor (b), registadas no aquecimento de uma amostra de atenolol original.

Terminado o aquecimento, procedeu-se à cristalização por arrefecimento à velocidade de 10 °C/min. Na Figura 6.3 são mostradas imagens colhidas durante o processo de arrefecimento.

O campo do microscópio abrange seis gotas do atenolol fundido. A nucleação tem início na superfície das gotas, dando origem a uma frente de cristalização com uma velocidade bastante elevada. A 146,6°C verifica-se a cristalização de duas das gotas, e a 141,1°C ocorre a cristalização da terceira. A quarta gota só cristaliza a

138,2°C, e as duas pequenas gotas que se observam na imagem cristalizam a temperaturas muito mais baixas, a cerca de 100°C.



**Figura 6.3** Fotomicrografia de uma amostra de atenolol no decurso do arrefecimento de 154°C a 25°C. Ampliação: 200x.

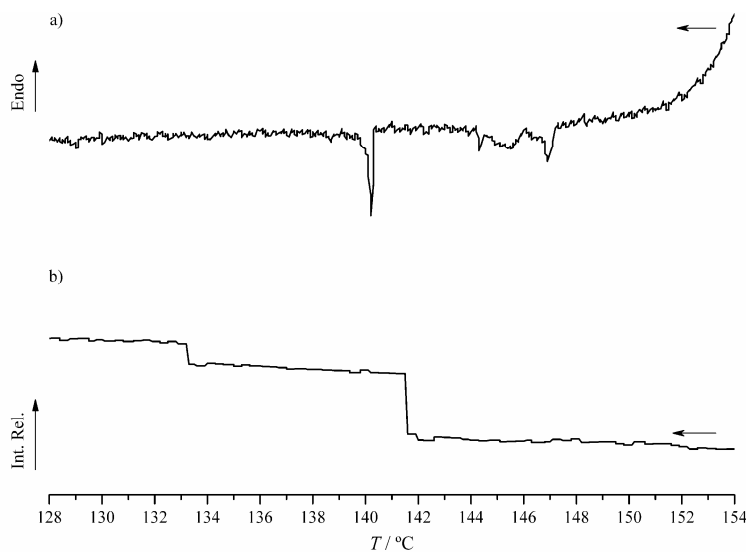
A curva de DSC e de intensidade que acompanham o processo de arrefecimento são dadas na Figura 6.4.

A curva de DSC revela vários processos exotérmicos, o mais acentuado dos quais tem lugar à temperatura de 140,3°C. A curva de intensidade apresenta um incremento desta grandeza à temperatura de 141,5°C e uma outra de menor amplitude a 133,2°C.

Na obtenção de cristais com vista ao estudo de difracção de raios-X prepararam-se várias amostras de atenolol usando diferentes solventes e diferentes técnicas de cristalização, que estão resumidas na Tabela 6.1.

Os sólidos resultantes dos vários processos de cristalização foram estudados por termomicroscopia nas condições já descritas, e os registos de imagens microscópicas, da curva de DSC e da curva de intensidade de cor no decurso do aquecimento são a

seguir apresentados. Nas amostras C e D a partir de 120°C utilizou-se a velocidade de 1°C/min.



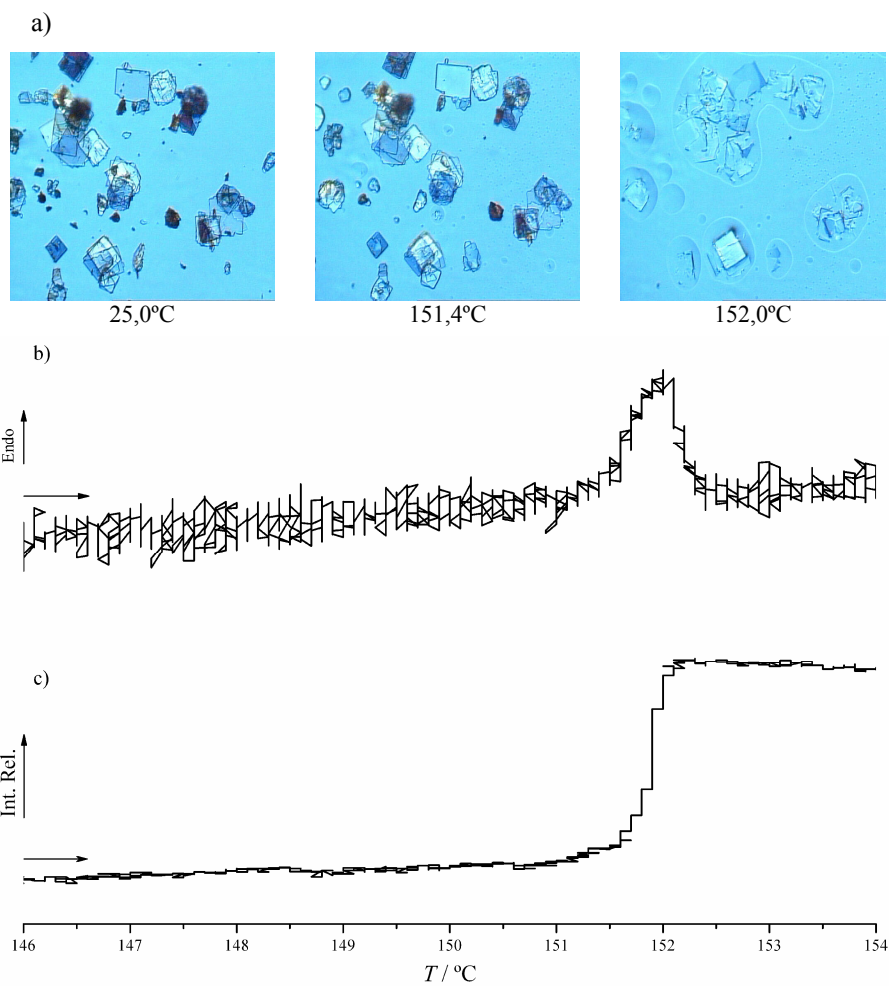
**Figura 6.4** Curvas de DSC (a) e de intensidade de cor relativa (b), no decurso do arrefecimento do atenolol à velocidade de arrefecimento de 10 °C/min.

**Tabela 6.1** Condições de cristalização de (*R,S*)-atenolol utilizando vários solventes e técnicas.

Amostra	Solvente	Condições de cristalização
A	Acetato de etilo	Abaixamento de temperatura de 35°C para 15°C
B	Acetato de etilo	Abaixamento de temperatura de 35°C para 4°C
C	Acetato de etilo	Evaporação lenta à temperatura de 25°C
D	Acetato de etilo / tetracloreto de carbono	Equilíbrio de pressão de vapor de acetato de etilo e tetracloreto de carbono a 25°C
E	Etanol	Abaixamento de temperatura de 35°C para 15°C
F	Etanol / éter dietílico	Equilíbrio de pressão de vapor de etanol e éter dietílico a 25°C
G	Água	Abaixamento de temperatura de 35°C para 15°C
H	Água / etanol (80:20, V/V)	Evaporação lenta à temperatura de 25°C

## • Amostra A

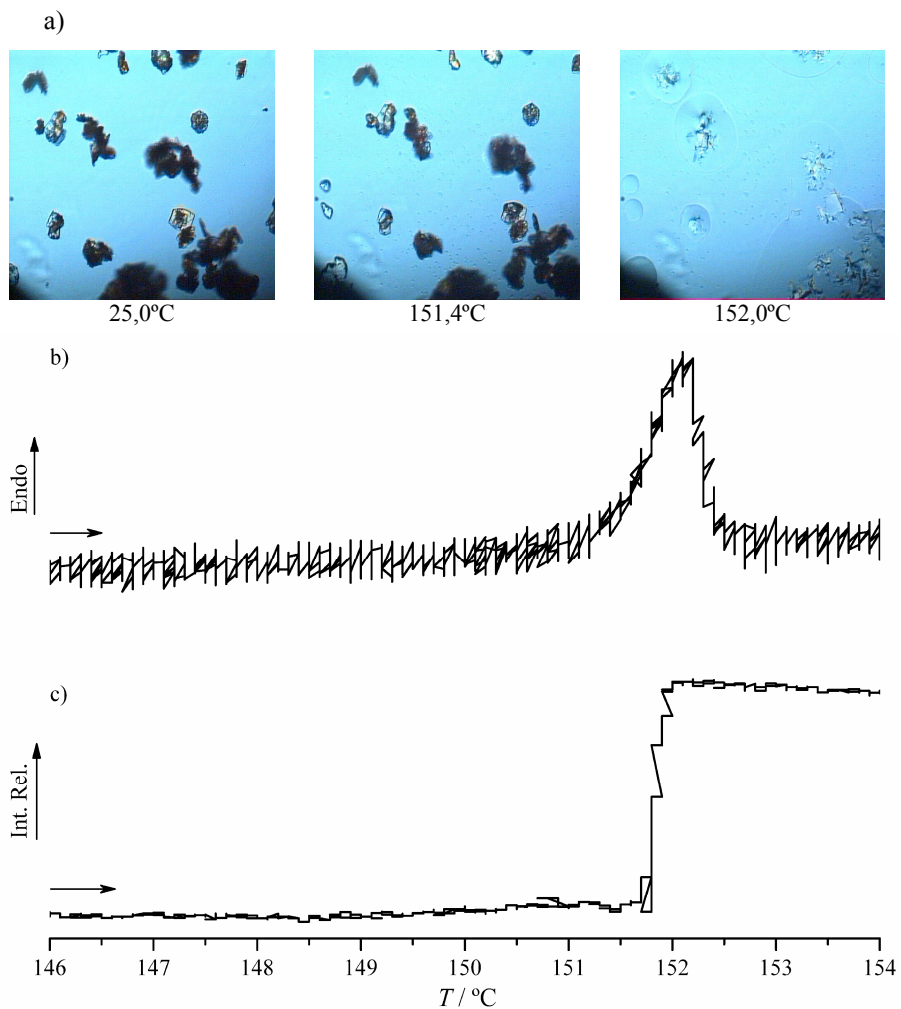
Os produtos de cristalização são agregados cristalinos em forma de placas bem definidas cuja fusão se iniciou a cerca de 151°C e terminou a cerca de 152°C.



**Figura 6.5** Imagens microscópicas do atenolol (amostra A da Tabela 6.1) registadas no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c).

- Amostra B

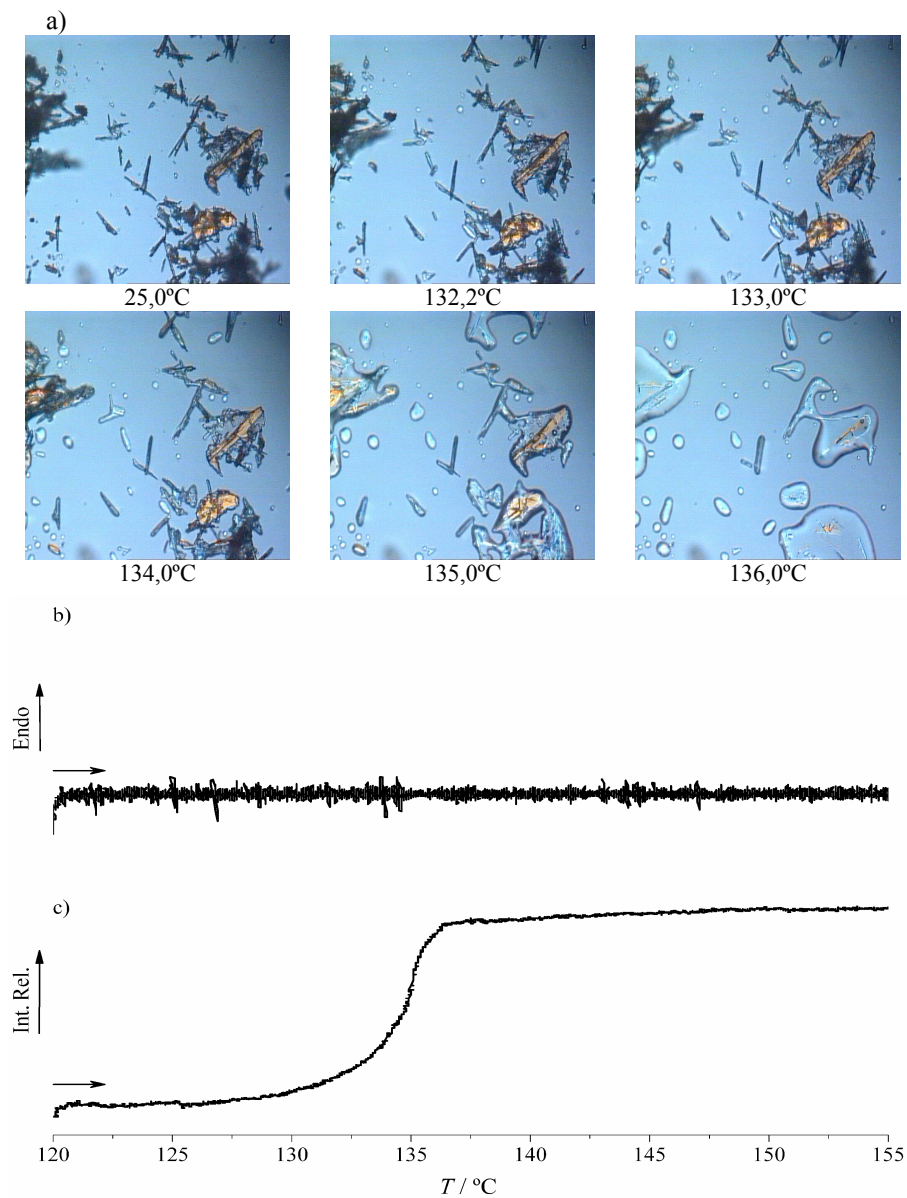
No sólido resultante da cristalização, não homogêneo, distinguem-se agregados cristalinos semelhantes aos da preparação anterior e agregados de forma globular. O processo de fusão ocorre no intervalo de fusão da amostra anterior.



**Figura 6.6** Imagens microscópicas do atenolol (amostra B da Tabela 6.1) registradas no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c).

## • Amostra C

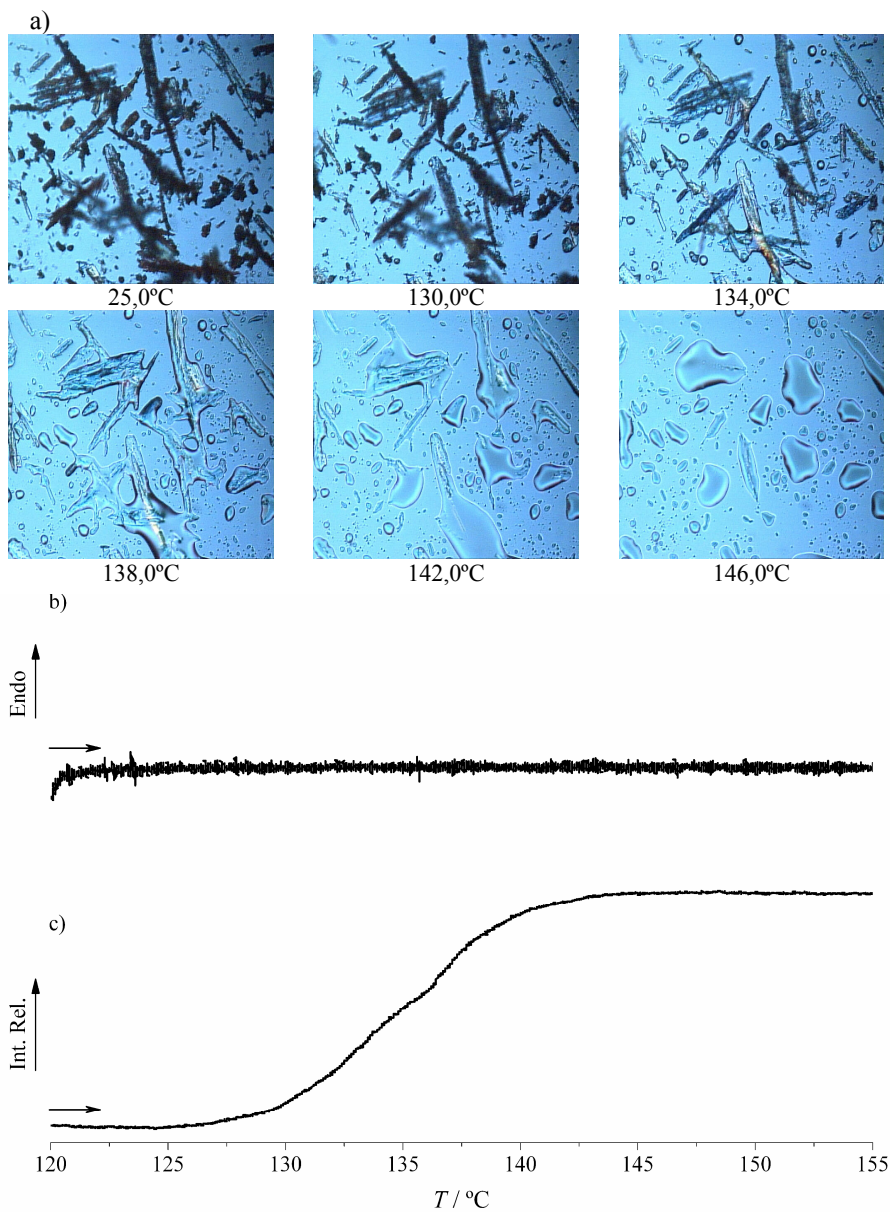
O sólido obtido é constituído por agregados cristalinos aciculares, cuja fusão ocorre a temperatura mais baixa do que a das amostras anteriores e num intervalo de temperatura mais alargado.



**Figura 6.7** Imagens microscópicas do atenolol (amostra C da Tabela 6.1) registadas no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c).

• Amostra D

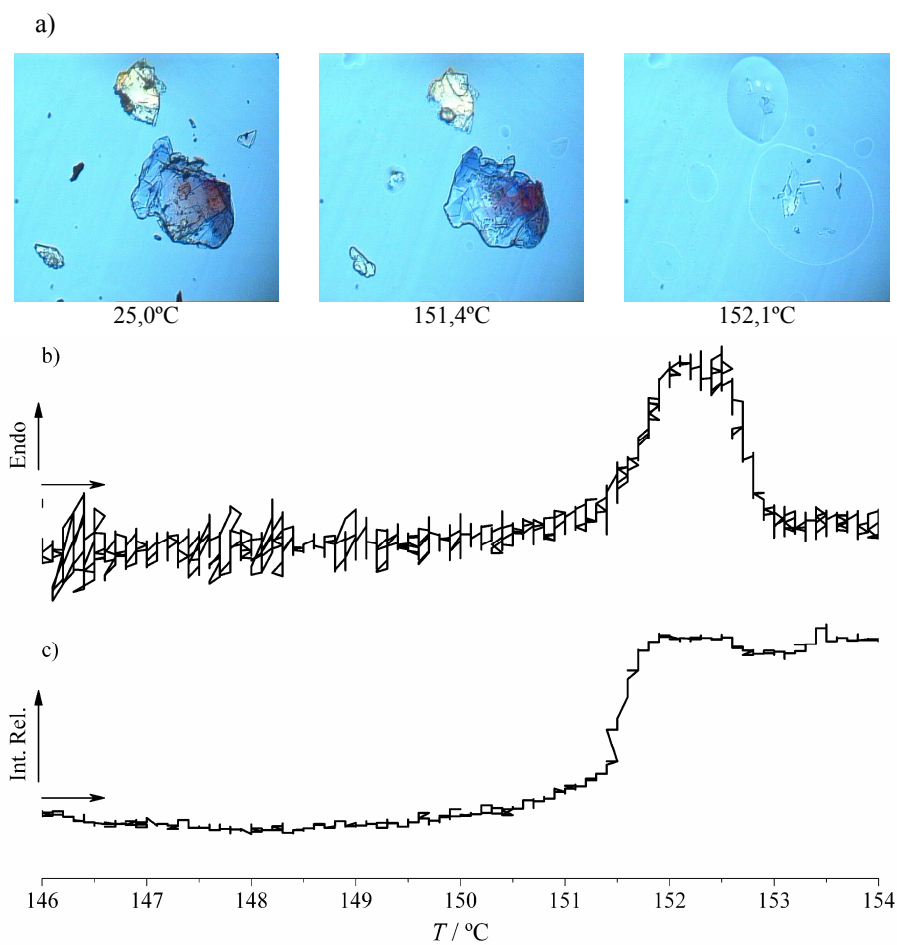
Os agregados cristalinos apresentam-se em forma tabular com um intervalo de fusão largo, com início à temperatura de cerca de 130°C e término por volta de 146°C.



**Figura 6.8** Imagens microscópicas do atenolol (amostra D da Tabela 6.1) registadas no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c).

## • Amostra E

Os cristais apresentam-se em forma de lâminas com intervalo de fusão compreendido entre 151 e 152°C.

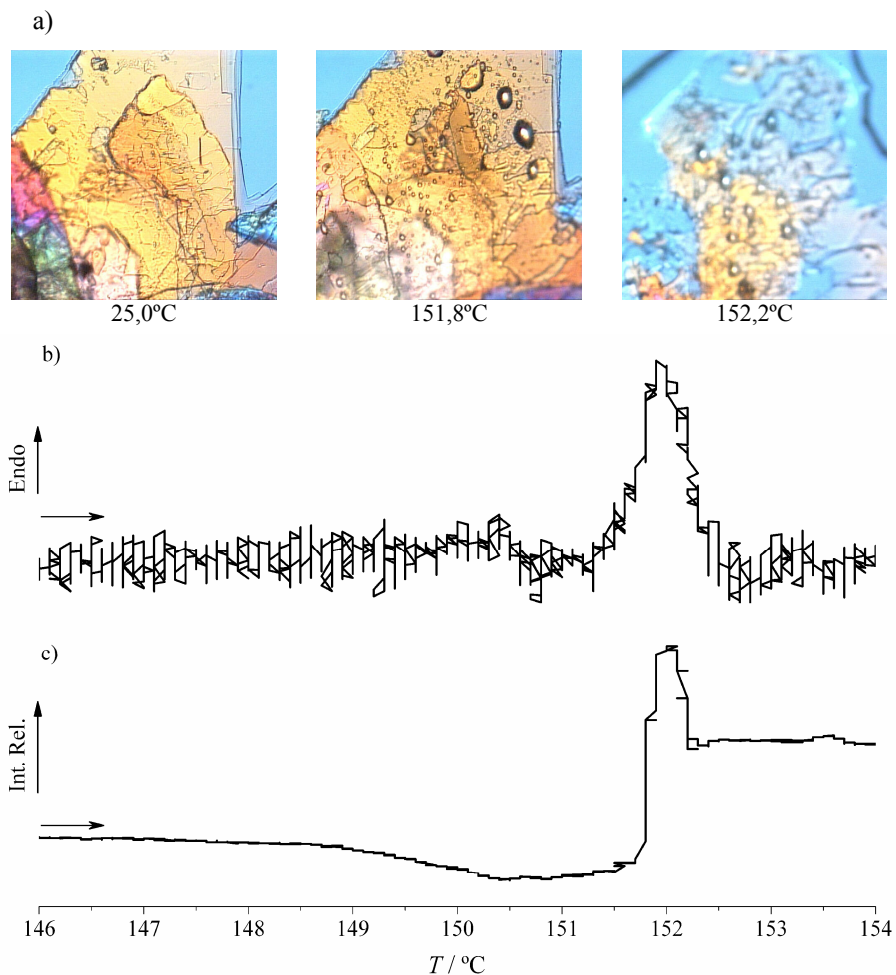


**Figura 6.9** Imagens microscópicas do atenolol (amostra E da Tabela 6.1) no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c) no decurso da operação.



## • Amostra F

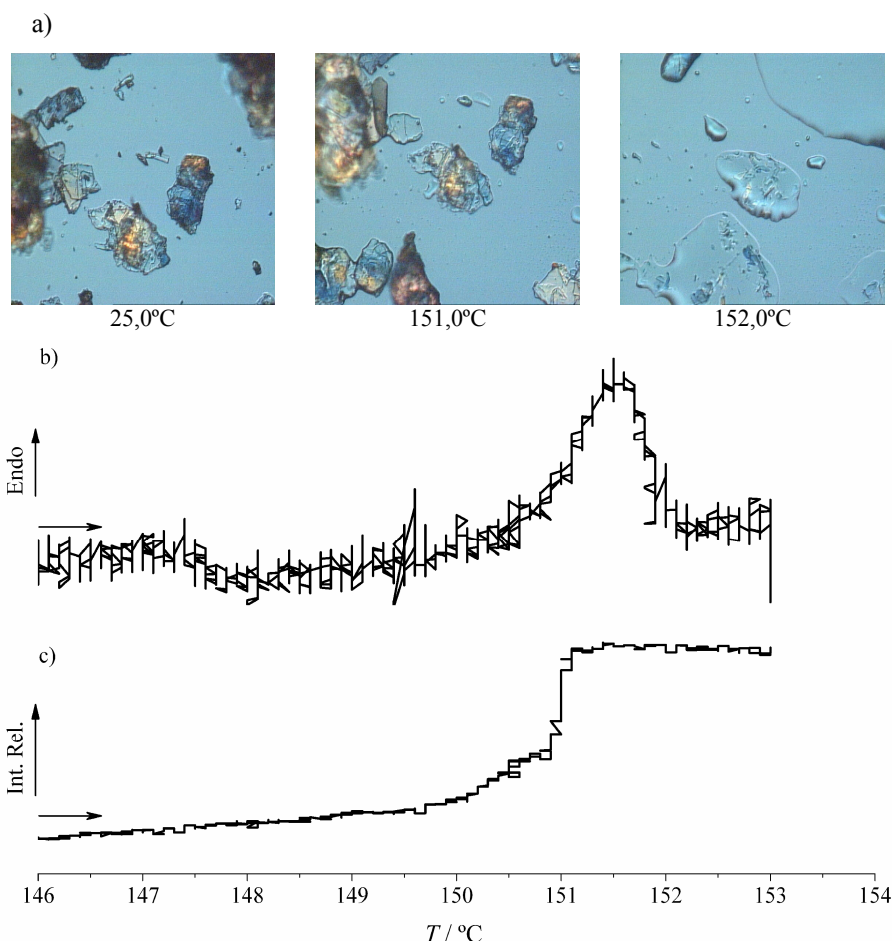
O sólido resultante desta cristalização é formado por agregados laminares que fundem à temperatura de 151,5°C. A fusão ocorre num intervalo de fusão estreito, tal como é evidenciado na curva de fusão.



**Figura 6.10** Imagens microscópicas do atenolol (amostra F da Tabela 6.1) no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c) no decurso da operação.

## • Amostra G

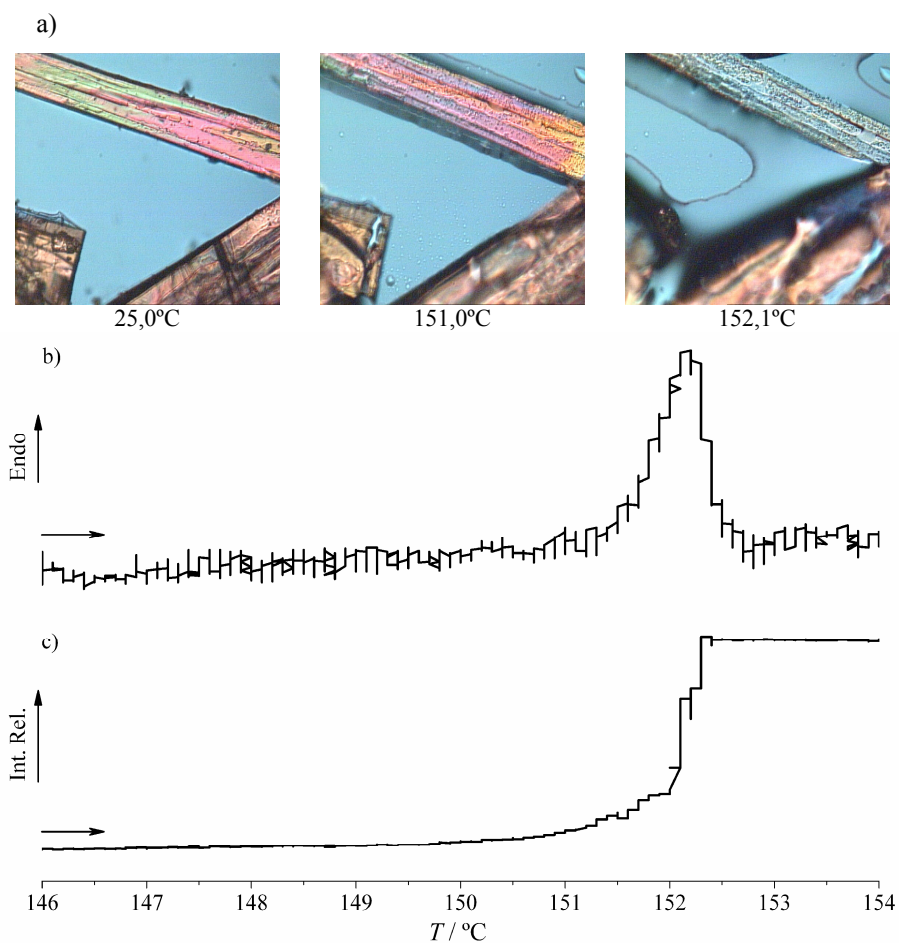
Os cristais obtidos apresentam hábito cristalino laminar. A fusão ocorre num intervalo de temperatura estreito, tal como acontece no caso da amostra anterior.



**Figura 6.11** Imagens microscópicas do atenolol (amostra G da Tabela 6.1) no decurso do aquecimento (a) e a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c) no decurso da operação.

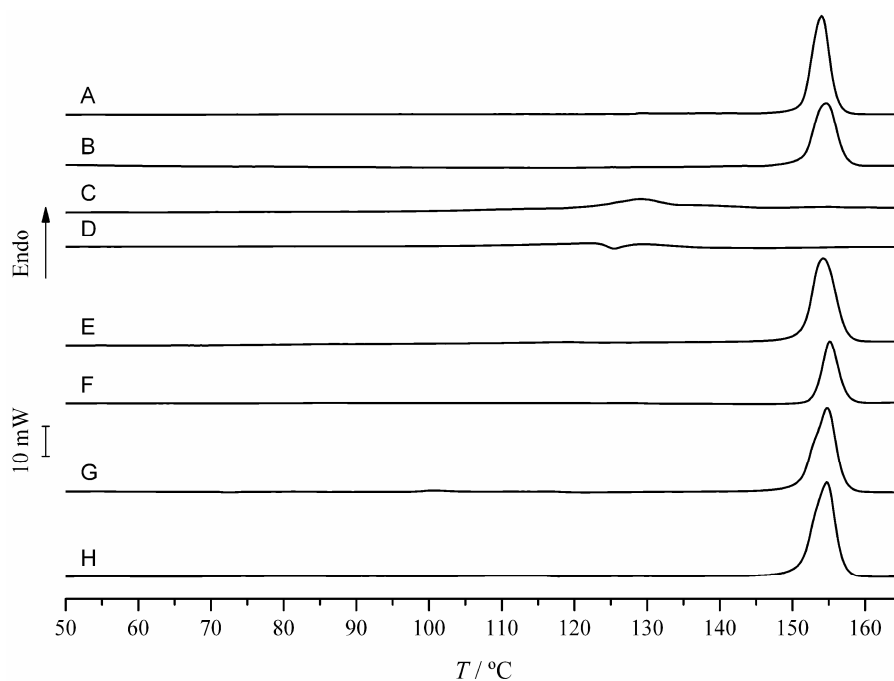
## • Amostra H

Os cristais resultantes desta cristalização apresentam-se bem definidos, com hábito laminar e intervalo de fusão compreendido entre 152 e 154°C.



**Figura 6.12** Imagens microscópicas do atenolol (amostra H da Tabela 6.1) registadas no decurso do aquecimento (a), a curva de DSC (b) e de intensidade de cor relativa (c).

Na Figura 6.13 e na Tabela 6.2 está resumido o estudo efectuado por DSC, à velocidade de 50 °C/min, das amostras de (*R,S*)-atenolol recristalizado pelas diversas técnicas.



**Figura 6.13** Curvas de DSC à velocidade de 50 °C/min de amostras de (*R,S*)-atenolol cuja designação é apresentada na Tabela 6.1.

**Tabela 6.2** Temperatura e entalpia de fusão de amostras de (*R,S*)-atenolol recristalizado pelas diversas técnicas. (A incerteza corresponde a uma unidade de desvio padrão)

Amostra <sup>a</sup>	$T_{\text{onset}} / ^\circ\text{C}$	$T_{\text{max}} / ^\circ\text{C}$	$\Delta_{\text{fus}}H / \text{kJ mol}^{-1}$	n
A	151,3±0,3	153,9±0,5	38,0±0,9	6
B	151,4±0,6	154,6±0,6	36,5±0,2	3
E	151,8±0,3	154,6±0,4	38,5±0,5	3
F	152,2±0,3	154,4±0,5	37,4±0,3	3
G	151,1±0,1	154,4±0,6	37,7±0,2	3
H	151,8±0,3	154,6±0,5	38,6±0,2	3

<sup>a</sup> A designação das amostras é apresentada na Tabela 6.1

Na procura de cristais adequados ao estudo por difracção de raios-X de monocristal, a análise termomicroscópica permitiu caracterizar uma série de amostras em termos de hábito cristalino e comportamento térmico. Com excepção das amostras C e D, o hábito cristalino é laminar e o comportamento térmico muito semelhante.



## **7. Difraccção de Raios-X**

### **7.1. Importância do método na determinação da estrutura de sólidos**

Neste trabalho foram exploradas duas técnicas de difracção de raios-X: pó (amostra policristalina) e monocristal. A primeira fornece dados importantes sob o ponto de vista estrutural, como sejam as distâncias interplanares características da estrutura em estudo, mas não fornece as coordenadas posicionais dos átomos. Trata-se de uma técnica frequentemente utilizada na identificação de compostos, por comparação, até porque muitas vezes não é fácil conseguir um monocristal. Por difracção de raios-X de amostra policristalina é possível identificar estruturas tão próximas como os polimorfos, e o grau de cristalinidade de um dado sólido. No primeiro caso, a diferença estrutural traduz-se na diferença da posição das linhas de

difracção e no segundo caso no alargamento das figuras de difracção obtidas [59, 76, 111].

A dificuldade de crescimento de cristais adequados a exame de raios-X de monocristal levou ao desenvolvimento de métodos que dão as posições atómicas a partir dos dados obtidos por amostra policristalina [112-114].

O método de difracção de raios-X de monocristal é, por assim dizer, a chave que permite penetrar com profundidade na estrutura de um sólido cristalino e fornecer informação, desde o arranjo das moléculas no retículo cristalino à conformação das moléculas e à posição dos átomos. A dificuldade principal do uso desta técnica reside na obtenção de formas com elevado grau de cristalinidade e cristais com tamanho adequado. Um factor muitas vezes associado a esta dificuldade prende-se com a diversidade conformacional apresentada por moléculas com dimensão relativamente grande e que em solução possuem uma grande diversidade de conformações. A dificuldade das moléculas em encontrarem a conformação correcta leva à obtenção de cristais de pequena dimensão ou mesmo de material amorfo [40, 59]. A cristalização acaba por ser uma combinação da investigação científica e de acasos, o que explicará que exista um número escasso de dados de raios-X.

Apesar da importância do atenolol e do número de trabalhos de que tem sido objecto, não existe qualquer estudo de difracção de raios-X de monocristal. Sobre este composto existem dados relativos à técnica de pó para a mistura racémica [16, 23-27] e para a forma enantiomérica [23].

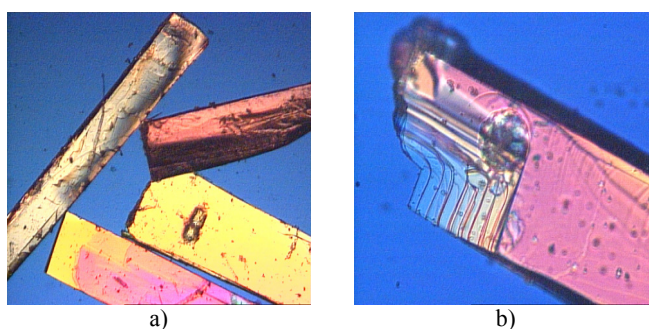
## **7.2. Preparação das amostras**

Os sólidos preparados pelas diferentes vias, que mostravam faces bem definidas, foram examinadas pelo método de Laue a fim de poderem ser estudados por difracção de raios-X. Este exame prévio consiste em submeter o cristal à radiação X, sendo a

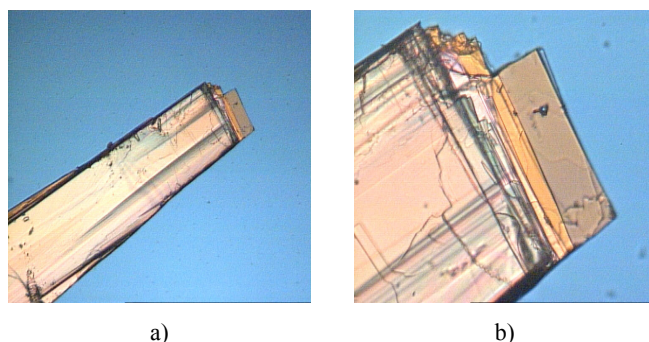


figura de difracção registada em película fotográfica. O padrão de difracção obtido permite aceitar ou rejeitar a amostra para estudo definitivo. A amostra H (Tabela 6.1) foi de entre todas a que apresentou o melhor padrão de difracção, sendo por isso seleccionada para análise por difracção de raios-X.

Dado o êxito conseguido pela técnica de evaporação lenta de solução água:etanol (80:20, V/V) no crescimento de cristais de (*R,S*)-atenolol, esta foi ensaiada para obter cristais da forma enantiomérica *S*-atenolol. Conseguiram-se obter também cristais adequados para análise de difracção de raios-X. O hábito cristalino dos cristais do enantiómero, Figura 7.2, é muito semelhante ao da mistura racémica Figura 7.1.



**Figura 7.1** Fotomicrografias de cristais de (*R,S*)-atenolol estudado por difracção de raios-X sob luz polarizada. a) imagem mostrando o hábito cristalino (50x); b) pormenor de um agregado cristalino (200x).



**Figura 7.2** Fotomicrografias de cristais de *S*-atenolol estudado por difracção de raios-X sob luz polarizada. a) imagem mostrando o hábito cristalino (50x); b) pormenor de um agregado cristalino (200x).

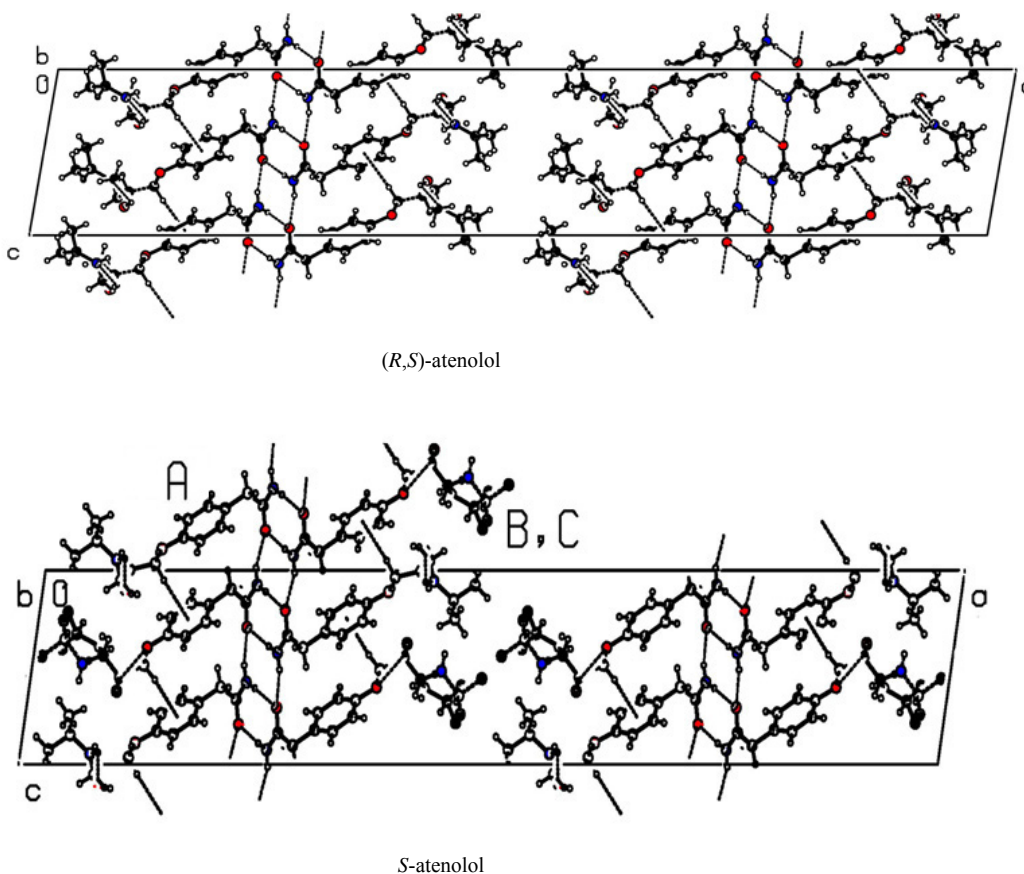
### 7.3. Espectros de difracção de raios-X de monocristal

As estruturas foram solucionadas recorrendo a métodos directos utilizando o programa SHELXS 97 [106]. O refinamento da estrutura foi efectuado pelo método dos mínimos quadrados em  $F^2$  recorrendo ao programa SHELXL 97 [106]. Os parâmetros de deslocamento anisotrópico foram aplicados para os átomos pesados com excepção dos átomos C13 e C14 no (*R,S*)-atenolol e da parte desordenada da molécula de *S*-atenolol. Com excepção dos grupos metílicos, os átomos de hidrogénio foram colocados em posições calculadas e refinados utilizando parâmetros isotrópicos. As características dos cristais analisados, as condições de recolha de dados e caracterizadores da solução de refinamento estrutural são apresentados na Tabela 7.1.

**Tabela 7.1** Dados característicos do cristal, das condições de recolha e do refinamento da estrutura para o (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol.

	( <i>R,S</i> )-atenolol	<i>S</i> -atenolol
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico
grupo espacial	<i>C2/c</i>	<i>C2</i>
a / Å	55,83(3)	54,43(3)
b / Å	5,559(3)	5,712(3)
c / Å	9,734(2)	9,676(2)
$\beta$ / °	100,042(6)	99,510(6)
Volume / Å <sup>3</sup>	2975(2)	2967(2)
Z	8	8
Densidade calculada / g cm <sup>-3</sup>	1,189	1,192
Coefficiente de absorção / mm <sup>-1</sup>	0,681	0,682
Tamanho do cristal / mm	0,50 x 0,37 x 0,07	0,42 x 0,36 x 0,07
2 $\theta$ / °	3,22 - 72,59	4,63 - 73,31
Índices de Miller	-66 < h < 67, -6 < k < 6, -12 < l < 12	-66 < h < 60, -6 < k < 6, -11 < l < 11
Reflexões medidas / únicas	6262 / 2919 [R( <i>int</i> ) = 0,0520]	11689 / 5474 [R( <i>int</i> ) = 0,0442]
Qualidade do ajuste em $F^2$	1,823	1,056
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,1294 wR2 = 0,3908	R1 = 0,0747 wR2 = 0,1893

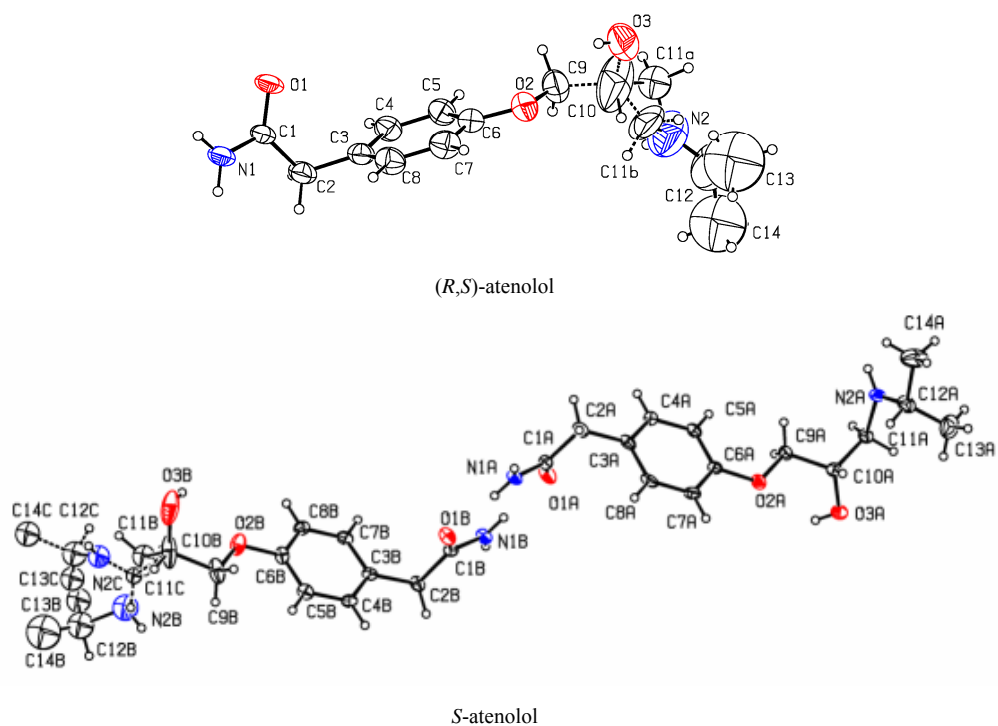
As moléculas dos dois compostos apresentam um empacotamento no estado sólido muito semelhante. Desde logo, apresentam-se organizadas no sistema cristalino monoclinico, o *(R,S)*-atenolol cristaliza num grupo espacial com centro de simetria  $C2/c$  e o *S*-atenolol num grupo espacial  $C2$  com duas moléculas simétricas independentes. As dimensões de célula unitária também são muito semelhantes, assim como o arranjo das moléculas no interior da mesma. Como é visível na Figura 7.3 as moléculas estão alinhadas ao longo do eixo *a*.



**Figura 7.3** Célula unitária do *(R,S)*-atenolol e do *S*-atenolol observadas ao longo do eixo *b*.

A partir dos parâmetros posicionais obtidos para cada átomo, que se apresentam em apêndice, e fazendo uso do programa ORTEPII [115], foram geradas as moléculas

dos compostos em estudo e que constam da Figura 7.4. Esta representação permite visualizar, pelo tamanho do elipsóide correspondente, o erro associado à localização de cada átomo.



**Figura 7.4** ORTEPII do (R,S)-atenolol e S-atenolol.

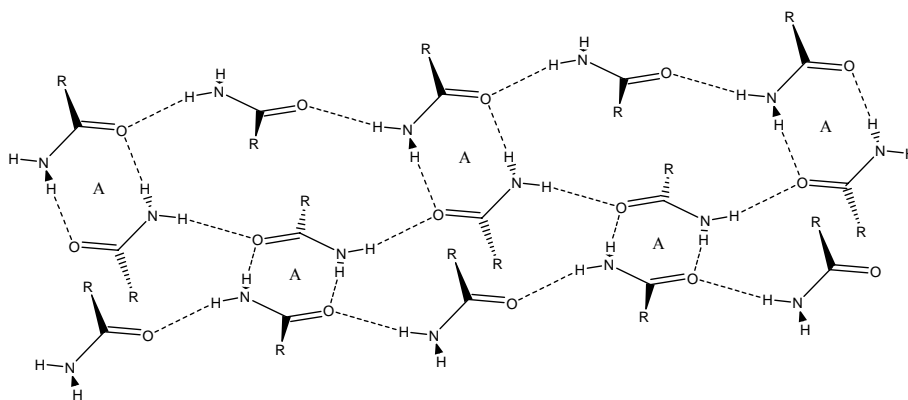
A célula unitária do (R,S)-atenolol apresenta uma molécula de simetria independente com desordem posicional a partir do C9 até C14. Esta desordem permite identificar duas conformações distintas, uma designou-se (R,S)<sub>a</sub>, na qual o carbono está na posição C11a, e uma outra (R,S)<sub>b</sub>, na qual o carbono ocupa a posição C11b. A ocorrência relativa da conformação (R,S)<sub>a</sub> e (R,S)<sub>b</sub> é de 60:40. No cristal racémico, qualquer destas estruturas conformacionais são ocupadas estatisticamente pelo estereoisómero *R* ou *S*.

A célula unitária do S-atenolol apresenta duas moléculas de simetria independente, em que uma molécula apresenta a posição dos átomos bem definida e a

outra, ligada a esta, a partir do C11 até ao C14, apresenta duas conformações alternativas. Teremos assim três conformações para o *S*-atenolol:  $S_a$ , correspondente à molécula ordenada,  $S_b$  e  $S_c$  correspondentes às duas conformações da molécula ligada à primeira. A ocorrência relativa das conformações é de 50:31:19 para  $S_a$ ,  $S_b$  e  $S_c$ , respectivamente.

Os dados de difracção de raios-X de monocristal dão informação importante relativamente ao sistema de ligações presentes no estado sólido, nomeadamente às ligações de hidrogénio, muito embora a localização e refinamento da posição dos átomos de hidrogénio constitua uma limitação desta técnica [116]. Em apêndice pode ser encontrada toda a informação relativa às distâncias atómicas, ângulos de ligação e de torção dos dois compostos em análise.

Assim, comecemos por considerar o grupo amida. Em ambos os casos, este grupo faz um ângulo de  $87\pm 2^\circ$  com o plano constituído pelo anel benzénico. Os ângulos das ligações centradas em N1 são próximos de  $120^\circ$  e a soma dos ângulos, tendo C1 como vértice, é igual a  $360^\circ$ . O grupo amida estabelece ligações de hidrogénio com o mesmo grupo de três outras moléculas vizinhas - duas ao longo do eixo *c* e uma ao longo do eixo *a* - formando-se um anel com oito elementos entre os grupos amida ao longo deste eixo, Figuras 7.3 e 7.5.



**Figura 7.5** Pormenor das ligações de hidrogénio envolvendo o grupo amida.

As ligações estabelecidas pelos dois átomos de hidrogénio do grupo amida diferem ligeiramente uma da outra, principalmente pela orientação. Em qualquer caso, são as ligações intermoleculares mais fortes que se observam, como se pode constatar na Tabela 7.2.

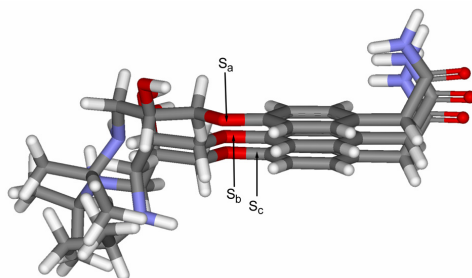
**Tabela 7.2** Parâmetros geométricos das ligações de hidrogénio nas moléculas de (*R,S*)-atenolol e de *S*-atenolol.

D-H...A	D...A / Å	H...A / Å	D-H...A / °	simetria
<i>(R,S)</i> -atenolol				
N1-HA...O1	2,899(5)	2,04	173,8	1/2-x,3/2-y,1-z
N1-HB...O1	2,886(4)	2,06	161,2	x,1-y,-1/2+z
O3A-H...N2A	3,039(11)	2,54	120,7	x,1+y,z
<i>S</i> -atenolol				
N1-HA...O1B,C	2,932(3)	2,08	172,6	
N1-HB...O1B,C	2,858(3)	2,05	157,2	1/2-x,1/2+y,1-z
N2A-H...O3A	2,776(3)	2,21	123,7	x,1+y,z
N1B,C-HA...O1A	2,895(3)	2,04	175,1	
N1B,C-HB...O1A	2,851(3)	2,05	154,7	1/2-x,-1/2+y,-z

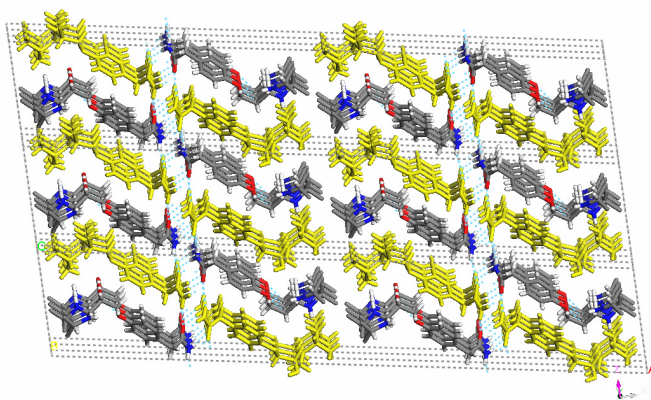
O grupo hidroxílico, O3-H, e o grupo amina, N2-H, estabelecem ligações de hidrogénio com moléculas vizinhas ao longo do eixo *b*, por intermédio de ligações do tipo O-H...N para a mistura racémica, e por inversão do papel de dador-aceitador, uma ligação do tipo N-H...O para o enantiómero. Dada a imprecisão na localização do grupo amina, não foi possível caracterizar qual o tipo de ligação de hidrogénio que ocorre nas conformações *S<sub>b</sub>* e *S<sub>c</sub>*. Na Figura 7.6 evidenciam-se as diversas conformações que a parte terminal do *S*-atenolol pode apresentar, e na Figura 7.7 o seu arranjo na rede cristalina.

O carbono C9 apresenta um átomo de hidrogénio apontado para a nuvem de electrões  $\pi$  do anel aromático com geometria típica de uma ligação de hidrogénio C-H... $\pi$  [117]. A geometria dos anéis benzénicos aponta para que os electrões  $\pi$  se encontrem ainda envolvidos em interacções mais fracas do tipo  $\pi$ ... $\pi$  [118]. Ambas as interacções são ilustradas na Figura 7.8, sendo os parâmetros respectivos para estas

interacções dados na Tabela 7.3. A este tipo de ligações fracas tem-lhes sido apontado um papel importante no controle da conformação de compostos orgânicos [119].



**Figura 7.6** Conformações moleculares apresentadas pelo *S*-atenolol.



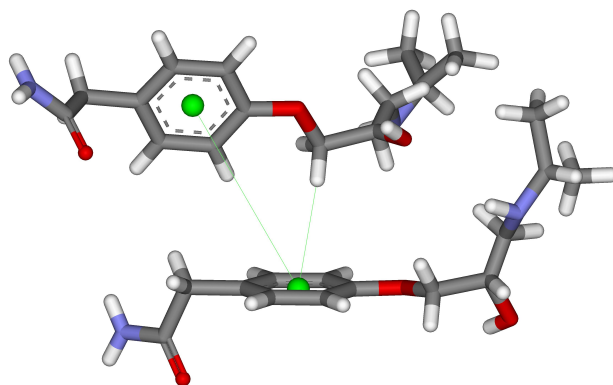
**Figura 7.7** Arranjo cristalino no *S*-atenolol. As moléculas de cor amarela correspondem à forma  $S_a$  e as restantes correspondem à forma de  $S_b$  e  $S_c$ .

A grande similaridade de arranjo no estado sólido obtida pelos dados de difracção de raios-X de monocristal vem confirmar em definitivo que o (*R,S*)-atenolol constitui um pseudo-racemato com comportamento ideal. Como foi apontado anteriormente, existem alguns estudos efectuados por Li *et al.* (de DSC, difracção de raios-X de pó,  $C^{13}$  NMR) [23], e por Burger *et al.* (de DSC, difracção de raios-X de pó, FTIR, Raman) [25], que apontavam para este tipo de arranjo do racemato. Cerca de 90% dos compostos orgânicos quirais dão origem a compostos racémicos, e entre 5

e 10% a misturas racémicas. A ocorrência de pseudo-racematos é relativamente rara [120]. Este tipo de estrutura foi, por exemplo, descrito para a carvona [121], cânfora, alguns derivados da cânfora [46] e tazofelona [122]. Este tipo de pseudo-racemato está também associado ao isomorfismo, isto é, a compostos que dão origem a cristais com células unitárias de dimensões muito aproximadas [46]. De facto, os cristais do (*R,S*)-atenolol constituem um caso raro em que as moléculas de *R*-atenolol e *S*-atenolol ocupam aleatoriamente qualquer posição na rede cristalina, apresentando uma célula unitária muito semelhante à do *S*-atenolol. Constata-se assim que, contrariamente ao que seria de esperar para enantiómeros, existe uma falta de reconhecimento quiral entre as moléculas destes enantiómeros.

Outro aspecto que merece realce tem a ver com a diversidade de conformações apresentadas pelo fragmento C9 a C14 e, no caso do (*R,S*)-atenolol, é também apresentada incerteza nas posições atómicas. Recentemente, foi observado um comportamento semelhante para a tazofelona [122]. (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol constituem exemplos de isomorfismo conformacional, isto é, uma célula unitária com diferentes conformações [59, 123, 124].





**Figura 7.8** Interação C–H $\cdots\pi$  e  $\pi\cdots\pi$  na estrutura do (*R,S*)-atenolol.

**Tabela 7.3** Parâmetros das ligações de hidrogénio C–H $\cdots\pi$ <sup>a</sup> e das interacções  $\pi\cdots\pi$ <sup>a</sup>.

	C $\cdots\pi$ / Å	H $\cdots\pi$ / Å	C–H $\cdots\pi$ / °	$\gamma^b$ / °		$\pi\cdots\pi$ / Å	$\beta^c$ / °
( <i>R,S</i> )-atenolol					( <i>R,S</i> )-atenolol		
C9–H9A $\cdots\pi$	3,778(7)	2,923	147,6	9,4	$\pi$ de <i>R</i> com $\pi$ de <i>S</i>	5,547(4)	29,7
<i>S</i> -atenolol					<i>S</i> -atenolol		
C9A–H9A $\cdots\pi$	3,766(4)	2,887	151,1	8,9	$\pi$ de <i>S<sub>a</sub></i> com $\pi$ de <i>S<sub>b</sub></i> ou <i>S<sub>c</sub></i>	5,600(3)	30,4
C9B–H9A $\cdots\pi$	3,568(4)	2,731	144,9	7,7	$\pi$ de <i>S<sub>b</sub></i> ou <i>S<sub>c</sub></i> com $\pi$ de <i>S<sub>a</sub></i>	5,578(3)	29,8
C9C–H9A $\cdots\pi$							

<sup>a</sup> Valores obtidos no centróide do anel benzénico.

<sup>b</sup> O ângulo  $\gamma$  é definido entre o vector H $\cdots\pi$  e a normal ao plano do anel.

<sup>c</sup> O ângulo  $\beta$  é definido entre o vector  $\pi\cdots\pi$  e a normal ao plano do anel.

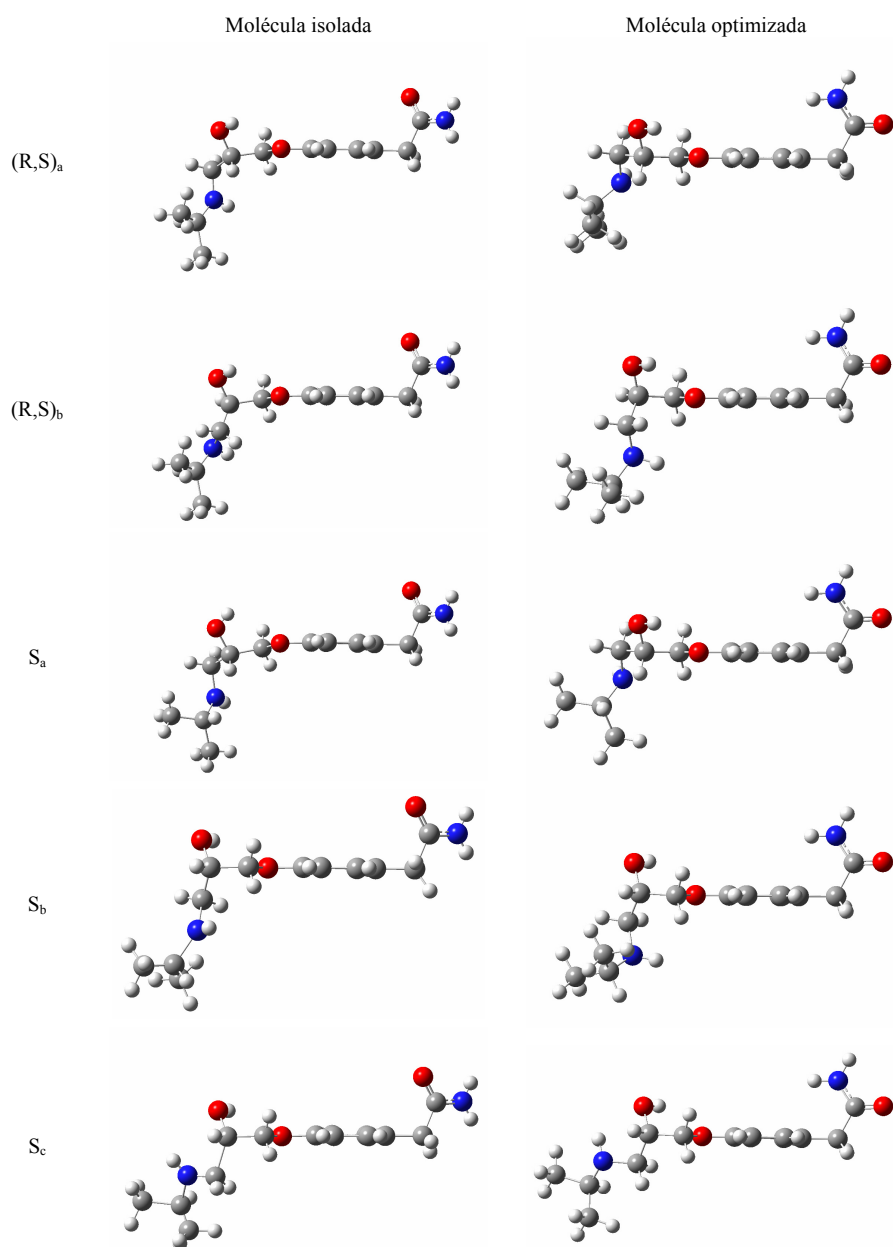
#### **7.4. Simulação computacional da molécula no estado gasoso a partir da conformação no estado sólido**

A variação dos parâmetros estruturais, quando a molécula passa da estrutura de sólido para a estrutura de molécula livre, dá informação importante sobre as ligações a que está sujeita no primeiro destes estados. Por esta razão, procedeu-se à relaxação da estrutura da molécula no estado sólido. É de ter em conta que o cálculo do espectro vibracional só pode ser efectuado para o estado da estrutura em equilíbrio, objecto de atenção no capítulo que se segue.

A química computacional é, por si própria, um método de estudo. Além disso, é um auxiliar precioso na interpretação de dados experimentais obtidos por outros métodos. Esta última faceta tem sido cada vez mais explorada, atendendo aos enormes progressos da informática. Constitui uma ciência independente, mas acima de tudo, e cada vez mais, um auxiliar precioso na interpretação de dados experimentais devido ao aumento exponencial das capacidades de cálculo dos meios informáticos.

O cálculo computacional foi realizado recorrendo ao programa Gaussian 98 [125], utilizando-se o método Hartree-Fock, HF [126], com a base de funções 6-31G\* [127]. Este é um método *ab initio*, que se baseia na teoria das orbitais moleculares e que utiliza uma variedade de transformações matemáticas e aproximações de forma a resolver as equações fundamentais da mecânica quântica [128].

A Figura 7.9 ilustra as conformações no estado sólido e os confórmeros após optimização, sendo os respectivos parâmetros geométricos apresentados em apêndice. Na Tabela 7.4 mostram-se os parâmetros que são objecto de discussão.



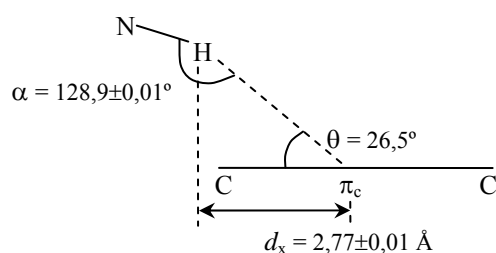
**Figura 7.9** Conformações da molécula de atenolol no estado sólido e os conformémeros após otimização ao nível HF/6-31G\*.

Tabela 7.4 Parâmetros geométricos das conformações moleculares dos cristais de atenolol antes e depois da otimização.

	(R,S) <sub>a</sub>		(R,S) <sub>b</sub>		S <sub>a</sub>		S <sub>b</sub>		S <sub>c</sub>	
	Molécula no cristal	Molécula livre	Molécula no cristal	Molécula livre	Molécula no cristal	Molécula livre	Molécula no cristal	Molécula livre	Molécula no cristal	Molécula livre
C(1)-O(1)	1,238(4)	1,200	1,238(4)	1,199	1,251(3)	1,200	1,253(3)	1,199	1,253(3)	1,199
N(1)-H(1A)	0,861	0,995	0,861	0,995	0,860	0,995	0,861	0,995	0,861	0,995
N(1)-H(1B)	0,861	0,992	0,861	0,993	0,860	0,992	0,860	0,992	0,860	0,992
C(1)-N(1)	1,311(5)	1,351	1,311(5)	1,353	1,324(3)	1,351	1,344(3)	1,351	1,344(3)	1,351
N(2)-H(2)	0,861	0,999	0,861	1,001	0,860	1,001	0,861	0,998	0,861	1,001
N(2)-C(11)	1,343(12)	1,457	1,361(11)	1,453	1,495(4)	1,453	1,630(11)	1,446	1,205(12)	1,448
N(2)-C(12)	1,37(2)	1,460	1,37(2)	1,463	1,505(4)	1,461	1,633(13)	1,457	1,588(16)	1,457
Comprimento de ligação / Å										
O(1)-C(1)-N(1)	121,6(3)	122,5	121,6(3)	122,5	122,9(3)	122,5	121,6(2)	122,5	121,6(2)	122,5
C(2)-C(1)-O(1)	120,9(3)	120,3	120,9(3)	120,8	119,6(2)	120,2	120,7(2)	120,3	120,7(2)	120,2
C(2)-C(1)-N(1)	117,5(3)	117,2	117,5(3)	116,6	117,5(2)	117,2	117,7(2)	117,2	117,7(2)	117,3
H(1A)-N(1)-H(1B)	120,0	118,7	120,0	118,2	119,9	118,8	120,0	116,6	120,0	118,7
C(1)-N(1)-H(1A)	120,1	117,5	120,1	117,3	120,0	117,6	120,0	117,5	120,0	117,5
C(1)-N(1)-H(1B)	119,9	122,1	119,9	121,6	120,1	122,2	120,0	122,1	120,0	122,2
C(10)-O(3)-H(3)	109,4	108,5	109,4	108,5	109,5	108,5	109,5	108,5	109,5	108,2
N(2)-C(12)-H(12)	98,8	110,5	98,8	104,8	108,6	106,9	102,4	104,4	103,5	110,8
C(11)-N(2)-C(12)	131,2(11)	116,9	102,8(10)	117,8	114,6(2)	116,8	128,3(6)	122,4	108,9(9)	115,9
Ângulo de torção / °										
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	141,1(4)	18,8	141,1(4)	18,7	135,0(3)	16,9	-142,1(2)	-19,9	-142,1(2)	-17,4
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-39,5(5)	-163,9	-39,5(5)	-163,6	-44,7(4)	-165,6	38,7(4)	162,9	38,7(4)	165,2
C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	-76,6(4)	-94,6	-76,6(4)	-94,9	-72,6(3)	-93,9	-105,3(3)	-84,7	-105,3(3)	-85,7
C(7)-C(6)-O(2)-C(9)	6,5(6)	-0,1	6,5(6)	-1,3	7,5(4)	-0,1	-178,2(3)	179,5	-178,2(3)	-179,8
C(6)-O(2)-C(9)-C(10)	170,8(5)	-179,3	170,8(5)	-177,1	168,7(2)	-179,2	179,5(3)	177,2	179,5(3)	177,8
O(2)-C(9)-C(10)-O(3)	67,8(7)	59,0	67,8(7)	63,9	69,8(3)	59,2	-60,1(3)	-63,3	-60,1(3)	-59,8
O(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-158,5(6)	177,7	-158,5(6)	-60,9	-169,4(2)	178,0	62,8(5)	59,9	85,6(5)	65,4
C(9)-C(10)-C(11)-N(2)	79,2(9)	61,6	-76,1(11)	-55,3	77,5(3)	63,4	79,6(5)	55,4	-174,3(7)	173,9
O(3)-C(10)-C(11)-N(2)	-148,1(7)	-177,5	122,5(10)	180,0	-159,9(2)	-175,5	-156,7(4)	179,0	-35,3(10)	-61,5
C(10)-C(11)-N(2)-C(12)	98,7(15)	110,5	-162,7(11)	-152,9	70,1(3)	89,7	151,0(6)	84,0	147,6(9)	170,3

Nota: Entre parênteses é dado o valor da incerteza expressa como uma unidade de desvio padrão afetando o último dígito.

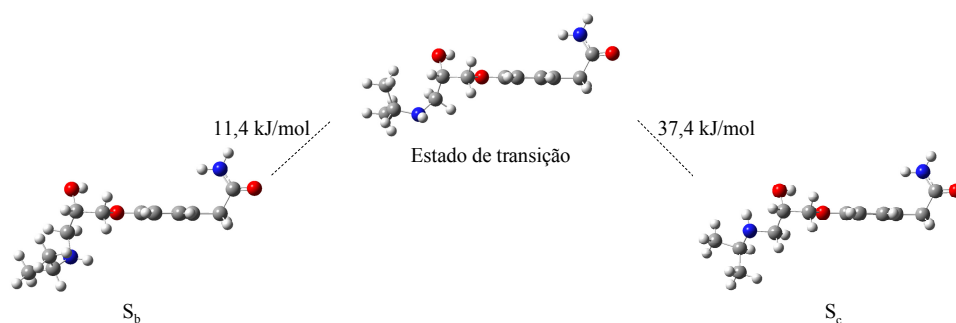
A comparação dos parâmetros geométricos da molécula no estado livre e da molécula no estado sólido mostra a variação estrutural do grupo amida. Esta transição é acompanhada por uma rotação em torno do eixo C1–C2 de cerca de  $120^\circ$ , ficando o grupo N1–H<sub>2</sub> em condições de originar uma interacção de um dos grupos N1–H<sub>A</sub> ou N1–H<sub>B</sub> com os electrões  $\pi$  do anel benzénico, como se ilustra na Figura 7.10. Para os cinco confórmeros em estudo, os valores médios das distâncias N1... $\pi$  e H<sub>B</sub>... $\pi$  são  $3,80 \text{ \AA}$  e  $3,10 \pm 0,01 \text{ \AA}$ , respectivamente. O valor do ângulo N–H... $\pi$  é  $128,9 \pm 0,1^\circ$ . Estes valores situam-se dentro dos critérios estabelecidos para a ligação de hidrogénio N–H... $\pi$  [117, 129]. Aparentemente, esta ligação estabiliza a molécula de atenolol livre.



**Figura 7.10** Valores médios dos parâmetros geométricos da interacção N–H... $\pi$  na molécula de atenolol livre.

A ligação de hidrogénio intermolecular que envolve o grupo amida realça o carácter  $sp^2$  da hibridização em C1 e N1. De facto, no sólido a soma dos ângulos centrados nestes dois átomos é  $360^\circ$ , sendo cada um deles  $120^\circ$ . Na molécula livre a soma desses ângulos é também  $360^\circ$ , mas há uma desigualdade maior entre eles. A presença de ligações intermoleculares, assim como o efeito da hibridização do grupo amida, encurta a ligação C1–N1 e simultaneamente aumenta o tamanho da ligação C1=O1. Estes efeitos também são observados em moléculas mais pequenas, como a acetamida [130-132].

A barreira de energia entre a estrutura otimizada  $S_b$  e  $S_c$  constitui um dado importante relativamente à possibilidade de uma conformação se poder transformar na outra. O cálculo foi realizado ao mesmo nível de teoria daquele que foi utilizado na otimização das conformações do estado sólido. A conformação do estado de transição, apresentada na Figura 7.11, obtida pelo método QST3, origina uma frequência imaginária ( $\bar{\nu} = -41,9 \text{ cm}^{-1}$ ), o que indica tratar-se de um estado de transição de primeira ordem. O ângulo diedro característico deste estado de transição é C9–C10–C11–N2, cujo valor é de  $112,4^\circ$ . A altura da barreira é  $11,4 \text{ kJ/mol}$  para a transformação de  $S_b$  em  $S_c$ , e  $37,4 \text{ kJ/mol}$  para o processo inverso. Por conseguinte, as conformações  $S_b$  e  $S_c$  podem ser consideradas estáveis.



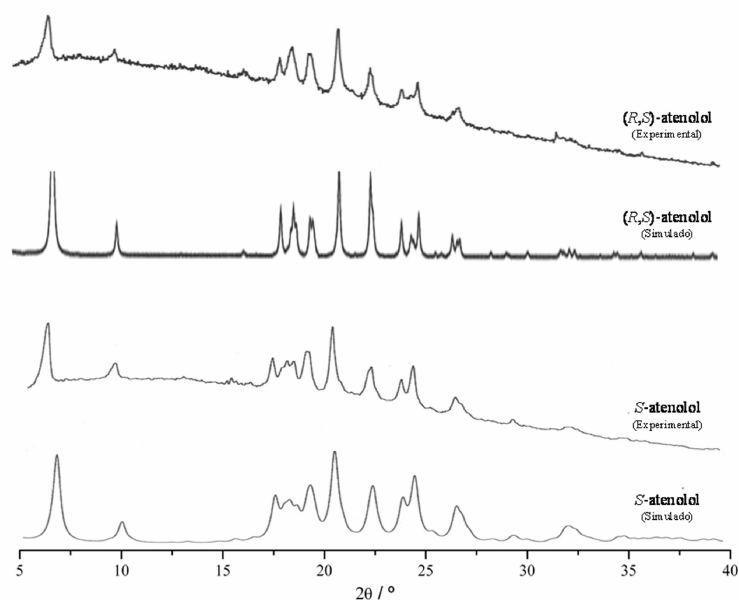
**Figura 7.11** Representação das barreiras de energia entre conformeros do *S*-atenolol.

## 7.5. Dados de difracção de raios-X de pó

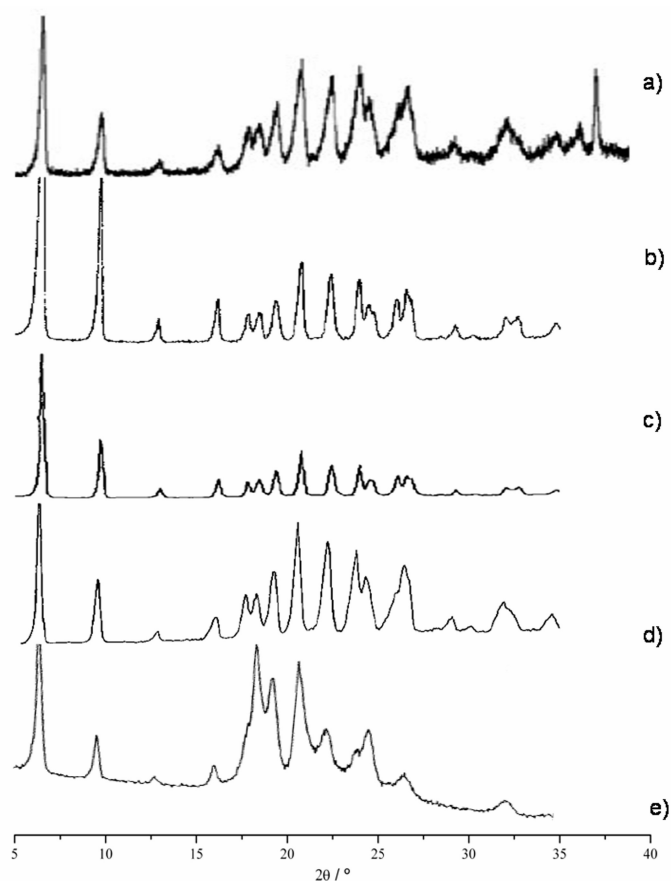
Os dados de difracção de raios-X de amostra policristalina fornecem informação complementar àquela que foi obtida por difracção de raios-X de monocristal, designadamente, quanto à homogeneidade das amostras estudadas. Para tal, partindo dos dados de difracção de raios-X de monocristal, e por intermédio do programa Platon [133], simulou-se o difractograma de pó correspondente às estruturas do (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol. A comparação entre os difractogramas experimental e simulado

é apresentada na Figura 7.12. A boa concordância entre os dois difractogramas indica-nos que o (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol analisados, constituem amostras homogéneas, isto é, em ambos os casos não existe outra estrutura cristalina para além daquela que foi determinada por difracção de raios-X de monocristal.

Os difractogramas de pó permitem, ainda, averiguar se os sistemas cristalinos por nós estudados são semelhantes aos de outros autores. Na Figura 7.13 são apresentados dados de difracção de raios-X de amostra policristalina obtidos por outros autores. Verifica-se identidade nas distâncias interplanares, embora a intensidade relativa não seja exactamente idêntica, e tal é compreensível, pois está dependente do método utilizado. Esta identidade significa que apesar das diversas origens do atenolol, este cristaliza de acordo com a estrutura por nós determinada.



**Figura 7.12** Difractograma de pó de (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol experimental e simulado, a partir dos dados de difracção de raios-X de monocristal.



**Figura 7.13** Espectros de raios-X de pó de (*R,S*)-atenolol: a) Ref. [13]; b) Ref. [23]; c) Ref. [24]; d) Ref. [26]; e) Ref. [27].

## 7.6. Conclusões extraídas dos dados de difracção de raios-X

Neste capítulo é apresentada pela primeira vez a estrutura do monocristal de atenolol, o que representa um avanço significativo no conhecimento das propriedades deste composto. Estes dados são essenciais na interpretação de propriedades químicas e biológicas. Os dados de difracção de raios-X de monocristal combinados com a



optimização da estrutura por métodos computacionais permitiram uma descrição detalhada do arranjo espacial dos átomos nas moléculas, e destas no retículo cristalino.

As interacções estabelecidas pelo grupo amida e pelo anel benzénico dão origem a uma estrutura bastante ordenada entre o C1 e C9. O resto da molécula adquire várias conformações, algumas com energias tão próximas que originam incerteza posicional. Outras estão separadas por barreiras de energia mais altas, apresentando a partir do C9 até ao grupo isopropilo conformações moleculares distintas.

O polimorfismo conformacional em moléculas deste tipo ocorre quando existem fragmentos moleculares com flexibilidade suficiente, a ponto de constituir um factor determinante para a obtenção de vários mínimos de energia. Espera-se, por isso, que este fenómeno seja bastante comum em sólidos orgânicos cujas moléculas tenham uma cadeia de tamanho razoável.



## **8. *Espectroscopia de Infravermelho***

### **8.1. A espectroscopia de infravermelho no estudo da estrutura de sólidos**

Quando se pretende efectuar um estudo completo da estrutura de um dado composto, a técnica de difracção de raios-X constitui um método indispensável, na medida em que dá a conhecer a posição dos átomos na rede cristalina e os respectivos ângulos e distâncias, permitindo assim, com base nesses elementos geométricos, fazer uma avaliação das forças interatómicas e intermoleculares. Também a espectroscopia de infravermelho pode esclarecer um grande número de pormenores sobre a estrutura dos sólidos, pelo que se revela um óptimo método complementar da difracção de raios-X. Através das variações nos modos vibracionais é possível estudar os efeitos produzidos nas interacções intra e intermoleculares e, sob este ponto de vista,

podemos considerar que a espectroscopia de infravermelho é um excelente método de estudo, particularmente de ligações de hidrogénio.

Quando se estabelece uma ligação de hidrogénio,  $D-H\cdots A$ , a vibração de alongação  $D-H$  é deslocada para valores de menor frequência, deslocamento este que é proporcional à intensidade da interacção. Além do deslocamento da banda assiste-se também à variação do seu perfil e intensidade. Por outro lado, os modos de deformação angular  $D-H$  são deslocados para valores mais altos de frequência. O deslocamento dos modos de alongação e deformação tem sido utilizado na quantificação da energia deste tipo de ligações [134-138], e até mesmo na previsão do comprimento da ligação [139]. Os modos vibracionais associados a ligações de hidrogénio são ainda sensíveis ao efeito da temperatura. De facto, por abaixamento da temperatura ocorre uma contracção da estrutura sólida, resultando um fortalecimento da ligação de hidrogénio. A banda fica mais estreita e desloca-se para número de onda mais baixo, no caso de ser uma alongação, e para número de onda mais alto no caso de ser uma deformação [140, 141]. As ligações de hidrogénio são ainda sensíveis à deuteração, dado que a substituição do átomo de hidrogénio por um átomo de deutério implica um aumento da massa reduzida, e por conseguinte o deslocamento destes modos para números de onda mais baixos. Por estas razões, resolveu-se incluir nesta tese o estudo espectroscópico do atenolol na região do infravermelho.

## **8.2. Espectro vibracional de referência**

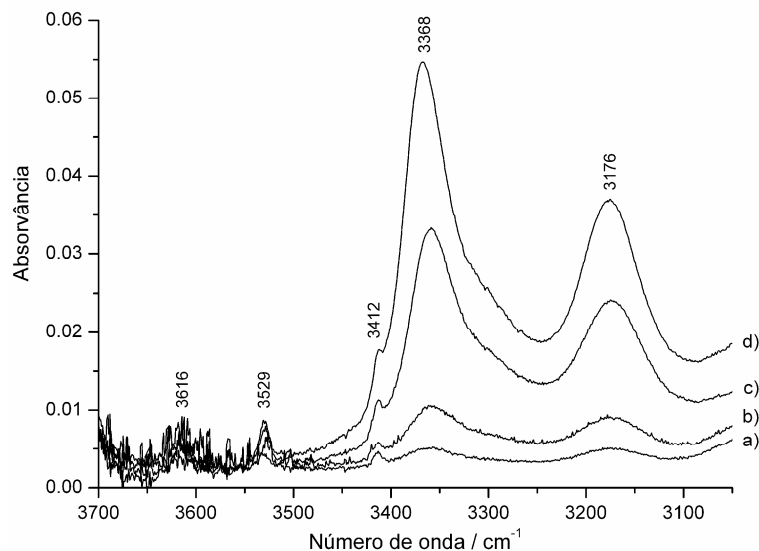
A interpretação do espectro de infravermelho de um composto, no estado sólido ou líquido, necessita do conhecimento do espectro da molécula isolada. É este espectro que serve de referência para o estudo das modificações produzidas por acção das forças intermoleculares. Vários métodos podem ser utilizados para obtenção de espectro de infravermelho das moléculas livres:

- Obtenção dos espectros do composto no estado gasoso.

- Dissolução do composto num solvente com fraca interacção com os grupos polares, de forma a não alterar significativamente a frequência de vibração (solvente inerte).
- Espectros do composto disperso numa matriz de um gás inerte a baixas temperaturas.
- Cálculo computacional das frequências de vibração da molécula isolada.

Relativamente ao atenolol, não foi possível encontrar um solvente que permitisse um estudo espectrofotométrico. Como se pode observar na Figura 8.1, o espectro de infravermelho do atenolol em solução de tetracloreto de carbono apresenta duas bandas intensas a 3368 e 3176  $\text{cm}^{-1}$ , frequências muito próximas dos valores dos modos de alongação antissimétrico e simétrico do grupo (N1-H<sub>2</sub>) no estado sólido, como se mostrará adiante. Isto significa que nesta gama de concentrações estudadas o atenolol forma agregados moleculares. Apesar disto, e de acordo com a Tabela 8.1, podem-se atribuir os modos de alongação dos grupos livres  $\nu(\text{O}_3\text{-H}_3)$ ,  $\nu_a(\text{N1-H}_2)$  e  $\nu_s(\text{N1-H}_2)$  às bandas observadas a 3616, 3529  $\text{cm}^{-1}$  e ao ombro a 3412  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Esta agregação molecular do atenolol em solventes não polares, mesmo para baixas concentrações, não permite o estudo da molécula isolada por este método.

Atendendo ao elevado peso molecular do composto, não é possível a obtenção de espectros no estado gasoso ou em matriz de gás inerte, pelo que resta o cálculo teórico do espectro, o que não é tarefa fácil - por exigir a análise conformacional de uma molécula de dimensão relativamente elevada e com grande flexibilidade. Por este motivo optou-se por otimizar a estrutura das conformações dadas por difracção de raios-X e calcular o espectro vibracional de cada uma delas. Este método tem, para o fim em vista, a vantagem de se obter um espectro de referência de uma estrutura molecular próxima da do sólido (diferindo uma da outra pela acção das forças intermoleculares).



**Figura 8.1** Espectros de infravermelho de (*R,S*)-atenolol em solução de tetracloreto de carbono para diferentes concentrações: a) 0,23 mM; b) 0,42 mM; c) 0,77 mM; d) 0,97 mM.

### 8.3. Espectro teórico

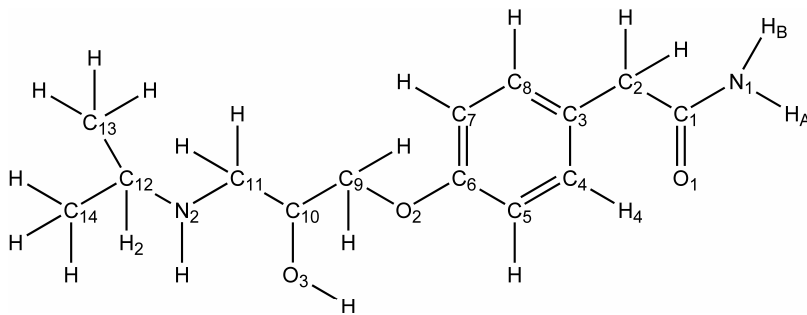
#### 8.3.1. Cálculo

A geometria molecular dada por difracção de raios-X foi otimizada utilizando o método *ab initio* Hartree-Fock [142, 143] e a base de funções 6-31G\* [144]. As estruturas optimizadas foram submetidas ao cálculo das frequências vibracionais e respectivas intensidades com o mesmo nível de teoria. As frequências foram multiplicadas pelo factor 0,8929, recomendado para este método teórico e base de funções. A aplicação deste factor permite corrigir a não inclusão de correlação electrónica, limitações da base de funções e efeitos de anarmonicidade [145, 146]. A partir das frequências corrigidas e respectivas intensidades, utilizando o programa Synspec [147], traçaram-se os espectros de infravermelho, dados em apêndice.

Os espectros teóricos correspondentes à deuteração dos grupos funcionais (N1–H<sub>2</sub>), (O3–H) e (N2–H), passíveis de trocar hidrogénio pelo deutério, foram calculados ao mesmo nível de teoria dos cálculos anteriores. Os espectros resultantes foram incluídos em apêndice.

A descrição aproximada dos modos vibracionais foi feita com base na animação computacional das vibrações calculadas usando o programa GaussView [148] e foi incluída em apêndice.

Por motivos de ordem prática, relembra-se na Figura 8.2 a numeração dos átomos usada para o atenolol. Na Figura 8.3 e Tabela 8.1 são apresentados os espectros calculados e as respectivas atribuições apenas para o conformero (R,S)<sub>a</sub>.



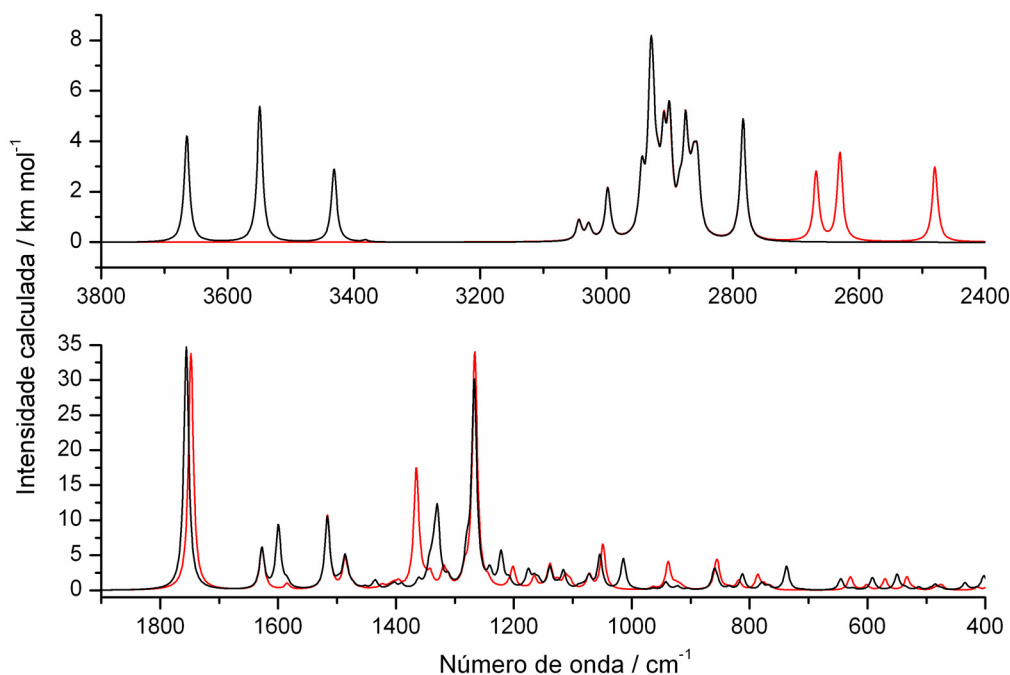
**Figura 8.2** Numeração dos átomos na molécula de atenolol.

**Tabela 8.1** Descrição aproximada das bandas de absorção para o conformero (R,S)<sub>a</sub> do atenolol e atenolol deuterado. Os valores indicados referem-se ao número de onda,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>), e entre parêntesis é apresentado o valor da intensidade calculada,  $I_{cal}$  (km mol<sup>-1</sup>).

Descrição aproximada	atenolol	atenolol deuterado	Descrição aproximada	atenolol	atenolol deuterado
v(O3-H)	3665 (66)		w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C9-C10-H), δ(C13-C12-H)	1344 (37)	
v <sub>a</sub> (N1-H <sub>2</sub> )	3549 (84)		w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C9-C10-H), δ(C13-C12-H)	1340 (13)	
v <sub>s</sub> (N1-H <sub>2</sub> )	3431 (46)		δ(O3-C10-H), w(C11-H <sub>2</sub> )	1336 (48)	
v(N2-H)	3382 (1.2)		v(C1-N1), δ(N1-H <sub>A</sub> ), amida III	1330 (160)	
v(C5-H) anel	3044 (12)		w(C2-H <sub>2</sub> ), δ(C-H) anel ef	1312 (19)	
v(C7-H) anel	3028 (10)		tw(C9-H <sub>2</sub> ), tw(C11-H <sub>2</sub> )	1280 (65)	
v(C8-H) anel	2998 (18)		v(C6-O2)	1267 (463)	
v(C4-H) anel	2998 (15)		tw(C9-H <sub>2</sub> )	1241 (33)	
v <sub>a</sub> (C9-H <sub>2</sub> )	2944 (37)		δ(C10-O3-H), δ(C11-C10-H)	1222 (79)	
v <sub>a</sub> (C2-H <sub>2</sub> )	2931 (7)		v(C12-N2), δ(N2-D)		1201 (47)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>a</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ef	2930 (82)		tw(C2-H <sub>2</sub> )	1208 (17)	
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>a</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ff	2926 (39)		v(C12-N2)	1176 (39)	
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>a</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ff	2919 (19)		δ(C-C-H) anel ef	1165 (20)	
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> )	2909 (50)		δ(N1-D <sub>2</sub> )		1144 (4)
v <sub>a</sub> (C11-H <sub>2</sub> )	2900 (66)		δ(C10-O3-D)		1139 (52)
v <sub>s</sub> (C2-H <sub>2</sub> )	2884 (18)		tw(C2-H <sub>2</sub> ), δ(C-C-H) anel ff	1126 (6)	
v <sub>s</sub> (C9-H <sub>2</sub> ), v(C10-H)	2875 (63)		v(C10-O3)	1116 (40)	
v <sub>s</sub> (C9-H <sub>2</sub> ), v(C10-H)	2868 (9)		v(C9-C10)	1090 (6)	
v <sub>s</sub> (C14-H <sub>3</sub> )	2864 (5)		ρ(N1-H <sub>2</sub> )	1082 (6)	
v <sub>s</sub> (C11-H <sub>2</sub> )	2862 (26)		v(C=C) anel ff	1073 (13)	
v <sub>s</sub> (C13-H <sub>3</sub> )	2856 (40)		v(C11-N2)	1072 (16)	
v(C12-H)	2784 (76)		v(C9-O2)	1054 (76)	
v(O3-D)		2668 (43)	δ(C10-O3-H)	1014 (69)	
v <sub>a</sub> (N1-D <sub>2</sub> )		2630 (55)	δ(C=C) anel ff	992 (1)	
v <sub>s</sub> (N1-D <sub>2</sub> )		2480 (46)	γ(C-H) anel ff	963 (3)	
v(N2-D)		2475 (2.2)	ρ(C9-H <sub>2</sub> )	942 (17)	
v(C1=O1), amida I	1756 (546)	1748 (530)	δ(C10-O3-D)		938 (61)
v(C=C) anel	1628 (91)		ρ(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C1-N1-D <sub>A</sub> )		925 (7)
δ(N1-H <sub>2</sub> ), amida II	1600 (143)		ρ(C2-H <sub>2</sub> )	922 (8)	
v(C=C) anel	1585 (14)		γ(C-H) anel ef	860 (40)	
δ(C-H) anel	1516 (163)		δ(C10-O3-D)		818 (21)
δ(C11-N2-H)	1498 (11)		γ(C-H) anel ef	812 (35)	
δ(C9-H <sub>2</sub> )	1487 (69)		δ(C1-N1-D <sub>B</sub> )		786 (33)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef	1481 (10)		γ(C-H) anel ff	780 (15)	
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef, δ(C11-H <sub>2</sub> )	1473 (6)		ρ(N2-H)	737 (53)	
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ff, δ(C11-N2-H)	1453 (4)		ρ(N2-D)		629 (31)
δ(C2-H <sub>2</sub> )	1438 (4)		w(C1=O1)	645 (25)	570 (25)
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C10-O3-H)	1435 (17)		τ(N1-H <sub>2</sub> )	592 (28)	
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(O3-C10-H), w(C11-H <sub>2</sub> )	1409 (5)		ρ(C1=O1), γ(C-H) anel ef	550 (35)	478 (6)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef	1403 (12)		τ(C1-N1)	485 (12)	
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ff	1391 (11)		τ(N2-H)	435 (15)	
v(C1-N1), δ(N1-D <sub>2</sub> )		1366 (268)	τ(O3-H)	375 (139)	
δ(N2-C12-H)	1362 (18)		τ(O3-D)		277 (79)

Abreviaturas: v, alongação; a, assimétrico; s, simétrico; δ, deformação angular no plano; γ, deformação angular fora do plano; w, *wagging*; tw, *twisting*; ρ, *rocking*; τ, torção; ef, em fase; ff, fora de fase.





**Figura 8.3** Espectros teóricos de infravermelho nas regiões de 3800 a 2400  $\text{cm}^{-1}$  e 1900 a 400  $\text{cm}^{-1}$ ; atenolol (linha preta) e atenolol deuterado (linha vermelha).

### 8.3.2. Considerações gerais

Antes de se proceder à análise dos dados fornecidos pelo cálculo teórico procurou-se validar o mesmo. Para tal, foi efectuada a comparação dos valores de frequência obtidos para os modos de vibração dos grupos funcionais, com valores experimentais obtidos para moléculas mais pequenas. Assim, o espectro de infravermelho da acetamida isolada em matriz de gases nobres apresenta as seguintes bandas correspondentes ao grupo amida [149]:  $\nu_a(\text{NH}_2) = 3552 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_s(\text{NH}_2) = 3432 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1726 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta(\text{NH}_2) = 1585 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{CN}) = 1315 \text{ cm}^{-1}$ . As aminas secundárias apresentam uma banda fraca que ocorre entre 3340-3320  $\text{cm}^{-1}$  [150]. Já o grupo hidroxilo, quando livre, apresenta valores compreendidos entre 3650-3600  $\text{cm}^{-1}$  [134, 151]. De acordo com estes estudos, os valores apresentados na Tabela 8.1 para a

amina secundária e o grupo hidroxilo aparecem um pouco sobreestimados relativamente aos valores experimentais, o que é frequentemente observado para esta região do espectro [7, 152].

Se compararmos agora os espectros teóricos dos diferentes confórmeros verifica-se que estes apresentam algumas diferenças, estando as principais assinaladas nas Figuras 8.4 e 8.5, que compreendem a região entre 3700-2700  $\text{cm}^{-1}$  e 1780-560  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Percorrendo o espectro no sentido decrescente de frequências, é de registar as diferenças de  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  e  $I_{\text{cal}}$  nas bandas correspondentes à vibração de alongação de (O3-H), Figura 8.4 *a*). Os confórmeros (R,S)<sub>a</sub> e S<sub>a</sub> apresentam para este grupo espectros idênticos e localizados em frequências mais elevadas. As bandas de (R,S)<sub>b</sub> e S<sub>b</sub> são praticamente coincidentes, mas de menor intensidade e localizadas a frequências mais baixas relativamente aos confórmeros anteriores. Com um valor intermédio de intensidades e ocorrendo a uma frequência mais baixa, aparece a banda do confórmero S<sub>c</sub>.

Como se pode observar na Figura 8.4 *b*), as diferenças entre as bandas do modo de alongação de (N1-H<sub>2</sub>) dos vários confórmeros são muito pequenas. Contudo, o valor de  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  do confórmero (R,S)<sub>b</sub> encontra-se deslocado de cerca de 5  $\text{cm}^{-1}$  para frequências menores relativamente aos restantes confórmeros.

A vibração do grupo amina secundária tem uma intensidade muito fraca, tornando-se necessário ampliar as bandas correspondentes a este modo de vibração. A Figura 8.4 *c*) mostra uma grande diversidade dos valores de  $\bar{\nu}_{\text{max}}$  dos confórmeros. Em termos relativos é de salientar a intensidade elevada da banda de S<sub>c</sub>.

Na região compreendida entre 3044 e 2768  $\text{cm}^{-1}$ , Figura 8.4 *d*), existem dezoito bandas atribuídas à alongação dos grupos C-H. Esta região por sua vez pode ser dividida em duas partes. A primeira, compreendida entre 3044 e 2998  $\text{cm}^{-1}$ , inclui a alongação dos grupos C-H ligados ao anel benzénico, e nesta zona o espectro é comum a todas as conformações. Na segunda, os diferentes confórmeros apresentam uma diversidade de frequências de alongação dos restantes grupos. Nesta região

encontram-se modos de alongação deslocados para frequências mais baixas relativamente aos dos restantes grupos C–H, nomeadamente para  $\nu(\text{C12-H})$  da conformação  $(R,S)_a$ ,  $\nu_s(\text{C11-H}_2)$  e  $\nu(\text{C12-H})$  da conformação  $S_c$ . O deslocamento observado para estas duas conformações, dada a proximidade dos átomos de carbono ao átomo de azoto N2 a que estão ligados, deve ser devida à influência do par de electrões não ligante sobre os grupos C–H.

Para além das bandas relativas aos modos  $\nu_a(\text{N1-H}_2)$  e  $\nu_s(\text{N1-H}_2)$  o espectro da amida apresenta outras três bandas que lhe são características na região de 1800 a 1300  $\text{cm}^{-1}$ , presentes na Figura 8.5: uma primeira banda a  $1757 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao modo  $\nu(\text{C1=O1})$ , com uma contribuição ainda que menor do modo  $\nu(\text{C1-N1})$ ; uma segunda de menor intensidade a  $1600 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ , correspondente essencialmente ao modo  $\delta(\text{N1-H}_2)$  fora do plano combinado com o modo  $\nu(\text{C1-N1})$ ; uma terceira a  $1330 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ , resultante da combinação dos modos  $\nu(\text{C1-N1})$  e  $\delta(\text{N1-H}_A)$ . Por ordem decrescente de número de onda, estas três bandas são normalmente designadas de amida I, amida II e amida III [130, 153].

Relativamente a  $\nu(\text{C1=O1})$  que se apresenta na Figura 8.5 *a*), todos os conformémeros apresentam bandas idênticas, sendo de referir apenas o deslocamento da banda  $(R,S)_b$  de cerca de  $5 \text{ cm}^{-1}$  para valores mais elevados.

Por fim, são apresentadas as regiões do espectro correspondente à deformação dos grupos  $(\text{C10-O3-H})$  e  $(\text{N2-H})$  na Figura 8.5 *d*) *e*) e *f*). Deve-se salientar uma diversidade de bandas dos vários conformémeros, o que significa que as diferenças de estrutura são bastante mais acentuadas na região molecular a que estes grupos pertencem do que na restante parte da molécula.

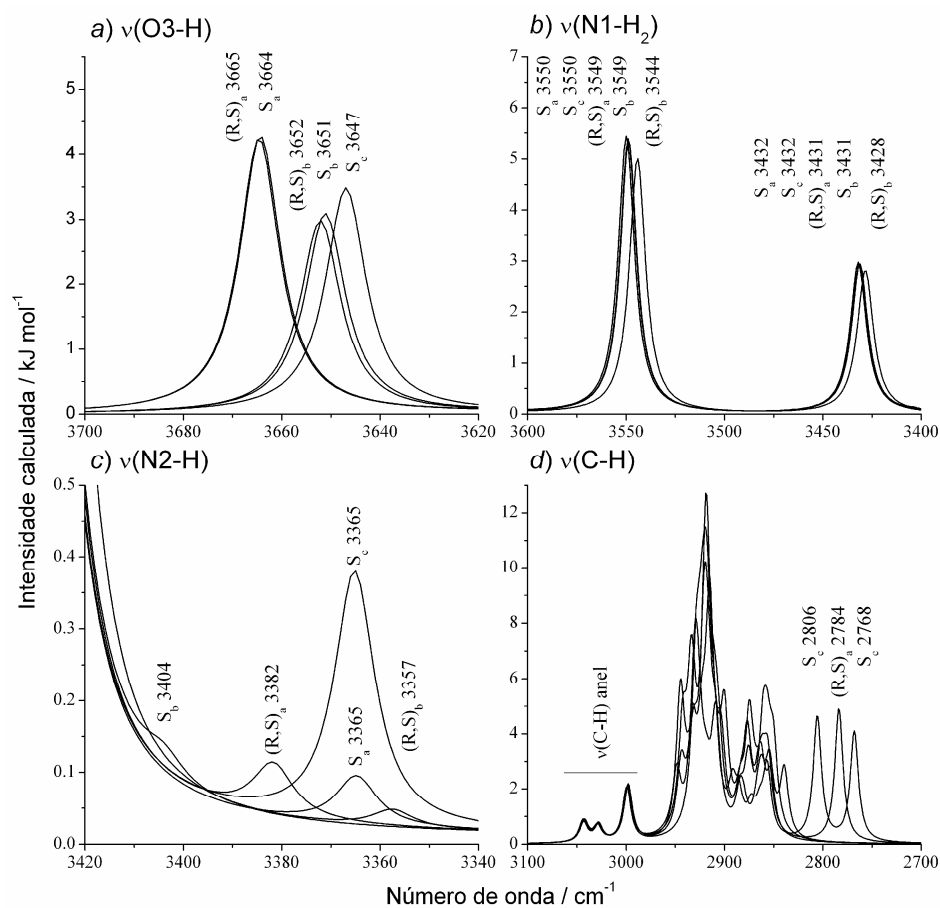


Figura 8.4 Pormenores dos espectros calculados na região de 3700 a 2700  $\text{cm}^{-1}$ .

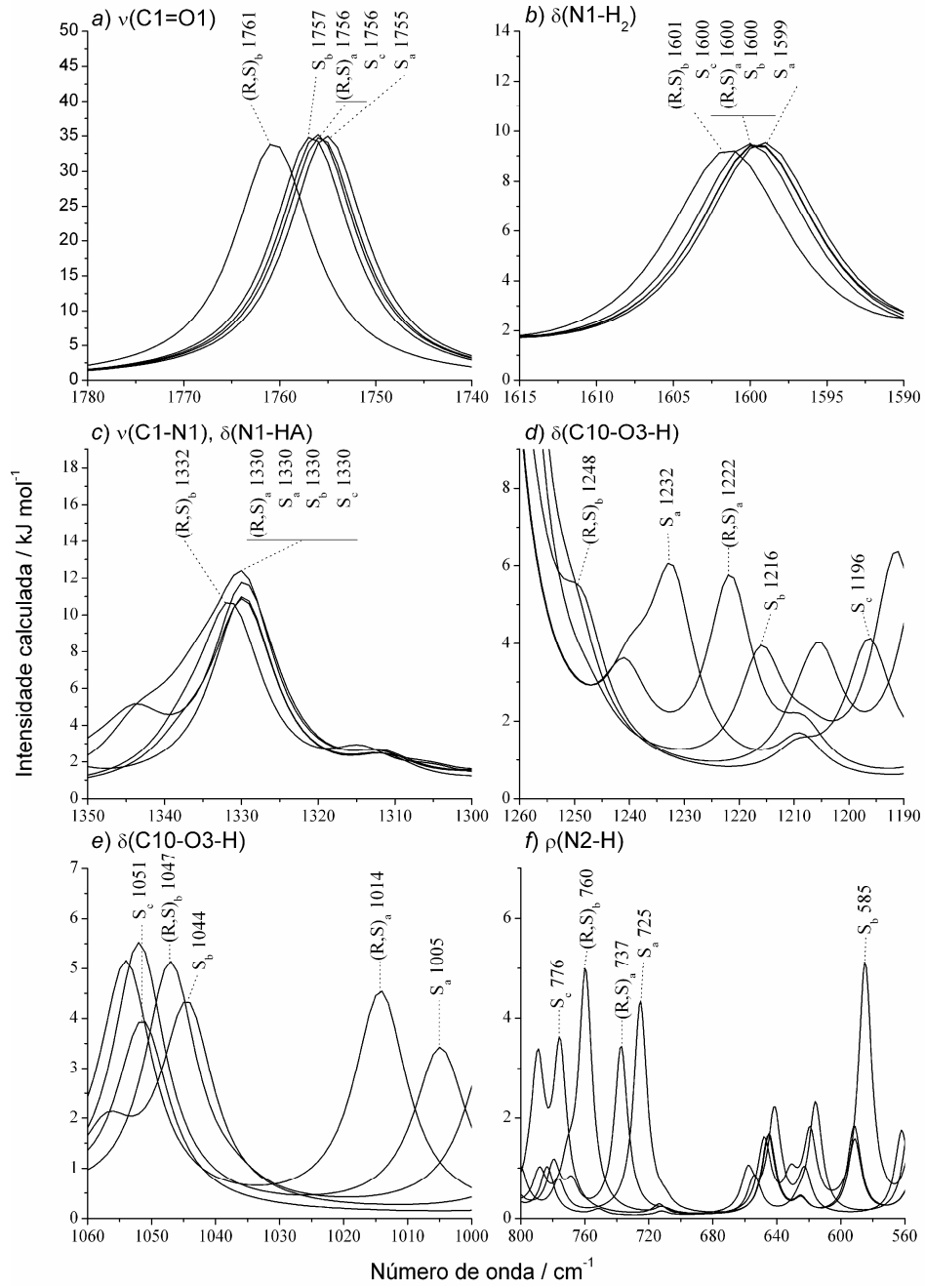
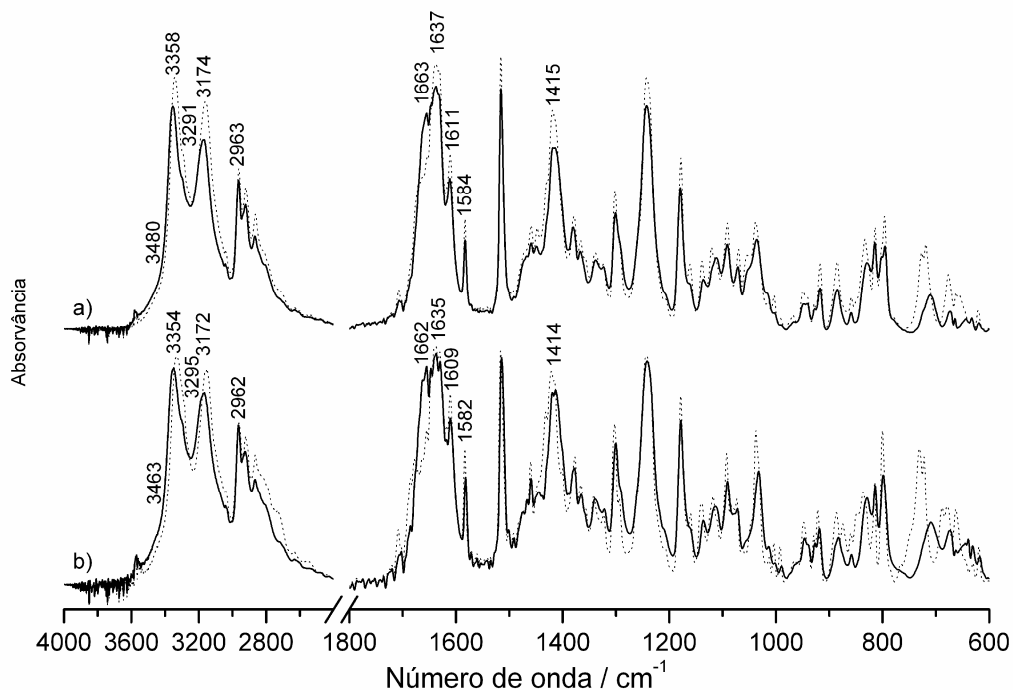


Figura 8.5 Pormenores dos espectros calculados na região de 1780 a 560  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.4. Espectro do atenolol sólido

Para o estudo do sólido foram obtidos espectros da forma racémica e da forma enantiomérica *S*. Na Figura 8.6 apresentam-se os espectros de ambos os compostos à temperatura ambiente e à temperatura de  $-170^{\circ}\text{C}$ . Verifica-se que ambos os compostos apresentam espectros muito semelhantes, e que o abaixamento da temperatura provoca um estreitamento das bandas e uma melhor definição do espectro, tal como seria de esperar.

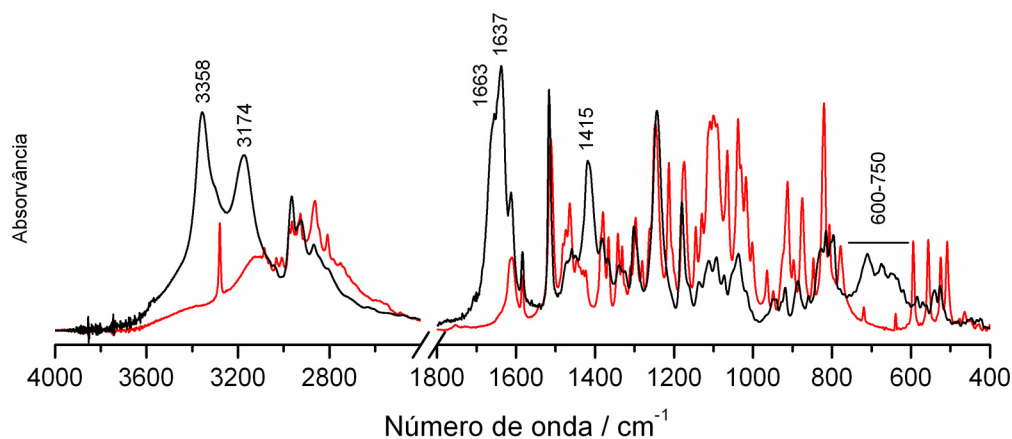


**Figura 8.6** Espectros de infravermelho em pastilha de KBr à temperatura ambiente (linha a preto) e à temperatura de  $-170^{\circ}\text{C}$  (linha pontuada): a) (*R,S*)-atenolol; b) *S*-atenolol. Os número de onda assinalados referem-se ao espectro à temperatura ambiente.

Os espectros de infravermelho da mistura racémica e enantiomérica obtidos à temperatura ambiente foram analisados por ajuste de curvas lorentzianas na região compreendida entre  $3600$  e  $3000\text{ cm}^{-1}$ , obtendo-se quatro bandas a  $3480$ ,  $3358$ ,  $3291$  e  $3174\text{ cm}^{-1}$  para o (*R,S*)-atenolol e outras quatro a  $3463$ ,  $3354$ ,  $3295$  e  $3172\text{ cm}^{-1}$  para o

*S*-atenolol. As bandas a  $3358$ ,  $3354$   $\text{cm}^{-1}$  e  $3174$ ,  $3172$   $\text{cm}^{-1}$  podem ser atribuídas, respectivamente, à vibração antissimétrica e simétrica do grupo ( $\text{N1-H}_2$ ), dado que estes valores são próximos daqueles que são atribuídos a amidas mais pequenas [151].

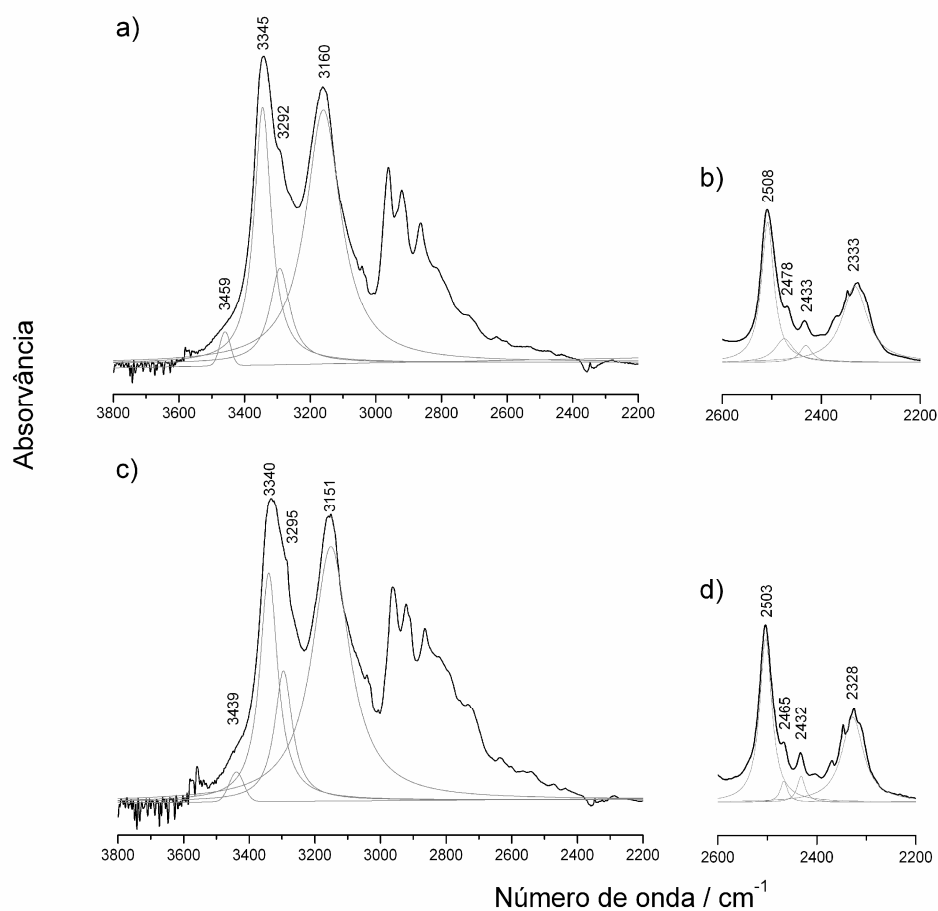
Para melhor confirmar esta atribuição bem como para auxiliar a interpretação do espectro de infravermelho do atenolol recorreu-se ao espectro de infravermelho do betaxolol, outro bloqueador adrenérgico beta apresentado na Tabela 1.1. A comparação, apresentada na Figura 8.7, permite-nos analisar a influência do grupo amida no espectro de infravermelho do atenolol, uma vez que o betaxolol tem os mesmos grupos funcionais do atenolol com exceção do grupo amida. A conclusão acima retirada relativamente à atribuição das bandas de vibração do grupo ( $\text{N1-H}_2$ ) é também suportada pela comparação dos espectros de atenolol e de betaxolol, uma vez que estas duas bandas não estão presentes no espectro do betaxolol.



**Figura 8.7** Espectros de infravermelho em pastilha de KBr à temperatura ambiente de (*R,S*)-atenolol (linha preta) e de betaxolol (linha vermelha).

A Figura 8.8 mostra o efeito da deuteração, do enantiómero e da mistura racémica, no espectro de infravermelho, na região compreendida entre  $3900$  e  $2200$   $\text{cm}^{-1}$ , à temperatura de  $-170^\circ\text{C}$ . A deuteração dos compostos, embora incompleta (aproximadamente 20%) desloca o espectro de  $3480$ - $3172$   $\text{cm}^{-1}$  para  $2508$ - $2327$   $\text{cm}^{-1}$ , mantendo-se o perfil. As bandas mais fortes que ocorrem a  $2508$  e  $2333$   $\text{cm}^{-1}$  para o

(*R,S*)-atenolol, 2503 e 2328  $\text{cm}^{-1}$  para o *S*-atenolol, correspondem aos modos antissimétrico e simétrico do grupo ( $\text{N}_1\text{-D}_2$ ). As restantes bandas devem ser atribuídas a ( $\text{O}_3\text{-D}$ ) a 2478 e 2465  $\text{cm}^{-1}$  e ( $\text{N}_2\text{-D}$ ) a 2433 e 2432  $\text{cm}^{-1}$ . Esta atribuição baseia-se no desvio isotópico relativo do espectro teórico apresentado na Tabela 8.1 e Figura 8.3. O desvio isotópico para o grupo hidroxílico é mais pronunciado do que o observado para os restantes grupos. A sobreposição da banda relativa à elongação do grupo  $\text{CO}_2$  com a banda que ocorre a 2333  $\text{cm}^{-1}$  dá origem a uma banda com perfil algo irregular.



**Figura 8.8** Efeito no espectro de infravermelho da deuteração do atenolol à temperatura de  $-170^\circ\text{C}$ : a) (*R,S*)-atenolol; b) (*R,S*)-atenolol deuterado; c) *S*-atenolol; d) *S*-atenolol deuterado. As curvas obtidas por decomposição do espectro em curvas lorentzianas encontram-se a cinzento.

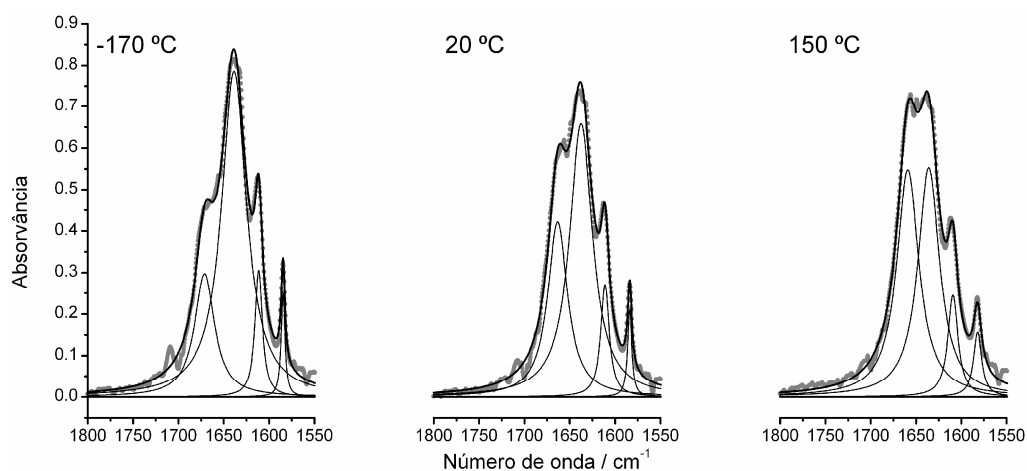


O intervalo de número de onda relativo à elongação da ligação C–H vai desde 3077 a 2700 e está em consonância com o espectro calculado. Nesta região, é comum o aparecimento de sobretons e bandas de combinação de grupos nitrogenados sobrepostos com a elongação dos grupos C–H. Por exemplo, a N-metilacetamida apresenta modos não fundamentais na região compreendida entre 2900-2650  $\text{cm}^{-1}$ , devidos a ressonâncias de Fermi combinadas, com sobretons e bandas de combinação de bandas amida [154].

Uma banda com importância no estudo do atenolol é a correspondente à elongação do grupo carbonilo, dado que é intensa e sensível a aspectos estruturais. O estudo do modo amida I tem sido objecto de bastante atenção, tanto em amidas mais pequenas [155] como em compostos poliméricos [156, 157]. Apesar disto, a interpretação detalhada deste modo vibracional continua a ser objecto de controvérsia [155].

Na Figura 8.9 é efectuada a decomposição do espectro de infravermelho do (*R,S*)-atenolol em curvas lorentzianas na região de 1800-1550  $\text{cm}^{-1}$ , onde se evidencia a presença de quatro bandas componentes, cujos parâmetros característicos se encontram na Tabela 8.2.

Como está previsto pelo espectro teórico na Tabela 8.1 e por comparação dos espectros de infravermelho de atenolol e betaxolol na Figura 8.7, pode-se verificar que as bandas que ocorrem a 1611 e 1584  $\text{cm}^{-1}$  correspondem à elongação C=C do anel benzénico. Já as bandas a 1663 e 1637  $\text{cm}^{-1}$  não se encontram presentes no espectro de infravermelho do betaxolol, dando assim indicação de que estas correspondem ao grupo amida.



**Figura 8.9** Efeito da temperatura no espectro de infravermelho do (*R,S*)-atenolol sólido na região compreendida entre 1800-1550  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tabela 8.2** Parâmetros resultantes da decomposição do espectro do (*R,S*)-atenolol à temperatura de -170, 20 e 150°C na região de 1800–1550  $\text{cm}^{-1}$ .

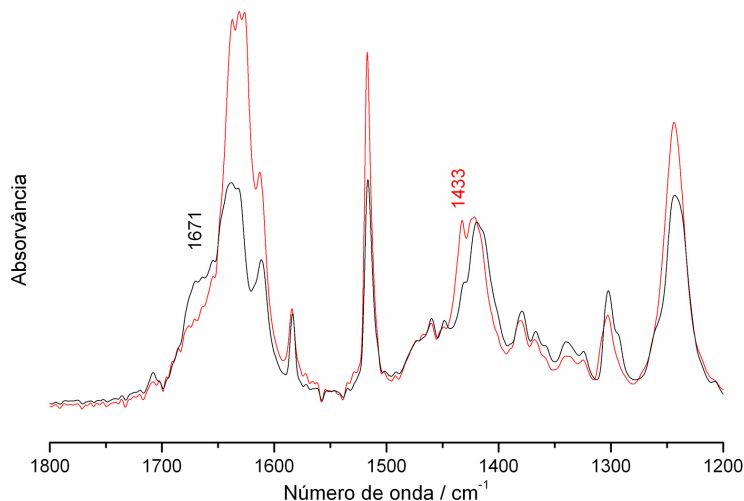
$\bar{\nu}_{\text{max}}$ / $\text{cm}^{-1}$	$\Delta \bar{\nu}_{1/2}$ / $\text{cm}^{-1}$	$h$	A / %
-170°C			
1671	27	0,31	22
1639	32	0,78	67
1612	10	0,31	9
1585	5	0,25	3
20°C			
1663	27	0,43	32
1637	30	0,66	54
1611	12	0,28	9
1584	6	0,21	3
150°C			
1659	28	0,56	44
1636	28	0,55	43
1608	14	0,25	10
1582	8	0,16	4

Abreviaturas:  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ , número de onda de absorvância máxima;  $\Delta \bar{\nu}_{1/2}$ , largura da banda a meia altura;  $h$ , altura máxima da banda; A, intensidade relativa (percentagem de área relativa entre as bandas na região respectiva).

Tem sido observado que o estabelecimento de uma ligação de hidrogénio origina um deslocamento para número de onda mais baixo do modo de alongação do grupo (C=O) e um deslocamento para número de onda mais alto do modo de deformação do grupo (NH<sub>2</sub>) [155]. No caso da amida primária estes deslocamentos traduzem-se numa sobreposição destas bandas [151]. Com base no espectro teórico, a banda mais intensa a 1637 cm<sup>-1</sup> será atribuída ao modo  $\nu(\text{C1=O1})$ , também denominado de amida I, e a banda menos intensa a 1663 cm<sup>-1</sup> ao modo  $\delta(\text{N1-H}_2)$ , também denominado de amida II. Aparentemente, este é o caso do sistema em estudo, sendo, no entanto, necessária uma análise mais detalhada dos dados.

A posição da banda  $\delta(\text{N1-H}_2)$  é confirmada por deuteração. A Figura 8.10 mostra o espectro de infravermelho do (*R,S*)-atenolol e do (*R,S*)-atenolol deuturado à temperatura de -170°C normalizados pela intensidade da banda relativa à alongação de grupos C-H que ocorre a 2965 cm<sup>-1</sup>. Verifica-se que a deuteração induz uma quebra de intensidade no intervalo compreendido entre 1681 e 1651 cm<sup>-1</sup>, e o aparecimento de uma banda a 1433 cm<sup>-1</sup> parcialmente sobreposta com a banda de 1417 cm<sup>-1</sup>. Este comportamento está previsto a nível teórico com o desaparecimento da banda da amida II que ocorre a 1600 cm<sup>-1</sup> e o surgimento da banda a 1366 cm<sup>-1</sup> relativa ao modo  $\nu(\text{C1-N1})$ ,  $\delta(\text{N1-D}_2)$ . O comportamento da amida II com a temperatura é típico deste modo, isto é, a banda desloca-se 12 cm<sup>-1</sup> para número de onda mais alto por abaixamento da temperatura sem no entanto ficar nem mais estreita, nem mais alta. A análise da Tabela 8.2 indica que o incremento da temperatura provoca o aumento da intensidade da banda de frequência mais alta ao mesmo tempo que o abaixamento da intensidade da banda de frequência mais baixa. A proporção entre a intensidade das duas bandas é 1:3 à temperatura de -170°C e passa para 1:1 quando a temperatura atinge 150°C. Isto conduz a várias interpretações possíveis sob o ponto de vista molecular. Por um lado, os dados de difracção de raios-X levantam a participação do grupo carbonilo numa ligação de hidrogénio bifurcada, N1-H<sub>A</sub>...O1 e N1-H<sub>B</sub>...O1, cuja principal diferença reside no ângulo da ligação, 174° e 158°, respectivamente (valor médio para a mistura racémica e enantiómero). Estas duas ligações de

hidrogénio seriam responsáveis por duas bandas para o grupo carbonilo, cuja diferença entre elas seria esbatida por abaixamento da temperatura, privilegiando-se a banda a  $1637\text{ cm}^{-1}$ . Por outro lado, os diferentes confórmeros presentes poderiam dar origem a duas bandas distintas, e o abaixamento da temperatura favorecer a conformação de energia mais baixa.



**Figura 8.10** Espectro de infravermelho do (*R,S*)-atenolol (linha preta) e (*R,S*)-atenolol deuterado (linha vermelha), à temperatura de  $-170^{\circ}\text{C}$ .

Na comparação do espectro do atenolol com o do betaxolol na Figura 8.7 evidenciaram-se ainda duas bandas relativas ao grupo amida. A banda localizada a  $1415\text{ cm}^{-1}$  é atribuível ao modo amida III,  $\nu(\text{C1-N1})$ ,  $\delta(\text{N1-H}_A)$ , enquanto que a região entre  $750$  e  $600\text{ cm}^{-1}$  corresponde à vibração fora do plano do grupo ( $\text{N1-H}_2$ ) [151].

Vários autores propuseram uma expressão que relaciona o deslocamento da localização do máximo de absorção dos modos de alongação dos grupos dadores O–H e N–H envolvidos em ligações de hidrogénio, com a entalpia da ligação [134, 136]. Os valores calculados apresentam-se na Tabela 8.3. Para o cálculo do deslocamento, foram considerados a média dos números de onda dos cinco confórmeros para valores de referência e os números de onda médios para os espectros de infravermelho sólido do (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol à temperatura de  $20^{\circ}\text{C}$ . Para o cálculo da entalpia de

ligação de hidrogénio estabelecida pelo grupo amida, foi considerada a elongação simétrica do grupo.

**Tabela 8.3** Valores de entalpia da ligação de hidrogénio obtidos a partir da frequência.

Ligação de hidrogénio	Modo vibracional	$\nu_{\max}$ do grupo livre <sup>a</sup> / $\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\max}$ sólido <sup>b</sup> / $\text{cm}^{-1}$	$\Delta \bar{\nu}$ / $\text{cm}^{-1}$	$-\Delta H$ / $\text{kJmol}^{-1}$	
O3-H...N2	$\nu(\text{O3-H})$	3656	3472	184	17 <sup>c</sup>	15 <sup>d</sup>
N1-H...O3	$\nu_s(\text{N1-H}_2)$	3431	3173	258	20 <sup>c</sup>	20 <sup>d</sup>
N2-H...O4	$\nu(\text{N2-H})$	3375	3293	82	9 <sup>c</sup>	8 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Valor médio para os confórmeros (R,S)<sub>a</sub>, (R,S)<sub>b</sub>, S<sub>a</sub>, S<sub>b</sub> e S<sub>c</sub>.

<sup>b</sup> Valor médio para os (R,S)-atenolol e S-atenolol à temperatura ambiente.

<sup>c</sup> Equação de Iogansen,  $(\Delta H)^2 = 1,92[(\Delta\nu)-40]$  [134].

<sup>d</sup> Equação de Stolov,  $\Delta H = -(75,24\Delta\nu)/(720+\Delta\nu)$  [136].

Os valores de energia obtidos pelas duas equações são concordantes, verificando-se a seguinte sequência em termos de energia de ligação de hidrogénio no atenolol sólido: N1-H...O3 > O3-H...N2 > N2-H...O4.

## 8.5. Conclusões extraídas dos dados de espectroscopia de infravermelho

Os espectros de infravermelho calculados a partir dos dados de difração de raios-X dão informação valiosa acerca da presença de diversos confórmeros no estado sólido do (R,S)-atenolol e S-atenolol. Todos os confórmeros apresentam uma estrutura comum desde o grupo amida até ao C9, e diferenças estruturais desde este carbono até à parte terminal da molécula. Estas semelhanças e diferenças reflectem-se nos espectros de infravermelho calculado.

Foram identificadas as bandas no espectro de infravermelho sólido correspondentes aos grupos funcionais, evidenciado-se o papel desempenhado pelas

ligações de hidrogénio. A elongação do grupo carbonilo deu informação acerca da ligação de hidrogénio intermolecular do grupo amida com as suas moléculas vizinhas. A elongação do grupo C=O origina, no (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol, duas bandas sobrepostas que se interconvertem por efeito de variação de temperatura.

## ***Considerações Finais***

Alguns aspectos do plano de investigação que foi seguido na elaboração desta tese e os resultados nela alcançados merecem, em nossa opinião, ser sublinhados pelo avanço que dão ao conhecimento do sistema em estudo e à ciência em geral. O plano de investigação que foi seguido reveste-se de interesse teórico e prático e tem actualidade. A proposta tem por objectivo o estudo da estrutura de um composto representativo de um grupo de fármacos largamente utilizados na terapêutica. Dada a semelhança da estrutura dos bloqueadores adrenérgicos beta, muitos dos aspectos manifestados pelo atenolol podem ser estendidos aos demais compostos deste grupo e são, ao mesmo tempo, contribuições para o avanço dos conhecimentos da química do estado sólido.

A difracção de raios-X do atenolol cristalino é, sem dúvida, abertura de caminho para a interpretação de um grande número de propriedades deste composto que de

outro modo continuariam por esclarecer. Um facto digno de menção revelado pela análise de raios-X foi a existência de vários confórmeros na mesma célula unitária, quer na forma racémica, quer na enantiomérica. Esta particularidade é uma consequência da flexibilidade da molécula que torna possível partes da cadeia molecular adquirirem diferentes conformações. É de admitir que o isomorfismo conformacional seja um fenómeno frequente em moléculas deste tipo. Além da diversidade de conformações, a estrutura da maior parte dos confórmeros apresenta ainda uma certa indeterminação na posição dos átomos da parte terminal das respectivas moléculas, o que contribui para aumentar o número de formas estruturais que podem ser reveladas por diferentes métodos de análise, como, por exemplo, DSC.

A estrutura molecular do sólido após ter sido otimizada a nível de teoria HF/6-31G\* foi usada como referência. Assim, a comparação desta estrutura com a do sólido permite tirar ilações sobre o efeito das forças intermoleculares. A alteração estrutural mais drástica, quando a molécula deixa de estar sujeita a forças intermoleculares, como acontece no sólido, e passa a ficar isolada, é a rotação do grupo amida, que adquire uma configuração que lhe permite estabelecer uma ligação intramolecular N–H $\cdots$  $\pi$ .

Um outro método a que se recorreu para investigação de estrutura do atenolol foi a espectrofotometria de infravermelho. Não se tendo conseguido uma solução em solvente inerte com concentração suficiente para obter o espectro da molécula isolada, recorreu-se, então, ao espectro calculado a partir da estrutura otimizada. Este espectro foi usado como referência assim como na identificação das bandas de vibração. A comparação do espectro do atenolol, atenolol deuterado, e respectivos espectros calculados, permitiu identificar as ligações de hidrogénio intermoleculares. A partir do desvio de frequência dos grupos envolvidos em ligações de hidrogénio foi possível fazer uma estimativa da entalpia correspondente.

A fusão pode fornecer elementos sobre a natureza da estrutura de um sólido na sua transformação no estado líquido. Na verdade, o ponto de fusão foi, desde sempre,



um dado de identificação de compostos e do seu grau de pureza. Como as formas estruturais dos compostos sólidos têm presentemente grande importância pela sua influência na formulação, estabilidade térmica e temporal e biodisponibilidade, todas as informações relativas à estrutura são de maior relevância. A técnica de DSC foi um dos métodos utilizados com vista à determinação das diferentes formas estruturais do atenolol. Por via de regra, as curvas de fusão do atenolol desdobram-se em duas curvas individuais que se podem agrupar em três formas estruturais, as quais poderiam ser identificadas como polimorfos se a identificação fosse feita com base na temperatura de fusão. Todavia, a identificação de um polimorfo com base unicamente do ponto de fusão tem riscos pelo facto da curva de fusão de uma substância depender de vários factores. Um deles é a imperfeição cristalina que origina naturalmente curvas que reflectem a sua heterogeneidade estrutural, ou que são consequência do aumento do grau de cristalinidade ocorrer em simultaneidade com a fusão. Uma outra causa de complexidade das curvas de fusão e que tem sido descrita por vários autores é a cristalização do líquido resultante duma primeira fusão e à qual se segue a fusão de forma cristalina acabada de formar. No caso do atenolol não foram observados por difracção de raios-X formas polimórficas no sólido à temperatura ambiente, mas antes isomorfismo conformacional. É bem patente a existência de curvas de fusão que não podem ser atribuídas a uma única forma estrutural. A análise por termomicroscopia exclui a ocorrência de processos de cristalização no decurso de fusão. Da reunião destes dados somos levados a concluir que o perfil das curvas de fusão seja resultante das diferentes formas conformacionais observadas e da flexibilidade da parte terminal da cadeia molecular do atenolol. Embora apresentem um comportamento idêntico aos polimorfos conformacionais, o isomorfismo conformacional, na medida em que constitui uma única fase sólida, não cabe na designação de polimorfismo.

Por último, parece-nos de ser de salientar o estudo realizado das condições em que podem ser efectuadas determinações de DSC. Provada que foi a instabilidade do atenolol em fase líquida, o método de DSC pode não dar resultados satisfatórios, pelo efeito que a degradação inevitavelmente tem sobre as curvas de fusão. Servindo-nos

da espectroscopia de infravermelho e da cromatografia líquida - espectrometria de massa sequencial, foi possível determinar a velocidade de decomposição do composto a temperatura próximas do ponto de fusão, de forma a utilizar uma velocidade de varrimento que não originasse decomposição apreciável do composto. A associação da cromatografia líquida à espectrometria de massa sequencial permitiu ainda a identificar o principal produto de degradação e o grupo amida como o centro sensível ao efeito da temperatura.

## ***Bibliografia***

- [1] Goodman, L. S. e Gilman, A., *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11 ed, Ed. L.L. Brunton, J.S. Lazo, and K.L. Parker. 2006 New York: McGraw Hill.
- [2] Dahlof, C., Dimenas, E., Kendall, M., e Wiklund, I., *Quality-of-Life in Cardiovascular-Diseases - Emphasis on Beta-Blocker Treatment*. *Circulation*, 84 (1991) 108-118.
- [3] Baker, J. G., *The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta 1, beta 2 and beta 3 adrenoceptors*. *Br. J. Pharmacol.*, 144 (2005) 317-322.
- [4] Zheng, M., Zhu, W. Z., Han, Q. D., e Xiao, R. P., *Emerging concepts and therapeutic implications of beta-adrenergic receptor subtype signaling*. *Pharmacol. Ther.*, 108 (2005) 257-268.

- [5] Lopez-Sendon, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A. R., Dargie, H., Tendera, M., Waagstein, F., Kjekshus, J., Lechat, P., e Torp-Pedersen, C., *Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers*. *Revista Española De Cardiologia*, 58 (2005) 65-90.
- [6] Emilien, G. e Maloteaux, J. M., *Current therapeutic uses and potential of beta-adrenoceptor agonists and antagonists*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 53 (1998) 389-404.
- [7] Canotilho, J., Esteves de Castro, R. A., Teixeira, M. H. S. F., P. Leitão, M. L., e Redinha, J. S., *Infrared study of the acidic and basic forms of betaxolol*. *Spectrochim. Acta, Part A*, 64 (2006) 279-286.
- [8] Castro, R. A. E. d., Canotilho, J., Barbosa, R. M., e Redinha, J. S., *Infrared spectroscopy of racemic and enantiomeric forms of atenolol*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, em impressão. Artigo aceite em 5/10/2006.
- [9] Castro, R. A. E. d., Canotilho, J., Barbosa, R. M., Silva, M. R., Beja, A. M., Paixão, J. A., e Redinha, J. S., *Conformational isomorphism of organic crystals. Racemic and homochiral atenolol*. *Cryst. Growth Des.*, em impressão. Artigo aceite em 15/12/2006.
- [10] Castro, R. A. E. d., Canotilho, J., Barbosa, R. M., Gonsalves, M. A. R., Gonsalves, A. M. d. A. R., e Redinha, J. S., *Stability of Atenolol in Differential Scanning Calorimetry Analysis*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* Artigo submetido.
- [11] RxList The internet drug index, disponível em <http://www.rxlist.com/cgi/generic/atenolol.htm>, última consulta: 29/11/2006.

- [12] Sigma-Aldrich, disponível em <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/SIGMA/A7655>, última consulta: 29/11/2006.
- [13] Jimenez-Kairuz, A. F., Llabot, J. M., Allemandi, D. A., e Manzo, R. H., *Swellable drug-polyelectrolyte matrices (SDPM). Characterization and delivery properties*. Int. J. Pharm., 288 (2005) 87-99.
- [14] McFarland, J. W., Avdeef, A., Berger, C. M., e Raevsky, O. A., *Estimating the water solubilities of crystalline compounds from their chemical structures alone*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 41 (2001) 1355-1359.
- [15] Serjeant, E. P. e Dempsey, B., *Ionization constants of organic acids in solution*. IUPAC Chemical Data Series. Vol. 23. 1979, Oxford: Pergamon Press.
- [16] Caplar, V., Mikotic-Mihun, Z., Hofman, H., Kufinec, J., Kajfez, F., Nagl, A., e Blazevic, N., *Atenolol*, in *Analytical profiles of drug substances and excipients*, Vol. 13, K. Florey, Editor. 1984, Academic Press: New York, p. 1-25.
- [17] Choi, Y. W. e Rogers, J. A., *The liposome as a model membrane in correlations of partitioning with  $\alpha$ -adrenoceptor agonist activities*. Pharm. Res., 7 (1990) 508-512.
- [18] Kramer, S. D., Gautier, J. C., e Saudemon, P., *Considerations on the potentiometric log P determination*. Pharm. Res., 15 (1998) 1310-1313.
- [19] Martinez, V., Maguregui, M. I., Jimenez, R. M., e Alonso, R. M., *Determination of the  $pK_a$  values of  $\beta$ -blockers by automated potentiometric titrations*. J. Pharm. Biomed. Anal., 23 (2000) 459-468.

- [20] Barrett, A. M., Hull, R., LeCount, D. J., Squire, C. J., e Carter, J., *Alkanolamine derivatives, GB1285038*, in *The Patent Office London*. 1970, Imperial Chemical House Limited: England.
- [21] Bose, D. S. e Narsaiah, A. V., *An efficient asymmetric synthesis of (S)-atenolol: using hydrolytic kinetic resolution*. *Bioorg. Med. Chem.*, 13 (2005) 627-630.
- [22] McCoy, R. A., Clifton, G. D., Clementi, W. A., Smith, M. D., Garvey, T. Q., Wermeling, D. P., e Schwartz, S. E., *Pharmacodynamics of Racemic and S(-)-Atenolol in Humans*. *Journal of Clinical Pharmacology*, 34 (1994) 816-822.
- [23] Li, Z. J., Zell, M. T., Munson, E. J., e Grant, D. J. W., *Characterization of racemic species of chiral drugs using thermal analysis, thermodynamic calculation, and structural studies*. *J. Pharm. Sci.*, 88 (1999) 337-346.
- [24] Moneghini, M., Carcano, A., Zingone, G., e Perissutti, B., *Studies in dissolution enhancement of atenolol, Part I*. *Int. J. Pharm.*, 175 (1998) 177-183.
- [25] Burger, A., Rollinger, J. M., e Lindner, W., *Fundamentals and predictions of resolution of enantiomer mixtures by crystallization in the example of phase diagrams of atenolol and atenolol hydrochloride salt*. *Pharmazie*, 54 (1999) 47-51.
- [26] Koundourellis, J. E., Malliou, E. T., Sullivan, R. A. L., e Chapman, B., *X-ray powder diffraction data for 12 drugs in current use*. *J. Chem. Eng. Data*, 45 (2000) 1001-1006.
- [27] Abou-Sekkina, M. M., El-Reis, M. A., Aly, F. A., e Wassel, A. A.,  *$\gamma$ -promotion of thermal stability and radiolysis mechanism of atenolol  $\beta$ -blocker*. *Thermochim. Acta*, 383 (2002) 37-44.

- [28] Kulkarni, V. M. e Coutinho, E. C., *Conformational analysis of atenolol and metoprolol by <sup>1</sup>H NMR*. Ind. J. Chem., 30B (1991) 52-56.
- [29] de A. Silva, E. M., de A. Melo, D. M., de Moura, M. d. F. V., e de Farias, R. F., *An investigation about the solid state thermal degradation of acetylsalicylic acid: polymer formation*. Thermochim. Acta, 414 (2004) 101-104.
- [30] Giordano, F., Rossi, A., Pasquali, I., Bettini, R., Frigo, E., Gazzaniga, A., Sangalli, M. E., Mileo, V., e Catinella, S., *Thermal degradation and melting point determination of diclofenac*. J. Therm. Anal. Calorim., 73 (2003) 509-518.
- [31] Tudja, P., Khan, M. Z. I., Mestrovic, E., Horvat, M., e Golja, P., *Thermal behaviour of diclofenac sodium: Decomposition and melting characteristics*. Chem. Pharm. Bull., 49 (2001) 1245-1250.
- [32] The Merck Index versão 13.4, Atenolol Monograph number 863, disponível em <http://themerckindex.cambridgesoft.com/TheMerckIndex/>, última consulta: 29/11/2006.
- [33] *United States Pharmacopeia*. 29 ed. 2006: USP, p. 211.
- [34] Marini, A., Berbenni, V., Pegoretti, M., Bruni, G., Cofrancesco, P., Sinistri, C., e Villa, M., *Drug-excipient compatibility studies by physico-chemical techniques - The case of atenolol*. J. Therm. Anal. Cal., 73 (2003) 547-561.
- [35] Pyramides, G., Robinson, J. W., e Zito, S. W., *The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets*. J. Pharm. Biomed. Anal., 13 (1995) 103-110.
- [36] McCrone, W. C., *Physics and chemistry of the organic solid state*, Ed. D. Fox, M.M. Labes, and A. Weissberger. Vol. I. 1963, New York: Interscience.

- [37] McCrone, W. C., *Physics and chemistry of the organic solid state*, Ed. D. Fox, M.M. Labes, and A. Weissberger. Vol. II. 1965, New York: Interscience.
- [38] Dunitz, J. D., *Phase-Changes and Chemical-Reactions in Molecular-Crystals*. Acta Crystallographica Section B-Structural Science, 51 (1995) 619-631.
- [39] Buerger, M. J., *Phase Transformations in Solids*, Ed. R. Smoluchowski, J.E. Mayer, and W.A. Weyl. 1951, New York: John Wiley.
- [40] Hilfiker, R., *Polymorphism In the Pharmaceutical Industry*. 2006, Weinheim: John Wiley and Sons Inc.
- [41] Sorai, M., *Comprehensive Handbook of Calorimetry and Thermal Analysis*. 2004, Chichester: John Wiley and Sons Inc.
- [42] Hannay, N. B., *Volume 5 Changes of state*. Treatise on solid state chemistry. 1975, London: Plenum Press.
- [43] Mata, P., Lobo, A. M., Marshall, C., e Johnson, A. P., *The Cip Sequence Rules - Analysis and Proposal for a Revision*. Tetrahedron-Asymmetry, 4 (1993) 657-668.
- [44] IUPAC, *Commission on nomenclature of organic chemistry*, Ed. J. Rigardy and S.P.K. Lesney. 1979, London: Pergamon Press, p. 473-490.
- [45] IUPAC-IUB\_Comm.\_on\_Biochem.\_Nomenclature, *IUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry*. J. Org. Chem., 35 (1970) 2849 - 2867.
- [46] Jacques, J., Collet, A., e Wilen, S., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. 1994, New York: John Wiley and Sons.



- [47] Mitchell, A. G., *Racemic Drugs: Racemic Mixture, Racemic Compound, or Pseudoracemate*. J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 1 (1998) 8-12.
- [48] Dickerson, R. E., *Molecular Thermodynamics*. 1969, New York: W. A. Benjamin.
- [49] Leitão, M. L. P., Eusebio, M. E., Maria, T. M. R., e Redinha, J. S., *(Solid plus liquid) phase diagram for trans-1,2-cyclohexanediol enantiomer mixtures*. J. Chem. Thermodyn., 34 (2002) 557-568.
- [50] Damle, S. V., Patil, P. N., e Salunkhe, M. M., *Biotransformations with Rhizopus arrhizus and Geotrichum candidum for the preparation of (S)-atenolol and (S)-propranolol*. Bioorg. Med. Chem., 8 (2000) 2067-2070.
- [51] Stinson, S. C., *Fine chemicals fair - AtCPhI, firms large and small add new technologies and classes of intermediates to their offerings*. Chem. Eng. News, 78 (2000) 35-44.
- [52] Collins, A. N., Sheldrake, G., e Crosby, J., *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*. 1992, Chichester: John Wiley & Sons.
- [53] Mitscherlich, E., *Sur la relation qui existe entre la forme cristalline et les proportions chimiques. II<sup>me</sup> Mémoire sur les arsenites et les phosphates*. Ann. Chim. Phys., (1822) 350-419.
- [54] Mullin, J. W., *Crystallization*. 4 ed. 2001, Oxford: Butterworth-Heinemann.
- [55] Kolthoff, I. M., Sandell, E. B., Meehan, E. J., e Bruckenstein, S., *Quantitative Chemical Analysis*. 4th ed. 1969, London: Macmillan.

- [56] Buckton, G. e Darcy, P., *Assessment of disorder in crystalline powders - a review of analytical techniques and their application*. Int. J. Pharm., 179 (1999) 141-158.
- [57] Kishishita, A., Kishimoto, S., e Nagashima, N., *Characterization of organic crystal products*. J. Cryst. Growth, 167 (1996) 729-733.
- [58] Wunderlich, B., Möller, M., Grebowicz, J., e Baur, H., *Conformational motion and disorder in low and high molecular mass crystals*. Vol. 87. 1988, Berlin: Springer-Verlag.
- [59] Bernstein, J., *Polymorphism in Molecular Crystals*. 2002, Oxford: Clarendon Press.
- [60] Buerger, A., *Topics in pharmaceutical science*, Ed. D.D. Breiner and P. Speiser. 1983, Lausanne: Elsevier.
- [61] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism, Draft Guidance, 2004.
- [62] Guidance for industry, Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, International Conference on Harmonisation (ICH), 2000.
- [63] Byrn, S. R., Pfeiffer, R. R., e Stowell, J. G., *Solid-state chemistry of drugs*. 2nd ed. 1999, West Lafayette: SSCI.
- [64] Yu, L., Reutzel-Edens, S. M., e Mitchell, C. A., *Crystallization and polymorphism of conformationally flexible molecules: Problems, patterns, and strategies*. Org. Process Res. Dev., 4 (2000) 396-402.

- [65] Vippagunta, S. R., Brittain, H. G., e Grant, D. J. W., *Crystalline solids*. Adv. Drug Delivery Rev., 48 (2001) 3-26.
- [66] Bernstein, J., *Organic crystal chemistry*, in *Polymorphism and the investigation of structure-property relations in organic solids*, Vol. J.B. Garbarczyk and D.W. Jones, Editors. 1993, International Union of Crystallography Book Series, Oxford University Press: Oxford, p. 6-26.
- [67] Bernstein, J., *Crystal-Growth, Polymorphism and Structure-Property Relationships in Organic-Crystals*. Journal of Physics D-Applied Physics, 26 (1993) B66-B76.
- [68] Bar, I. e Bernstein, J., *Conformational Polymorphism .5. Crystal Energetics of an Isomorphic System Including Disorder*. J. Phys. Chem., 88 (1984) 243-248.
- [69] Corradin, P., *X-Ray Studies of Conformation - Observation of Different Geometries of Same Molecule*. Chimica & L Industria, 55 (1973) 122-129.
- [70] Bernstein, J., *Conformational Polymorphism*, in *Organic solid state chemistry*, Vol. 32, G.R. Desiraju, Editor. 1987, Elsevier: Amsterdam.
- [71] Aguiar, A. J. e Zelmer, J. E., *Dissolution Behavior of Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate and Mefenamic Acid*. J. Pharm. Sci., 58 (1969) 983-987.
- [72] Aguiar, A. J., Krc, J., Kinkel, A. W., e Samyn, J. C., *Effect of Polymorphism on Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitate*. J. Pharm. Sci., 56 (1967) 847-853.
- [73] Brittain, H. G., *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Vol. 95, H.G. Brittain, Editor. 1999, Marcel Dekker: New York.

- [74] Yu, L., *Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization*. Adv. Drug Delivery Rev., 48 (2001) 27-42.
- [75] Bugay, D. E., *Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques*. Adv. Drug Delivery Rev., 48 (2001) 43-65.
- [76] Stephenson, G. A., Forbes, R. A., e Reutzel-Edens, S. M., *Characterization of the solid state: quantitative issues*. Adv. Drug Delivery Rev., 48 (2001) 67-90.
- [77] Morris, K. R., Griesser, U. J., Eckhardt, C. J., e Stowell, J. G., *Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes*. Adv. Drug Delivery Rev., 48 (2001) 91-114.
- [78] Byrn, S. R., Xu, W., e Newman, A. W., *Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications*. Adv. Drug Delivery Rev., 48 (2001) 115-136.
- [79] Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J. A., e Zaworotko, M. J., *Pharmaceutical co-crystal*. J. Pharm. Sci., 95 (2006) 499-516.
- [80] Day, G. M., Trask, A. V., Motherwell, W. D. S., e Jones, W., *Investigating the latent polymorphism of maleic acid*. Chemical Communications, (2006) 54-56.
- [81] Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Oliveira, M., Peterson, M. L., e Zaworotko, M. J., *The predictably elusive form II of aspirin*. J. Am. Chem. Soc., 127 (2005) 16802-16803.
- [82] Cohen, K. d. O., Luccas, V., e Jackix, M. d. N. H., *Revisão: Temperagem ou Pré-Cristalização do Chocolate*. Braz. J. Food Technol., 7 (2004) 23-30.

- [83] Lincke, G., *A review of thirty years of research on quinacridones. X-ray crystallography and crystal engineering*. *Dyes Pigm.*, 44 (2000) 101-122.
- [84] August, O., *Glaxo loses fight to protect Zantac from copycat drug; Glaxo Wellcome*. *The Times*, (8 Julho 1996).
- [85] Singhal, D. e Curatolo, W., *Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective*. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 56 (2004) 335-347.
- [86] Miller, S. P. F., Raw, A. S., e Yu, L. X., *Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Regulatory Applications*, in *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Vol. R. Hilfiker, Editor. 2006, Wiley-VCH: Weinheim.
- [87] Shargel, L., Wu-Pong, S., e Yu, A. B. C., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 5 ed. 2005, New York: McGraw-Hill.
- [88] Dunitz, J. D. e Bernstein, J., *Disappearing Polymorphs*. *Acc. Chem. Res.*, 28 (1995) 193-200.
- [89] Tuladhar, M. D., Carless, J. E., e Summers, M. P., *Thermal-Behavior and Dissolution Properties of Phenylbutazone Polymorphs*. *J. Pharm. Pharmacol.*, 35 (1983) 208-214.
- [90] DiMartino, P., GuyotHermann, A. M., Conflant, P., Drache, M., e Guyot, J. C., *A new pure paracetamol for direct compression: The orthorhombic form*. *Int. J. Pharm.*, 128 (1996) 1-8.
- [91] Ragnarsson, G. e Sjogren, J., *Compressibility and Tablet Properties of 2 Polymorphs of Metoprolol Tartrate*. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 21 (1984) 321-330.

- [92] Busignies, V., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Besnard, M., e Couarraze, G., *Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility*. Eur. J. Pharm. Biopharm., 58 (2004) 569-576.
- [93] Busignies, V., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Hersen, C., Keller, G., e Couarraze, G., *Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II. Compacts mechanical properties*. Eur. J. Pharm. Biopharm., 58 (2004) 577-586.
- [94] Sabbah, R., Xu-wu, A., Chickos, J. S., Leitão, M. L. P., Roux, M. V., e Torres, L. A., *Reference materials for calorimetry and differential thermal analysis*. Thermochim. Acta, 331 (1999) 93-204.
- [95] *Pyris Thermal Analysis System versão 3.51*. 1998, The Perkin-Elmer Corporation.
- [96] *EZ OMNIC versão 6.1a*. 2002, Thermo Nicolet Corporation.
- [97] *Xcalibur versão 1.2*. 2000, Finnigan Corporation.
- [98] *Linksys versão 2.35*. 2000, Linkam Scientific Instruments Ltd.
- [99] *RTVMS (Real Time Video and Measurement System)*. 2000, Linkam Scientific Instruments Ltd.
- [100] Khimeche, K., Boumrah, Y., Benziane, M., e Dahmani, A., *Solid-liquid equilibria and purity determination for binary n-alkane plus naphthalene systems*. Thermochim. Acta, 444 (2006) 166-172.
- [101] Giron, D., *Applications of Thermal Analysis and Coupled Techniques in Pharmaceutical Industry*. J. Therm. Anal. Calorim., 68 (2002) 335-357.

- [102] Macedo, R. O., do Nascimento, T. G., Aragão, C. F. S., e Gomes, A. P. B., *Application of thermal analysis in the characterization of anti-hypertensive drugs*. J. Therm. Anal. Calorim., 59 (2000) 657-661.
- [103] Giron, D. e Goldbronn, C., *Use of DSC and TG for identification and quantification of the dosage form*. J. Therm. Anal., 48 (1997) 473-483.
- [104] ASTM, *E 928 - 03 Standard Test Method for Purity by Differential Scanning Calorimetry*. 2003, West Conshohocken: ASTM International, p. 1-6.
- [105] Vandooren, A. A. e Muller, B. W., *Purity Determinations of Drugs with Differential Scanning Calorimetry (DSC) - a Critical-Review*. Int. J. Pharm., 20 (1984) 217-233.
- [106] Sheldrick, G. M., *SHELXS97 & SHELXL97*. 1997, Institut für Anorganische Chemie der Universität: Gottingen, Germany.
- [107] Bieron, J. F. e Dinan, F. J., *Rearrangement and Elimination Reaction of Amides*, in *The chemistry of amides*, Vol. S. Patai, Editor. 1970, Interscience a division of John Wiley & Sons, p. 245-288.
- [108] Dagnac, T., Guillot, J.-M., e Cloirec, P., *N,N-dialkylamides at low temperature*. J. Anal. and Appl. Pyrolysis, 42 (1997) 53-71.
- [109] Davidson, D. e Karten, M., *The Pyrolysis of Amides*. J. Am. Chem. Soc., 78 (1956) 1066-1068.
- [110] Cruz, M. S. C., *Química do estado sólido do cloridrato de betaxolol*, in *Departamento de Química*. 2004, Universidade de Coimbra: Coimbra.

- [111] Shah, B., Kakumanu, V. K., e Bansal, A. K., *Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids*. J. Pharm. Sci., 95 (2006) 1641-1665.
- [112] Ramirez-Cardona, M., Ventola, L., Calvet, T., Cuevas-Diarte, M. A., Rius, J., Amigo, J. M., e Reventos, M. M., *Crystal structure determination of 1-pentanol from low-temperature powder diffraction data by Patterson search methods*. Powder Diffr., 20 (2005) 311-315.
- [113] Young, R. A., *The Rietveld Method*. 1993, Oxford: University Press.
- [114] Zabolotnyi, V. A., *Methods of determining unit-cell parameters from powder patterns (review)*. Journal of Structural Chemistry, 33 (1992) 718-737.
- [115] Johnson, C. K., *ORTEP II. Report ORNL-5138*. 1976: Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- [116] Desiraju, G. R. e Steiner, T., *The Weak Hydrogen Bond - In Structural Chemistry and Biology, IUCr Monographs on Crystallography 9*. International Union of Crystallography Monographs on Crystallography, Ed. IUCr. 1999, Oxford: Oxford University Press.
- [117] Malone, J. F., Murray, C. M., Charlton, M. H., Docherty, R., e Lavery, A. J., *X-H... $\pi$  (phenyl) interactions. Theoretical and crystallographic observations*. J. Chem. Soc., Faraday Trans., 93 (1997) 3429-3436.
- [118] Hunter, C. A. e Sanders, J. K. M., *The Nature of  $\pi$ - $\pi$  Interactions*. J. Am. Chem. Soc., 112 (1990) 5525-5534.
- [119] Umezawa, Y., Tsuboyama, S., Takahashi, H., Uzawat, J., e Nishiot, M., *CH/ $\pi$  Interaction in the Conformation of Organic Compounds. A Database Study*. Tetrahedron, 55 (1999) 10047-10056.



- [120] Eliel, E. L. e Wilen, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*. 1994, New York: John Wiley and Sons Inc, p. p. 159.
- [121] Sane, J., Rius, J., Calvet, T., e CuevasDiarte, M. A., *Chiral molecular alloys: Patterson-search structure determination of (L)-carvone and (DL)-carvone from X-ray powder diffraction data at 218 K*. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, 53 (1997) 702-707.
- [122] Huang, J., Chen, S., Guzei, I. A., e Yu, L., *Discovery of a solid solution of enantiomers in a racemate-forming system by seeding*. *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 11985-11992.
- [123] Zhang, Z.-Q., Uth, S., Sandman, D. J., e Foxman, B. M., *Structure, polymorphism and thermal properties of phenyliminoisoindolines*. *J. Phys. Org. Chem.*, 17 (2004) 769-776.
- [124] Bilton, C., Howard, J. A. K., Madhavi, N. N. L., Nangia, A., Desiraju, G. R., Allen, F. H., e Wilson, C. C., *When is a polymorph not a polymorph? Helical trimeric O-H...O synthons in trans-1,4-diethynylcyclohexane-1,4-diol*. *Chemical Communications*, (1999) 1675-1676.
- [125] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Zakrzewski, V. G., Montgomery, J. A., Stratmann, R. E., Burant, J. C., Dapprich, S., Millam, J. M., Daniels, A. D., Kudin, K. N., Strain, M. C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G. A., Ayala, P. Y., Cui, Q., Morokuma, K., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Ortiz, J. V., Baboul, A. G., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W.,

Wong, M. W., Andres, J. L., Gonzalez, C., Head-Gordon, M., Replogle, E. S., e Pople, J. A., *Gaussian 98, revision A.9.* 1998, Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc.

- [126] Foreman, J. B. e Frish, Æ., *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.* 2ª ed. ed. 1996, Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc.
- [127] Hehre, W. J., Ditchfield, R., e Pople, J. A., *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules.* J. Chem. Phys., 56 (1972) 2257-2261.
- [128] Richards, W. G. e Cooper, D. L., *Ab initio molecular orbital calculations for chemists.* 1983, Oxford: Clarendon Press.
- [129] Steiner, T. e Koellner, G., *Hydrogen bonds with  $\pi$ -acceptors in proteins: Frequencies and role in stabilizing local 3D structures.* J. Mol. Biol., 305 (2001) 535-557.
- [130] Samdal, S. e Seip, R., *The molecular structure, conformation, potential to internal rotation and force field of 2,2,2-trichloroacetamide as studied by gas electron diffraction and quantum chemical calculations.* J. Mol. Struct., 413-414 (1997) 423-439.
- [131] Samdal, S., *Acetamide, a challenge to theory and experiment? On the molecular structure, conformation, potential to internal rotation of the methyl group and force fields of free acetamide as studied by quantum chemical calculations.* J. Mol. Struct., 440 (1998) 165-174.
- [132] Takeuchi, H., Sato, M., Tsuji, T., Takashima, H., Egawa, T., e Konaka, S., *Molecular structure of benzamide as studied by gas-phase electron diffraction.* J. Mol. Struct., 486 (1999) 175-181.

- [133] Spek, A. L., *PLATON. Program for Crystal Structure Results Analysis*. 2002, Vakgroep Algemene Chemie, University of Utrecht, Afdeling Kristal-En Structuurchemie, Padualaan 8, 3584 Ch Utrecht, The Netherlands.
- [134] Iogansen, A. V., *Direct proportionality of the hydrogen bonding energy and the intensification of the stretching  $\nu(XH)$  vibration in infrared spectra*. Spectrochim. Acta, Part A, 55 (1999) 1585-1612.
- [135] Rozenberg, M. S., Loewenschuss, A., Lutz, H. D., e Marcus, Y., *The manifestation of hydrogen bonding in the IR spectra of DL-threitol and erythritol (300-20 K)*. Carbohydr. Res., 315 (1999) 89-97.
- [136] Stolov, A. A., Borisover, M. D., e Solomonov, B. N., *Hydrogen bonding in pure base media. Correlations between calorimetric and infrared spectroscopic data*. J. Phys. Org. Chem., 9 (1996) 241-251.
- [137] Rozenberg, M. S., *IR spectra and hydrogen bond energies of crystalline acid salts of carboxylic acids*. Spectrochim. Acta, Part A, 52 (1996) 1559-1563.
- [138] Rozenberg, M. S., Mashkovs A, Odinkov, S. E., e Iogansen, A. V., *Torsional and Librational Frequencies of  $\alpha$ -H Groups as Related to H-Bonding Energies*. Spectrosc. Lett., 5 (1972) 75-80.
- [139] Rozenberg, M. S., Loewenschuss, A., e Marcus, Y., *An empirical correlation between stretching vibration redshift and hydrogen bond length*. Phys. Chem. Chem. Phys., 2 (2000) 2699-2702.
- [140] Desseyn, H. O., Perlepes, S. P., Clou, K., Blaton, N., Van der Veken, B. J., Dommissie, R., e Hansen, P. E., *Theoretical, structural, vibrational, NMR, and thermal evidence of the inter- versus intramolecular hydrogen bonding in oxamides and thiooxamides*. J. Phys. Chem. A, 108 (2004) 5175-5182.

- [141] Iogansen, A. V. e Rozenberg, M. S., *Infrared Bands of the Oh (Od) Group, Hydrogen-Bonding, and Special Features of the Structure of Crystals of Tert-Butanol at 15-350-K*. *Journal of Structural Chemistry*, 30 (1989) 76-83.
- [142] Roothaan, C. C. J., *New Developments in Molecular Orbital Theory*. *Reviews of Modern Physics*, 23 (1951) 69.
- [143] Pople, J. A. e Nesbet, R. K., *Self-Consistent Orbitals for Radicals*. *J. Chem. Phys.*, 22 (1954) 571-572.
- [144] Ditchfield, R., Hehre, W. J., e Pople, J. A., *Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules*. *J. Chem. Phys.*, 54 (1971) 724-728.
- [145] Wong, M. W., Wiberg, K. B., e Frisch, M., *Hartree-Fock second derivatives and electric field properties in a solvent reaction field: Theory and application*. *J. Chem. Phys.*, 95 (1991) 8991-8998.
- [146] Pople, J. A., Schlegel, H. B., Krishnan, R., Defrees, D. J., Binkley, J. S., Frisch, M. J., Whiteside, R. A., Hout, R. F., e Hehre, W. J., *Molecular-Orbital Studies of Vibrational Frequencies*. *Int. J. Quantum Chem.*, (1981) 269-278.
- [147] Irikura, K. K., *SYNSPEC*. 1995, Gaithersburg, MD: Physical and Chemical Properties Division National Institute of Standards and Technology.
- [148] Gaussian\_Inc., *GaussView 3.0*. 2003, Semichem, Inc.: Pittsburgh.
- [149] Knudsen, R., Sala, O., e Hase, Y., *A Low-Temperature Matrix-Isolation Infrared Study of Acetamides .1. Acetamide and Some Deuterated Derivatives*. *J. Mol. Struct.*, 321 (1994) 187-195.

- [150] Wolff, H. e Gamer, G., *Hydrogen-Bonding and Rotational-Isomerism of Diethylamine - Infrared Investigations of Nh Stretching Vibration Bands*. Spectrochimica Acta Part a-Molecular Spectroscopy, A 28 (1972) 2121-2129.
- [151] Pavia, D. L., Lampman, G. M., e Kriz, G. S., *Introduction to Spectroscopy*. 3rd Ed. ed. 2001, Philadelphia: Harcourt College, p. 45-74.
- [152] Abramov, Y. A., Volkov, A., Wu, G., e Coppens, P., *Use of X-ray charge densities in the calculation of intermolecular interactions and lattice energies: Application to glycylglycine, dl-histidine, and dl-proline and comparison with theory*. J. Phys. Chem. B, 104 (2000) 2183-2188.
- [153] Papamokos, G. V. e Demetropoulos, I. N., *Vibrational Frequencies of Amides and Amide Dimers: The Assessment of PW91XC Functional*. J. Phys. Chem. A, 108 (2004) 7291-7300.
- [154] Edler, J. e Hamm, P., *Spectral response of crystalline acetanilide and N-methylacetamide: Vibrational self-trapping in hydrogen-bonded crystals*. Physical Review B, 69 (2004) 214301-8.
- [155] Herrebout, W. A., Clou, K., e Desseyn, H. O., *Vibrational spectroscopy of N-methylacetamide revisited*. J. Phys. Chem. A, 105 (2001) 4865-4881.
- [156] Zhu, B., He, Y., Yoshie, N., Asakawa, N., e Inoue, Y., *Partial phase segregation in strongly hydrogen-bonded and miscible blends*. Macromolecules, 37 (2004) 3257-3266.
- [157] Heintz, A. M., McKiernan, R. L., Gido, S. P., Penelle, J., e Hsu, S. L., *Crystallization Behavior of Strongly Interacting Chains*. Macromolecules, 35 (2002) 3117-3125.



## ***Apêndice***

Nota explicativa:

O apêndice que se segue apresenta os parâmetros posicionais atômicos para as cinco conformações existentes nos cristais de (*R,S*)-atenolol e *S*-atenolol (Tabelas A.1 e A.5). As informações relativas ao comprimento das ligações, ângulos de ligação e de torção das cinco conformações presentes no estado sólido, no estado gasoso (após otimização das mesmas por HF/6-31G\*), e ainda uma coluna referente à diferença entre estes dois estados, podem ser encontradas nas Tabelas A.6 e A.11. Entre parênteses é dado o valor da incerteza expressa como uma unidade de desvio padrão afectando o último dígito.

A Figura A.1 reúne os espectros de infravermelho calculados por HF/6-31G\*, enquanto as Tabelas A.12 e 13 apresentam a descrição aproximada das bandas de absorção para os cinco conformeros do atenolol e do atenolol deuterado.



**Tabela A.1** Parâmetros posicionais atômicos para a molécula (R,S)<sub>a</sub>.

Átomo	x	y	z
C1	0,22445(7)	0,4974(6)	0,4147(3)
C2	0,20654(8)	0,3069(8)	0,3510(4)
H2A	0,2006	0,3474	0,2541
H2B	0,2149	0,1535	0,3530
C3	0,18549(7)	0,2829(6)	0,4256(3)
C4	0,18385(7)	0,0931(7)	0,5181(4)
H4	0,1962	-0,0214	0,5338
C5	0,16429(7)	0,0734(7)	0,5862(4)
H5	0,1637	-0,0529	0,6481
C6	0,14556(7)	0,2393(8)	0,5638(4)
C7	0,14702(9)	0,4272(9)	0,4745(5)
H7	0,1347	0,5412	0,4588
C8	0,16693(9)	0,4475(7)	0,4074(5)
H8	0,1677	0,5773	0,3481
N1	0,23432(6)	0,6324(6)	0,3292(3)
H1A	0,2447	0,7416	0,3617
H1B	0,2304	0,6118	0,2405
O1	0,22965(6)	0,5212(5)	0,5428(2)
O2	0,12519(5)	0,2336(8)	0,6229(3)
C9	0,12139(12)	0,0290(13)	0,7044(7)
H9A	0,1333	0,0263	0,7899
H9B	0,1231	-0,1175	0,6528
C10	0,09598(11)	0,0460(13)	0,7378(8)
H10A	0,0986	-0,0761	0,8115
C11	0,07917(13)	-0,0683(13)	0,6610(8)
H11A	0,0808	-0,0330	0,5656
H11B	0,0640	0,0053	0,6752
O3	0,09392(9)	0,2378(13)	0,8281(6)
H3	0,1006	0,3569	0,8025
N2	0,07580(18)	-0,3102(15)	0,6672(11)
H2A	0,0863	-0,4004	0,6371
C12	0,0524(3)	-0,339(3)	0,599(2)
H12	0,0464	-0,4427	0,6665
C13	0,03675(14)	-0,1308(16)	0,6054(19)
H13B	0,0302	-0,0780	0,5125
H13C	0,0461	-0,003	0,6551
H13D	0,0237	-0,1743	0,6529
C14	0,0437(4)	-0,481(5)	0,470(2)
H14A	0,0338	-0,3808	0,4028
H14B	0,0341	-0,6147	0,4931
H14C	0,0573	-0,5399	0,4328

**Tabela A.2** Parâmetros posicionais atômicos para a molécula (*R,S*)<sub>b</sub>.

Átomo	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C1	0,22445(7)	0,4974(6)	0,4147(3)
C2	0,20654(8)	0,3069(8)	0,3510(4)
H2A	0,2006	0,3474	0,2541
H2B	0,2149	0,1535	0,3530
C3	0,18549(7)	0,2829(6)	0,4256(3)
C4	0,18385(7)	0,0931(7)	0,5181(4)
H4	0,1962	-0,0214	0,5338
C5	0,16429(7)	0,0734(7)	0,5862(4)
H5	0,1637	-0,0529	0,6481
C6	0,14556(7)	0,2393(8)	0,5638(4)
C7	0,14702(9)	0,4272(9)	0,4745(5)
H7	0,1347	0,5412	0,4588
C8	0,16693(9)	0,4475(7)	0,4074(5)
H8	0,1677	0,5773	0,3481
N1	0,23432(6)	0,6324(6)	0,3292(3)
H1A	0,2447	0,7416	0,3617
H1B	0,2304	0,6118	0,2405
O1	0,22965(6)	0,5212(5)	0,5428(2)
O2	0,12519(5)	0,2336(8)	0,6229(3)
C9	0,12139(12)	0,0290(13)	0,7044(7)
H9A	0,1333	0,0263	0,7899
H9B	0,1231	-0,1175	0,6528
C10	0,09598(11)	0,0460(13)	0,7378(8)
H10	0,0859	0,0943	0,6494
C11	0,08528(13)	-0,1656(14)	0,7734(8)
H11A	0,0974	-0,2562	0,8362
H11B	0,075	-0,1236	0,8247
O3	0,09392(9)	0,2378(13)	0,8281(6)
H3	0,1006	0,3569	0,8025
N2	0,07580(18)	-0,3102(15)	0,6672(11)
H2A	0,0863	-0,4004	0,6371
C12	0,0524(3)	-0,339(3)	0,599(2)
H12	0,0464	-0,4427	0,6665
C13	0,03675(14)	-0,1308(16)	0,6054(19)
H13B	0,0302	-0,0780	0,5125
H13C	0,0461	-0,003	0,6551
H13D	0,0237	-0,1743	0,6529
C14	0,0437(4)	-0,481(5)	0,470(2)
H14A	0,0338	-0,3808	0,4028
H14B	0,0341	-0,6147	0,4931
H14C	0,0573	-0,5399	0,4328

Tabela A.3 Parâmetros posicionais atômicos para o S<sub>a</sub>.

átomo	X	y	z
C1	0,27320(5)	0,9631(5)	0,3355(2)
C2	0,29178(5)	1,1523(5)	0,3988(3)
H2A	0,2980	1,1143	0,4960
H2B	0,2833	1,3018	0,3965
C3	0,31387(5)	1,1732(5)	0,3188(3)
C4	0,33244(6)	0,9952(5)	0,3326(3)
H4	0,3310	0,8678	0,3905
C5	0,35269(6)	1,0069(5)	0,2615(3)
H5	0,3647	0,8892	0,2728
C6	0,35489(5)	1,1984(5)	0,1724(3)
C7	0,33650(5)	1,3723(5)	0,1534(3)
H7	0,3376	1,4967	0,0928
C8	0,31620(5)	1,3574(5)	0,2271(3)
H8	0,3041	1,4735	0,2142
N1	0,26476(4)	0,8174(4)	0,4232(2)
H1A	0,2544	0,7089	0,3913
H1B	0,2696	0,8311	0,512
O1	0,26677(4)	0,9517(4)	0,20545(18)
O2	0,37654(3)	1,1996(4)	0,11082(19)
C9	0,38150(5)	1,4087(5)	0,0357(3)
H9A	0,3798	1,5463	0,0921
H9B	0,3697	1,4213	-0,0509
C10	0,40831(5)	1,3918(5)	0,0036(3)
H10	0,4196	1,352	0,0902
C11	0,41658(5)	1,6254(5)	-0,0511(3)
H11A	0,403	1,6854	-0,1198
H11B	0,4305	1,5954	-0,0996
O3	0,41033(4)	1,2144(4)	-0,0994(2)
H3	0,3967	1,1531	-0,1241
N2	0,42415(4)	1,8125(4)	0,0554(2)
H2	0,4154	1,9365	0,0609
C12	0,44830(6)	1,7665(6)	0,1520(3)
H12	0,4463	1,6266	0,2077
C13	0,46968(7)	1,7288(10)	0,0759(4)
H13A	0,4672	1,5864	0,0227
H13B	0,4848	1,7177	0,1422
H13C	0,4708	1,8579	0,0137
C14	0,45260(8)	1,9796(9)	0,2515(5)
H14A	0,4575	2,1122	0,2015
H14B	0,4655	1,9438	0,3289
H14C	0,4375	2,0153	0,2861

**Tabela A.4** Parâmetros posicionais atômicos para o S<sub>b</sub>.

átomo	x	y	z
C1	0,22262(5)	0,4548(5)	0,1624(2)
C2	0,20493(5)	0,2631(5)	0,0969(3)
H2A	0,2141	0,1177	0,0958
H2B	0,1984	0,3048	0,0007
C3	0,18312(5)	0,2264(5)	0,1781(2)
C4	0,16351(5)	0,3876(5)	0,1691(3)
H4	0,1635	0,5173	0,111
C5	0,14376(5)	0,3594(6)	0,2452(3)
H5	0,1312	0,4711	0,2388
C6	0,14317(5)	0,1634(6)	0,3300(3)
C7	0,16228(5)	-0,0008(6)	0,3408(3)
H7	0,162	-0,1318	0,3976
C8	0,18225(5)	0,0318(5)	0,2648(3)
H8	0,195	-0,0784	0,273
N1	0,23248(4)	0,5974(4)	0,0756(2)
H1A	0,2427	0,7061	0,1093
H1B	0,2286	0,5799	-0,0136
O1	0,22788(4)	0,4757(4)	0,29285(17)
O2	0,12227(4)	0,1429(5)	0,3973(2)
C9	0,12123(6)	-0,0516(8)	0,4885(3)
H9A	0,1354	-0,0494	0,5637
H9B	0,1215	-0,1973	0,4373
C10	0,09650(6)	-0,0302(10)	0,5493(3)
H10	0,0956	-0,1619	0,6132
C11	0,07531(6)	-0,0458(10)	0,4353(3)
H11A	0,0788	0,0422	0,3551
H11B	0,0607	0,0213	0,465
O3	0,09552(5)	0,1721(9)	0,6225(3)
H3	0,0961	0,2842	0,5702
N2	0,07002(13)	-0,3189(16)	0,3913(7)
H2	0,0828	-0,4099	0,4046
C12	0,04359(18)	-0,442(2)	0,3253(10)
H12	0,0489	-0,5693	0,2692
C13	0,0300(3)	-0,550(4)	0,4038(16)
C14	0,03087(16)	-0,2752(19)	0,2144(9)

**Tabela A.5** Parâmetros posicionais atômicos para o S<sub>c</sub>.

átomo	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C1	0,22262(5)	0,4548(5)	0,1624(2)
C2	0,20493(5)	0,2631(5)	0,0969(3)
H2A	0,2141	0,1177	0,0958
H2B	0,1984	0,3048	0,0007
C3	0,18312(5)	0,2264(5)	0,1781(2)
C4	0,16351(5)	0,3876(5)	0,1691(3)
H4	0,1635	0,5173	0,111
C5	0,14376(5)	0,3594(6)	0,2452(3)
H5	0,1312	0,4711	0,2388
C6	0,14317(5)	0,1634(6)	0,3300(3)
C7	0,16228(5)	-0,0008(6)	0,3408(3)
H7	0,162	-0,1318	0,3976
C8	0,18225(5)	0,0318(5)	0,2648(3)
H8	0,195	-0,0784	0,273
N1	0,23248(4)	0,5974(4)	0,0756(2)
H1A	0,2427	0,7061	0,1093
H1B	0,2286	0,5799	-0,0136
O1	0,22788(4)	0,4757(4)	0,29285(17)
O2	0,12227(4)	0,1429(5)	0,3973(2)
C9	0,12123(6)	-0,0516(8)	0,4885(3)
H9A	0,1354	-0,0494	0,5637
H9B	0,1215	-0,1973	0,4373
C10	0,09650(6)	-0,0302(10)	0,5493(3)
H10	0,0956	-0,1619	0,6132
C11	0,07276(14)	-0,1572(17)	0,4333(8)
H11A	0,0718	-0,0893	0,3407
H11B	0,0754	-0,3245	0,427
O3	0,09552(5)	0,1721(9)	0,6225(3)
H3	0,0961	0,2842	0,5702
N2	0,05404(16)	-0,1171(19)	0,4804(10)
H2	0,053	-0,1062	0,568
C12	0,0315(2)	-0,088(3)	0,3545(14)
H12	0,0333	0,0737	0,3229
C13	0,0090(2)	-0,072(3)	0,4418(13)
C14	0,0272(2)	-0,186(3)	0,2578(14)

**Tabela A.6** Comprimento das ligações (Å), nas moléculas S e R do (*R,S*)-atenolol, no estado sólido e no estado gasoso após otimização HF/6-31G\*.

	$(R,S)_a$			$(R,S)_b$		
	cristal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crist.})$	cristal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crist.})$
O1-C1	1,238(4)	1,200	-0,038	1,238(4)	1,199	-0,039
O2-C6	1,361(5)	1,349	-0,012	1,361(5)	1,350	-0,011
O2-C9	1,424(8)	1,411	-0,013	1,424(8)	1,411	-0,013
O3-C10	1,399(10)	1,402	0,003	1,399(10)	1,403	0,004
N1-C1	1,311(5)	1,351	0,040	1,311(5)	1,353	0,042
N2-C12	1,343(12)	1,457	0,114	1,361(11)	1,463	0,102
N2-C11	1,37(2)	1,460	0,090	1,37(2)	1,453	0,083
C1-C2	1,513(6)	1,527	0,014	1,513(6)	1,527	0,014
C2-C3	1,491(6)	1,512	0,021	1,491(6)	1,513	0,022
C3-C4	1,400(5)	1,386	-0,014	1,400(5)	1,383	-0,017
C3-C8	1,371(6)	1,395	0,024	1,371(6)	1,397	0,026
C4-C5	1,377(6)	1,389	0,012	1,377(6)	1,392	0,015
C5-C6	1,383(6)	1,386	0,003	1,383(6)	1,383	0,000
C6-C7	1,370(7)	1,392	0,022	1,370(7)	1,394	0,024
C7-C8	1,389(7)	1,379	-0,010	1,389(7)	1,376	-0,013
C9-C10	1,513(9)	1,518	0,005	1,513(9)	1,534	0,021
C10-C11	1,390(10)	1,525	0,135	1,264(10)	1,528	0,264
C12-C13	1,458(19)	1,527	0,069	1,458(19)	1,519	0,061
C12-C14	1,49(3)	1,526	0,036	1,49(3)	1,529	0,039
O3-H3	0,820	0,948	0,128	0,820	0,949	0,129
N1-H1A	0,861	0,995	0,135	0,861	0,995	0,135
N1-H1B	0,861	0,992	0,131	0,861	0,993	0,132
N2-H2	0,861	0,999	0,138	0,861	1,001	0,140
C2-H2A	0,970	1,086	0,116	0,970	1,082	0,112
C2-H2B	0,971	1,083	0,112	0,971	1,086	0,115
C4-H4	0,931	1,077	0,146	0,931	1,076	0,145
C5-H5	0,930	1,072	0,143	0,930	1,072	0,143
C7-H7	0,928	1,074	0,146	0,928	1,074	0,146
C8-H8	0,930	1,076	0,146	0,930	1,076	0,146
C9-H9A	0,971	1,086	0,115	0,971	1,084	0,113
C9-H9B	0,970	1,082	0,112	0,970	1,083	0,113
C10-H10	0,980	1,087	0,107	0,980	1,085	0,105
C11-H11A	0,970	1,086	0,116	0,969	1,084	0,115
C11-H11B	0,968	1,086	0,118	0,972	1,086	0,114
C12-H12	0,976	1,094	0,118	0,976	1,083	0,107
C13-H13A	0,960	1,085	0,125	0,960	1,082	0,122
C13-H13B	0,968	1,085	0,117	0,961	1,089	0,128
C13-H13C	0,960	1,086	0,127	0,960	1,086	0,127
C14-H14A	0,958	1,085	0,127	0,958	1,086	0,128
C14-H14B	0,966	1,085	0,120	0,966	1,086	0,121
C14-H14C	0,960	1,087	0,128	0,954	1,087	0,133

**Tabela A.7** Ângulo das moléculas ( $^{\circ}$ ), S e R do (R,S)-atenolol, no estado sólido e no estado gasoso após otimização HF/6-31G\*.

	(R,S) <sub>a</sub>			(R,S) <sub>b</sub>		
	cristal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crist.})$	cristal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crist.})$
C6-O2-C9	118,1(4)	120,5	2,4	118,1(4)	120,5	2,4
C11-N2-C12	131,2(11)	116,9	-14,3	102,8(10)	117,8	15,0
O1-C1-N1	121,6(3)	122,5	0,9	121,6(3)	122,5	0,9
O1-C1-C2	120,9(3)	120,3	-0,6	120,9(3)	120,8	-0,1
N1-C1-C2	117,5(3)	117,2	-0,3	117,5(3)	116,6	-0,9
C1-C2-C3	112,6(3)	117,6	5,0	112,6(3)	116,8	4,2
C2-C3-C4	121,7(3)	121,1	-0,6	121,7(3)	121,8	0,1
C2-C3-C8	121,3(3)	121,4	0,1	121,3(3)	120,7	-0,6
C4-C3-C8	117,0(4)	117,5	0,5	117,0(4)	117,5	0,5
C3-C4-C5	121,0(4)	122,0	1,0	121,0(4)	122,0	1,0
C4-C5-C6	120,8(4)	119,6	-1,2	120,8(4)	119,5	-1,3
O2-C6-C5	125,6(4)	124,5	-1,1	125,6(4)	124,6	-1,0
O2-C6-C7	115,6(4)	116,1	0,5	115,6(4)	116,0	0,4
C5-C6-C7	118,8(4)	119,3	0,5	118,8(4)	119,4	0,6
C6-C7-C8	120,1(4)	120,2	0,1	120,1(4)	120,2	0,1
C3-C8-C7	122,3(4)	121,5	-0,8	122,3(4)	121,4	-0,9
O2-C9-C10	107,8(5)	106,4	-1,4	107,8(5)	107,4	-0,5
O3-C10-C9	111,4(6)	110,4	-1,0	111,4(6)	110,3	-1,1
O3-C10-C11	113,7(6)	106,5	-7,2	128,4(6)	110,2	-18,2
C9-C10-C11	117,4(6)	112,1	-5,3	118,0(7)	114,1	-3,9
N2-C11-C10	116,3(8)	112,7	-3,6	124,4(8)	111,3	-13,1
N2-C12-C13	114,5(13)	111,1	-3,4	114,5(13)	110,9	-3,6
N2-C12-C14	127,9(16)	108,6	-19,3	127,9(16)	114,4	-13,5
C13-C12-C14	110,3(16)	110,7	0,4	110,3(16)	111,7	1,4

*(continua)*

**Tabela A.7** (Continuação)

	(R,S) <sub>a</sub>			(R,S) <sub>b</sub>		
	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt.}-\text{cris.})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt.}-\text{cris.})$
C10-O3-H3	109,4	108,5	-0,9	109,4	108,5	-1,0
C1-N1-H1A	120,1	117,5	-2,6	120,1	117,3	-2,8
C1-N1-H1B	119,9	122,1	2,2	119,9	121,6	1,6
H1A-N1-H1B	120,0	118,7	-1,3	120,0	118,2	-1,8
C11-N2-H2	114,2	109,6	-4,7	116,9	109,1	-7,8
C12-N2-H2	114,6	108,8	-5,8	114,6	108,6	-6,0
C1-C2-H2A	109,0	105,6	-3,4	109,0	105,8	-3,2
C1-C2-H2B	109,0	105,6	-3,4	109,0	106,0	-3,0
C3-C2-H2A	109,2	110,3	1,1	109,2	111,1	1,9
C3-C2-H2B	109,2	111,0	1,8	109,2	110,1	0,9
H2A-C2-H2B	107,8	106,1	-1,7	107,8	106,5	-1,3
C3-C4-H4	119,4	119,5	0,1	119,4	119,6	0,2
C5-C4-H4	119,6	118,5	-1,1	119,6	118,4	-1,1
C4-C5-H5	119,5	119,3	-0,3	119,5	119,2	-0,3
C6-C5-H5	119,7	121,2	1,5	119,7	119,7	0,0
C6-C7-H7	120,0	118,7	-1,3	120,0	118,7	-1,4
C8-C7-H7	119,9	121,1	1,2	119,9	121,1	1,2
C3-C8-H8	118,9	119,6	0,7	118,9	119,5	0,7
C7-C8-H8	118,9	119,0	0,1	118,9	119,1	0,2
O2-C9-H9A	110,1	109,7	-0,4	110,1	109,9	-0,2
O2-C9-H9B	110,2	110,6	0,4	110,2	110,5	0,4
C10-C9-H9A	110,2	110,0	-0,2	110,2	109,1	-1,0
C10-C9-H9B	110,1	110,5	0,4	110,1	110,8	0,7
H9A-C9-H9B	108,4	109,6	1,1	108,4	109,2	0,7
O3-C10-H10	104,2	110,3	6,1	94,9	106,4	11,5
C9-C10-H10	104,2	107,8	3,6	95,1	107,2	12,1
C11-C10-H10	104,2	109,7	5,5	94,9	108,3	13,4
N2-C11-H11A	108,2	110,1	1,9	106,2	109,9	3,6
N2-C11-H11B	108,3	111,9	3,6	106,2	113,0	6,8
C10-C11-H11A	108,3	107,8	-0,5	106,3	106,6	0,3
C10-C11-H11B	108,2	107,9	-0,3	106,2	109,1	2,9
H11A-C11-H11B	107,2	106,2	-1,0	106,3	106,7	0,3
N2-C12-H12	98,8	110,5	11,7	98,8	104,8	6,0
C13-C12-H12	99,3	107,8	8,5	99,3	106,9	7,6
C14-C12-H12	98,9	108,1	9,3	98,9	107,5	8,7
C12-C13-H13A	109,6	110,4	0,8	109,6	112,1	2,6
C12-C13-H13B	109,4	111,9	2,5	109,4	110,3	0,9
C12-C13-H13C	109,4	110,3	1,0	109,4	110,3	1,0
H13A-C13-H13B	109,4	108,2	-1,2	109,4	108,2	-1,2
H13A-C13-H13C	109,5	108,5	-1,0	109,5	107,3	-2,2
H13B-C13-H13C	109,6	107,4	-2,2	109,6	108,5	-1,1
C12-C14-H14A	109,4	110,5	1,1	109,4	111,7	2,3
C12-C14-H14B	108,9	110,8	1,9	108,9	110,7	1,8
C12-C14-H14C	109,7	111,3	1,5	109,7	111,0	1,3
H14A-C14-H14B	109,2	108,5	-0,7	109,2	107,6	-1,6
H14A-C14-H14C	110,1	108,1	-2,0	110,1	107,9	-2,1
H14B-C14-H14C	109,6	107,6	-2,0	109,6	107,8	-1,8



**Tabela A.8** Ângulos diedros ( $^{\circ}$ ), das moléculas S e R do (*R,S*)-atenolol, no estado sólido e no estado gasoso após otimização HF/6-31G\*.

	(R,S) <sub>a</sub>			(R,S) <sub>b</sub>		
	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt.-cris.})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt.-cris.})$
C9-O2-C6-C5	-6,4(6)	-0,1	6,4	-6,4(6)	-1,3	5,1
C9-O2-C6-C7	173,2(5)	-179,9	6,9	173,2(5)	179,0	5,8
C6-O2-C9-C10	-170,8(5)	-179,3	-8,5	-170,8(5)	-177,1	-6,3
O1-C1-C2-C3	39,5(5)	-163,9	156,6	39,5(5)	-163,6	1,3
N1-C1-C2-C3	-141,1(4)	18,8	159,9	-141,1(4)	18,7	159,8
C1-C2-C3-C4	-102,8(4)	85,2	-172,0	-102,8(4)	102,9	-154,3
C1-C2-C3-C8	76,6(4)	-94,6	-171,2	76,6(4)	-94,9	-171,5
C2-C3-C4-C5	-180,0(4)	-179,6	0,4	-180,0(4)	-179,7	0,3
C8-C3-C4-C5	0,5(6)	0,2	-0,3	0,5(6)	0,2	-0,3
C2-C3-C8-C7	179,2(4)	179,5	0,3	179,2(4)	179,8	0,6
C4-C3-C8-C7	-1,3(6)	-0,3	1,0	-1,3(6)	0,2	1,5
C3-C4-C5-C6	0,8(6)	-0,1	-0,9	0,8(6)	-0,1	-0,9
C4-C5-C6-O2	178,4(4)	-179,9	1,7	178,4(4)	-179,7	1,9
C4-C5-C6-C7	-1,3(6)	-0,1	1,3	-1,3(6)	0,0	1,3
O2-C6-C7-C8	-179,1(4)	179,9	-1,0	-179,1(4)	179,7	-1,2
C5-C6-C7-C8	0,6(7)	0,0	-0,6	0,6(7)	0,0	-0,6
C6-C7-C8-C3	0,8(7)	0,2	-0,6	0,8(7)	0,1	-0,7
O2-C9-C10-O3	-67,8(7)	59,0	126,8	-67,8(7)	63,9	131,7
O2-C9-C10-C11	158,5(6)	177,7	19,2	96,5(8)	-60,9	-157,4
O3-C10-C11-N2	148,1(7)	-177,5	34,4	-122,5(10)	180,0	-57,5
C9-C10-C11-N2	-79,2(9)	61,6	140,8	76,1(11)	-55,3	-131,4
C10-C11-N2-C12	-98,7(15)	110,5	-150,8	162,7(11)	-152,9	44,4
C13-C12-N2-C11	25,0(2)	-69,1	-94,1	-27,6(17)	73,2	100,8
C14-C12-N2-C11	171,5(16)	169,0	-2,5	119,3(19)	-54,2	-173,5
C6-O2-C9-H9A	69,0	-60,3	-129,3	69,0	-58,5	-127,5
C6-O2-C9-H9B	-50,6	60,7	111,3	-50,6	62,0	112,6
H3-O3-C10-C9	44,1	-53,0	-97,1	44,1	-54,7	-98,8
H3-O3-C10-C11	179,6	-174,9	5,5	-118,2	72,2	-169,6
H3-O3-C10-H10	-67,6	66,1	133,7	141,5	-54,6	163,8
O1-C1-N1-H1A	0,1	5,8	5,7	0,1	-7,5	-7,5
O1-C1-N1-H1B	-179,9	170,6	-9,5	-179,9	-167,9	12,0
C2-C1-N1-H1A	-179,4	-177,0	2,3	-179,4	176,2	-4,5
C2-C1-N1-H1B	0,7	-12,2	-12,9	0,7	15,8	15,1
O1-C1-C2-H2A	160,9	72,6	-88,2	160,9	28,6	-132,2
O1-C1-C2-H2B	-81,8	-39,5	42,3	-81,8	-84,2	-2,4
N1-C1-C2-H2A	-19,7	-104,7	-84,9	-19,7	-154,9	-135,2
N1-C1-C2-H2B	97,6	143,2	45,6	97,6	92,2	-5,4
H2A-C2-C3-C4	135,9	153,7	17,8	135,9	-135,7	88,4
H2A-C2-C3-C8	-44,6	26,5	71,1	-44,6	44,4	89,0
H2B-C2-C3-C4	18,3	-36,5	-54,8	18,3	-18,0	-36,3
H2B-C2-C3-C8	-162,2	143,7	-54,1	-162,2	162,1	-35,7
C2-C3-C4-H4	0,1	0,6	0,6	0,1	0,6	0,5
C8-C3-C4-H4	-179,4	-179,6	-0,2	-179,4	-179,4	0,0
C2-C3-C8-H8	-0,8	-0,8	0,1	-0,8	-0,4	0,4
C4-C3-C8-H8	178,7	179,5	0,8	178,7	179,6	1,0
C3-C4-C5-H5	-179,1	-179,7	-0,6	-179,1	-179,7	-0,6
H4-C4-C5-C6	-179,3	179,7	-1,0	-179,3	179,5	-1,1
H4-C4-C5-H5	0,8	0,1	-0,7	0,8	-0,1	-0,9
H5-C5-C6-O2	-1,7	-0,3	1,4	-1,7	-0,1	1,6
H5-C5-C6-C7	178,6	179,6	1,0	178,6	179,6	1,0
O2-C6-C7-H7	0,9	0,4	-0,5	0,9	0,0	-0,9
C5-C6-C7-H7	-179,4	-179,5	-0,1	-179,4	-179,7	-0,3
C6-C7-C8-H8	-179,2	-179,6	-0,4	-179,2	-179,7	-0,5
H7-C7-C8-C3	-179,3	179,6	-1,1	-179,3	179,8	-1,0
H7-C7-C8-H8	0,8	-0,1	-0,9	0,8	0,0	-0,8

(continua)

Tabela A.8 (Continuação)

	(R,S) <sub>a</sub>			(R,S) <sub>b</sub>		
	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt.}-\text{cris.})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt.}-\text{cris.})$
O2-C9-C10-H10	43,9	-61,5	-105,4	-165,2	179,3	344,5
H9A-C9-C10-O3	52,4	-59,8	-112,2	52,4	-55,2	-107,5
H9A-C9-C10-C11	-81,3	58,9	140,2	-143,3	-179,9	-36,6
H9A-C9-C10-H10	164,1	179,7	15,6	-45,0	60,2	105,2
H9B-C9-C10-O3	171,9	179,1	7,2	171,9	-175,4	-347,3
H9B-C9-C10-C11	38,3	-62,3	-100,6	-23,7	59,9	83,6
H9B-C9-C10-H10	-76,3	58,6	134,9	74,6	-60,0	-134,6
O3-C10-C11-H11A	-89,9	60,9	150,8	113,9	-54,6	-168,6
O3-C10-C11-H11B	26,0	-53,4	-79,4	1,0	60,2	59,2
C9-C10-C11-H11A	42,8	-60,0	-102,8	-47,4	70,1	117,5
C9-C10-C11-H11B	158,7	61,6	-97,1	-160,4	-55,3	105,1
H10-C10-C11-N2	35,3	-58,1	-93,4	-22,3	-55,3	-33,0
H10-C10-C11-H11A	157,3	-179,8	22,9	-145,8	-170,7	-24,9
H10-C10-C11-H11B	-86,8	65,9	152,7	101,2	-55,9	-157,1
C10-C11-N2-H2	81,5	-125,1	153,4	-70,9	82,8	153,6
H11A-C11-N2-C12	139,3	-129,1	91,6	-73,7	83,9	157,7
H11A-C11-N2-H2	-40,6	-4,8	35,8	52,7	-40,4	-93,2
H11B-C11-N2-C12	23,4	-11,3	-34,7	39,2	-35,0	-74,2
H11B-C11-N2-H2	-156,5	113,1	-90,4	165,6	-159,4	-325,0
C13-C12-N2-H2	-155,6	166,2	-38,2	-155,6	-162,1	-6,6
C14-C12-N2-H2	-8,6	44,2	52,8	-8,6	70,5	79,1
H12-C12-N2-C11	-79,9	50,6	130,5	-132,1	-171,7	-39,6
H12-C12-N2-H2	100,0	-74,2	-174,2	100,0	-47,1	-147,0
N2-C12-C13-H13A	122,2	-58,8	179,0	122,2	-68,8	-191,0
N2-C12-C13-H13B	2,3	61,8	59,5	2,3	51,8	49,6
N2-C12-C13-H13C	-117,7	-178,7	-61,0	-117,7	171,7	289,4
C14-C12-C13-H13A	-30,4	61,9	92,3	-30,4	60,1	90,5
C14-C12-C13-H13B	-150,4	-177,5	-27,1	-150,4	-179,3	-28,9
C14-C12-C13-H13C	89,6	-58,1	-147,7	89,6	-59,5	-149,1
H12-C12-C13-H13A	-133,6	180,0	-46,4	-133,6	177,5	311,1
H12-C12-C13-H13B	106,5	-59,4	-165,9	106,5	-61,9	-168,4
H12-C12-C13-H13C	-13,5	60,1	73,6	-13,5	57,9	71,4
N2-C12-C14-H14A	-127,0	60,3	-172,7	-127,0	66,6	193,6
N2-C12-C14-H14B	113,7	-179,5	66,8	113,7	-173,5	-287,2
N2-C12-C14-H14C	-6,2	-59,8	-53,6	-6,2	-53,9	-47,7
C13-C12-C14-H14A	21,0	-61,9	-82,9	21,0	-60,4	-81,4
C13-C12-C14-H14B	-98,3	58,4	156,7	-98,3	59,5	157,7
C13-C12-C14-H14C	141,8	178,0	36,2	141,8	179,1	37,3
H12-C12-C14-H14A	124,4	-179,8	55,8	124,4	-177,4	-301,8
H12-C12-C14-H14B	5,1	-59,6	-64,7	5,1	-57,5	-62,7
H12-C12-C14-H14C	-114,8	60,1	174,9	-114,8	62,1	176,9

**Tabela A.9** Comprimento das ligações (Å), nas moléculas S<sub>a</sub>, S<sub>b</sub> e S<sub>c</sub> do *S*-atenolol, no estado sólido e no estado gasoso após otimização HF/6-31G\*.

	S <sub>a</sub>			S <sub>b</sub>			S <sub>c</sub>		
	crystal	otimizada	Δ(opt-críst)	crystal	otimizada	Δ(opt-críst)	crystal	otimizada	Δ(opt-críst)
O1–C1	1,251(3)	1,200	-0,051	1,253(3)	1,199	-0,054	1,253(3)	1,199	-0,054
O2–C6	1,406(3)	1,349	-0,057	1,406(4)	1,351	-0,055	1,406(4)	1,351	-0,055
O2–C9	1,447(4)	1,412	-0,035	1,426(5)	1,408	-0,018	1,426(5)	1,408	-0,018
O3–C10	1,438(4)	1,402	-0,036	1,361(7)	1,404	0,043	1,361(7)	1,405	0,044
N1–C1	1,324(3)	1,351	0,027	1,344(3)	1,351	0,007	1,344(3)	1,351	0,007
N2–C12	1,505(4)	1,461	-0,044	1,633(13)	1,457	-0,176	1,588(16)	1,457	-0,131
N2–C11	1,495(4)	1,453	-0,042	1,630(11)	1,446	-0,184	1,205(12)	1,448	0,243
C1–C2	1,537(4)	1,527	-0,010	1,525(4)	1,527	0,002	1,525(4)	1,527	0,002
C2–C3	1,538(4)	1,512	-0,026	1,542(4)	1,512	-0,030	1,542(4)	1,512	-0,030
C3–C4	1,424(4)	1,385	-0,039	1,398(4)	1,385	-0,013	1,398(4)	1,385	-0,013
C3–C8	1,396(4)	1,395	-0,001	1,401(4)	1,395	-0,006	1,401(4)	1,395	-0,006
C4–C5	1,394(5)	1,389	-0,005	1,422(4)	1,389	-0,033	1,422(4)	1,389	-0,033
C5–C6	1,410(4)	1,386	-0,024	1,392(4)	1,386	-0,006	1,392(4)	1,385	-0,007
C6–C7	1,401(4)	1,392	-0,009	1,392(5)	1,391	-0,001	1,392(5)	1,391	-0,001
C7–C8	1,413(4)	1,379	-0,034	1,409(4)	1,379	-0,030	1,409(4)	1,379	-0,030
C9–C10	1,544(4)	1,518	-0,026	1,560(5)	1,521	-0,039	1,560(5)	1,520	-0,040
C10–C11	1,530(4)	1,525	-0,005	1,461(4)	1,539	0,078	1,725(9)	1,526	-0,199
C12–C13	1,492(5)	1,533	0,041	1,514(14)	1,530	0,016	1,08(2)	1,528	0,448
C12–C14	1,546(6)	1,527	-0,019	1,30(2)	1,536	0,236	1,601(16)	1,527	-0,074
O3–H3	0,820	0,948	0,129	0,820	0,949	0,129	0,820	0,949	0,129
N1–H1A	0,860	0,995	0,135	0,861	0,995	0,134	0,861	0,995	0,134
N1–H1B	0,860	0,992	0,133	0,860	0,992	0,133	0,860	0,992	0,133
N2–H2	0,860	1,001	0,140	0,861	0,998	0,137	0,861	1,001	0,140
C2–H2A	0,970	1,086	0,116	0,970	1,083	0,113	0,970	1,083	0,113
C2–H2B	0,969	1,083	0,114	0,970	1,086	0,116	0,970	1,086	0,116
C4–H4	0,930	1,077	0,147	0,931	1,076	0,146	0,931	1,076	0,146
C5–H5	0,932	1,072	0,141	0,930	1,072	0,142	0,930	1,072	0,142
C7–H7	0,930	1,074	0,145	0,930	1,074	0,145	0,930	1,074	0,145
C8–H8	0,928	1,076	0,148	0,930	1,076	0,146	0,930	1,076	0,146
C9–H9A	0,970	1,086	0,116	0,969	1,085	0,116	0,969	1,085	0,116
C9–H9B	0,971	1,081	0,111	0,970	1,084	0,114	0,970	1,084	0,115
C10–H10	0,981	1,088	0,108	0,980	1,081	0,101	0,980	1,083	0,103
C11–H11A	0,971	1,085	0,114	0,969	1,086	0,116	0,970	1,093	0,123
C11–H11B	0,970	1,087	0,117	0,968	1,082	0,114	0,970	1,085	0,115
C12–H12	0,980	1,086	0,106	0,979	1,086	0,107	0,983	1,095	0,112
C13–H13A	0,960	1,085	0,125	1,070	1,086	0,016	1,070	1,086	0,016
C13–H13B	0,958	1,086	0,127	1,070	1,084	0,014	1,070	1,085	0,015
C13–H13C	0,960	1,088	0,128	1,070	1,086	0,016	1,070	1,085	0,015
C14–H14A	0,960	1,087	0,127	1,070	1,086	0,016	1,070	1,085	0,015
C14–H14B	0,960	1,086	0,125	1,070	1,087	0,017	1,070	1,085	0,015
C14–H14C	0,959	1,084	0,125	1,070	1,086	0,016	1,070	1,087	0,017

**Tabela A.10** Ângulo das moléculas ( $^{\circ}$ ), nas moléculas S<sub>a</sub>, S<sub>b</sub> e S<sub>c</sub> do S-atenolol, no estado sólido e no estado gasoso após otimização HF/6-31G\*.

	S <sub>a</sub>			S <sub>b</sub>			S <sub>c</sub>		
	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crystal})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crystal})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crystal})$
C6-O2-C9	117,1(2)	120,5	3,4	118,0(3)	120,6	2,5	118,0(3)	120,5	2,5
C11-N2-C12	114,6(2)	116,8	2,2	128,3(6)	122,4	-11,5	108,9(9)	115,9	7,9
O1-C1-N1	122,9(3)	122,5	-0,4	121,6(2)	122,5	0,9	121,6(2)	122,5	0,9
O1-C1-C2	119,6(2)	120,2	0,6	120,7(2)	120,3	-0,5	120,7(2)	120,2	-0,5
N1-C1-C2	117,51(19)	117,2	-0,3	117,73(19)	117,2	-0,5	117,73(19)	117,3	-0,5
C1-C2-C3	111,8(2)	117,7	5,9	111,8(2)	117,6	5,9	111,8(2)	117,7	5,9
C2-C3-C4	119,9(3)	121,1	1,2	121,3(2)	121,1	-0,2	121,3(2)	121,1	-0,2
C2-C3-C8	122,6(2)	121,4	-1,2	121,4(2)	121,4	0,0	121,4(2)	121,4	0,0
C4-C3-C8	117,4(3)	117,5	0,1	117,3(2)	117,5	0,2	117,3(2)	117,5	0,2
C3-C4-C5	121,8(3)	122,0	0,2	121,3(3)	121,9	0,7	121,3(3)	121,9	0,7
C4-C5-C6	119,5(3)	119,6	0,1	119,9(3)	119,6	-0,3	119,9(3)	119,5	-0,3
O2-C6-C5	115,1(2)	124,5	9,4	124,1(3)	124,5	0,4	124,1(3)	124,5	0,4
O2-C6-C7	124,9(3)	116,1	-8,8	116,1(3)	116,1	0,0	116,1(3)	116,1	0,0
C5-C6-C7	120,0(3)	119,3	-0,7	119,8(3)	119,4	-0,5	119,8(3)	119,4	-0,5
C6-C7-C8	119,5(3)	120,2	0,7	119,6(3)	120,1	0,6	119,6(3)	120,1	0,6
C3-C8-C7	121,8(3)	121,5	-0,3	122,1(3)	121,5	-0,6	122,1(3)	121,5	-0,6
O2-C9-C10	108,1(2)	106,3	-1,8	107,3(3)	107,5	-1,0	107,3(3)	107,4	-1,0
O3-C10-C9	111,5(2)	110,5	-1,0	111,9(4)	109,9	-1,4	111,9(4)	110,1	-1,4
O3-C10-C11	108,3(2)	106,6	-1,7	110,5(4)	109,2	-3,9	127,3(4)	111,1	-20,7
C9-C10-C11	110,9(2)	112,2	1,3	109,5(2)	114,4	2,7	108,8(4)	113,3	3,4
N2-C11-C10	116,6(2)	111,8	-4,8	109,8(5)	118,6	2,0	105,3(7)	109,3	6,5
N2-C12-C13	113,0(2)	113,5	0,5	106,0(8)	110,9	7,5	129,7(14)	110,9	-16,2
N2-C12-C14	106,0(3)	108,9	2,9	121,7(10)	116,2	-12,8	99,4(9)	108,6	9,5
C13-C12-C14	111,8(3)	111,0	-0,8	118,4(11)	110,8	-7,4	114,2(12)	110,6	-3,2

*(Continua)*

Tabela A.10 (Continuação)

	S <sub>a</sub>			S <sub>b</sub>			S <sub>c</sub>		
	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crystal})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crystal})$	crystal	otimizada	$\Delta(\text{opt-crystal})$
C10-O3-H3	109,5	108,5	-1,0	109,5	108,5	-1,0	109,5	108,2	-1,0
C1-N1-H1A	120,0	117,6	-2,4	120,0	117,5	-2,4	120,0	117,5	-2,4
C1-N1-H1B	120,1	122,2	2,0	120,0	122,1	2,2	120,0	122,2	2,2
H1A-N1-H1B	119,9	118,8	-1,2	120,0	116,6	-1,3	120,0	118,7	-1,3
C11-N2-H2	122,6	110,4	-12,2	115,8	112,5	-5,4	125,7	107,9	-15,3
C12-N2-H2	122,8	109,5	-13,2	115,9	112,1	-6,3	125,4	109,4	-15,9
C1-C2-H2A	109,3	105,5	-3,8	109,2	105,6	-3,7	109,2	105,5	-3,7
C1-C2-H2B	109,3	105,6	-3,8	109,2	105,6	-3,6	109,2	105,6	-3,6
C3-C2-H2A	109,2	110,3	1,1	109,3	110,2	1,0	109,3	110,3	1,0
C3-C2-H2B	109,2	110,9	1,8	109,4	111,0	1,6	109,4	110,9	1,6
H2A-C2-H2B	107,9	106,0	-1,9	107,9	106,1	-1,9	107,9	106,1	-1,9
C3-C4-H4	119,1	119,5	0,5	119,4	119,6	0,2	119,4	119,6	0,2
C5-C4-H4	119,2	118,5	-0,7	119,4	118,5	-0,9	119,4	118,5	-0,9
C4-C5-H5	120,3	119,3	-1,0	120,0	119,2	-0,7	120,0	119,2	-0,7
C6-C5-H5	120,2	121,2	1,0	120,1	121,3	1,1	120,1	121,3	1,1
C6-C7-H7	120,4	118,7	-1,7	120,2	118,8	-1,5	120,2	118,8	-1,5
C8-C7-H7	120,1	121,1	1,0	120,2	121,1	0,9	120,2	121,1	0,9
C3-C8-H8	119,2	119,6	0,4	119,0	119,6	0,5	119,0	119,6	0,5
C7-C8-H8	119,1	119,0	-0,1	118,9	119,0	0,1	118,9	119,0	0,1
O2-C9-H9A	110,1	109,8	-0,3	110,3	110,3	-0,5	110,3	110,4	-0,5
O2-C9-H9B	110,1	110,7	0,6	110,3	110,1	0,4	110,3	109,9	0,4
C10-C9-H9A	110,2	109,9	-0,3	110,2	111,4	-0,3	110,2	110,8	-0,3
C10-C9-H9B	110,1	110,6	0,5	110,3	109,0	0,3	110,3	109,3	0,3
H9A-C9-H9B	108,3	109,5	1,2	108,5	108,6	1,0	108,5	109,0	1,0
O3-C10-H10	108,7	110,0	1,4	108,2	105,6	1,8	108,2	105,8	1,8
C9-C10-H10	108,8	107,8	-1,0	108,3	107,1	-0,5	108,3	107,9	-0,5
C11-C10-H10	108,6	109,7	1,1	108,3	110,3	1,4	88,7	108,1	21,0
N2-C11-H11A	108,2	109,0	0,9	109,7	107,9	-0,7	110,7	112,8	-1,7
N2-C11-H11B	108,2	113,6	5,4	109,8	109,3	3,8	110,8	109,6	2,8
C10-C11-H11A	108,1	108,1	0,0	109,8	107,2	-1,7	110,7	109,3	-2,6
C10-C11-H11B	108,1	107,6	-0,5	109,7	107,0	-2,1	110,6	108,7	-3,0
H11A-C11-H11B	107,4	106,5	-0,9	108,2	106,2	-1,7	108,8	107,0	-2,3
N2-C12-H12	108,6	106,9	-1,7	102,4	104,4	4,5	103,5	110,8	3,4
C13-C12-H12	108,7	108,3	-0,4	102,5	106,8	5,8	103,6	107,9	4,6
C14-C12-H12	108,6	108,0	-0,6	102,7	107,1	5,3	103,6	108,1	4,5
C12-C13-H13A	109,6	111,8	2,3	109,5	111,9	2,5	109,5	110,5	2,4
C12-C13-H13B	109,4	111,0	1,6	109,5	110,3	0,8	109,5	112,0	1,5
C12-C13-H13C	109,5	110,5	1,0	109,5	110,4	0,9	109,5	110,1	1,1
H13A-C13-H13B	109,4	107,7	-1,7	109,5	108,2	-1,2	109,5	107,3	-1,8
H13A-C13-H13C	109,4	107,9	-1,5	109,5	107,3	-2,2	109,5	108,6	-1,6
H13B-C13-H13C	109,5	107,7	-1,8	109,5	108,6	-0,9	109,5	108,1	-1,8
C12-C14-H14A	109,5	110,7	1,2	109,5	110,4	0,9	109,5	110,9	1,2
C12-C14-H14B	109,5	111,2	1,7	109,5	111,2	1,8	109,5	110,4	1,7
C12-C14-H14C	109,5	110,5	1,0	109,5	111,8	2,3	109,5	111,2	1,1
H14A-C14-H14B	109,4	107,7	-1,7	109,5	107,6	-1,8	109,5	108,5	-1,8
H14A-C14-H14C	109,5	107,9	-1,6	109,5	108,3	-1,2	109,5	107,7	-1,6
H14B-C14-H14C	109,4	108,7	-0,7	109,5	108,3	-1,2	109,5	108,0	-0,8

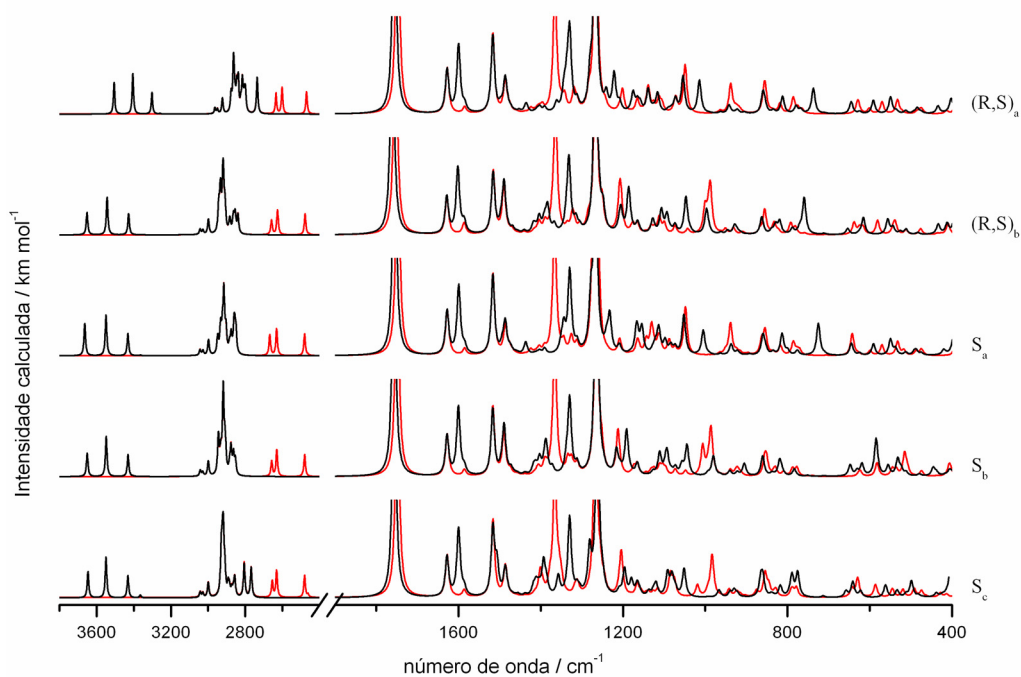
**Tabela A.11** Ângulos diedros (°), nas moléculas S<sub>a</sub>, S<sub>b</sub> e S<sub>c</sub> do S-atenolol, no estado sólido e no estado gasoso após otimização HF/6-31G\*.

	S <sub>a</sub>			S <sub>b</sub>			S <sub>c</sub>		
	crystal	otimizada	Δ(opt.-crystal)	crystal	otimizada	Δ(opt.-crist.)	crystal	otimizada	Δ(opt.-crist.)
C9-O2-C6-C5	-171,0(2)	-0,1	170,9	3,6(4)	-0,2	-3,8	3,6(4)	0,4	-3,2
C9-O2-C6-C7	7,5(4)	-179,9	172,6	-178,2(3)	179,5	-2,3	-178,2(3)	-179,8	-1,6
C6-O2-C9-C10	168,7(2)	-179,2	12,1	179,5(3)	177,2	-2,3	179,5(3)	177,8	-1,7
O1-C1-C2-C3	-44,7(4)	-165,6	-120,9	38,7(4)	162,9	124,2	38,7(4)	165,2	126,5
N1-C1-C2-C3	135,0(3)	16,9	-118,1	-142,1(2)	-19,9	122,2	-142,1(2)	-17,4	124,7
C1-C2-C3-C4	-72,6(3)	85,9	158,5	-105,3(3)	-84,7	20,7	-105,3(3)	-85,7	19,6
C1-C2-C3-C8	104,8(3)	-93,9	161,3	74,0(3)	95,2	21,2	74,0(3)	94,2	20,2
C2-C3-C4-C5	179,7(3)	-179,6	0,7	179,3(3)	179,6	0,3	179,3(3)	145,1	-34,2
C8-C3-C4-C5	2,2(4)	0,2	-2	-0,1(4)	-0,2	-0,1	-0,1(4)	-0,2	-0,1
C2-C3-C8-C7	-179,3(3)	179,5	-1,2	-178,5(3)	-179,6	-1,1	-178,5(3)	-143,4	35,1
C4-C3-C8-C7	-1,8(4)	-0,3	1,6	0,9(4)	0,2	-0,7	0,9(4)	0,2	-0,7
C3-C4-C5-C6	-0,5(4)	-0,1	0,4	-0,3(4)	0	0,3	-0,3(4)	0	0,3
C4-C5-C6-O2	177,1(3)	-179,9	3	177,9(3)	179,8	1,9	177,9(3)	179,8	1,9
C4-C5-C6-C7	-1,5(4)	0,0	1,5	-0,3(4)	0,1	0,4	-0,3(4)	0,1	0,4
O2-C6-C7-C8	-176,6(3)	179,9	-3,5	-177,2(3)	-179,8	-2,6	-177,2(3)	-179,8	-2,6
C5-C6-C7-C8	1,8(4)	0,0	-1,8	1,1(4)	0	-1,1	1,1(4)	0	-1,1
C6-C7-C8-C3	-0,1(4)	0,2	0,3	-1,5(4)	-0,1	1,4	-1,5(4)	-0,1	1,4
O2-C9-C10-O3	69,8(3)	59,2	-10,6	-60,1(3)	-63,3	-3,2	-60,1(3)	-59,8	0,3
O2-C9-C10-C11	-169,4(2)	178,0	-12,6	62,8(5)	59,9	-2,9	85,6(5)	65,4	-20,2
O3-C10-C11-N2	-159,9(2)	-175,5	-15,6	-156,7(4)	179	-24,3	-35,3(10)	-61,5	-26,2
C9-C10-C11-N2	77,5(3)	63,4	-14,1	79,6(5)	55,4	-24,2	-174,3(7)	173,9	-11,8
C10-C11-N2-C12	70,1(3)	89,7	19,6	151,0(6)	84	-67	147,6(9)	170,3	22,7
C13-C12-N2-C11	56,8(4)	74,6	17,8	43,4(10)	66,9	23,5	40,0(2)	70,9	30,9
C14-C12-N2-C11	179,6(3)	-161,2	19,2	-95,9(15)	-60,8	35,1	172,8(11)	-167,4	19,8
C6-O2-C9-H9A	48,3	-60,4	-108,7	59,5	-61,2	-120,7	59,5	-61,3	-120,7
C6-O2-C9-H9B	-71,0	60,6	131,6	-60,3	58,7	119,0	-60,3	59,0	119,3
H3-O3-C10-C9	0,6	-52,8	-53,3	61,4	56,5	-4,8	61,4	52,3	-9,1
H3-O3-C10-C11	-121,7	-174,9	-53,2	-60,9	-69,7	-8,7	-76,6	-74,2	2,4
H3-O3-C10-H10	120,5	66,2	-54,3	-179,4	171,7	-8,9	-179,4	168,7	-11,9
O1-C1-N1-H1A	0,1	5,4	5,3	0,1	-5,9	-6,0	0,1	-5,5	-5,6
O1-C1-N1-H1B	-179,9	171,3	-8,9	-180,0	-170,4	9,6	-180,0	-171,1	8,9
C2-C1-N1-H1A	-179,7	-177,2	2,5	-179,1	177,0	-3,8	-179,1	177,2	-3,7
C2-C1-N1-H1B	0,4	-11,3	-11,7	0,8	12,5	11,7	0,8	11,6	10,8
O1-C1-C2-H2A	-165,7	70,8	-123,5	-82,4	-73,6	8,8	-82,4	-71,3	11,1
O1-C1-C2-H2B	76,3	-41,2	-117,5	159,8	38,5	-121,3	159,8	40,8	-119,1
N1-C1-C2-H2A	14,0	-106,7	-120,7	96,9	103,5	6,7	96,9	106,1	9,3
N1-C1-C2-H2B	-103,9	141,3	-114,8	-20,9	-144,3	-123,4	-20,9	-141,8	-120,9
H2A-C2-C3-C4	48,4	-153,0	158,6	15,7	154,3	138,6	15,7	153,2	137,6
H2A-C2-C3-C8	-134,2	27,2	161,4	-165,0	-25,9	139,1	-165,0	-26,9	138,0
H2B-C2-C3-C4	166,2	-35,8	158,0	133,6	37,0	-96,6	133,6	36,0	-97,6
H2B-C2-C3-C8	-16,4	144,4	160,8	-47,1	-143,2	-96,1	-47,1	-144,1	-97,1
C2-C3-C4-H4	-0,2	0,6	0,8	-0,6	-0,6	0,0	-0,6	-0,6	0,0
C8-C3-C4-H4	-177,8	-179,6	-1,8	-180,0	179,6	-0,4	-180,0	179,6	-0,4
C2-C3-C8-H8	0,8	-0,7	-1,5	1,6	0,7	-0,9	1,6	0,7	-0,9
C4-C3-C8-H8	178,2	179,5	1,2	-179,0	-179,4	-0,5	-179,0	-179,5	-0,5
C3-C4-C5-H5	179,4	-179,7	0,9	179,7	179,8	0,1	179,7	179,7	0,0
H4-C4-C5-C6	179,4	179,7	0,3	179,7	-179,8	0,6	179,7	-179,7	0,6
H4-C4-C5-H5	-0,7	0,1	0,8	-0,4	0,0	0,4	-0,4	0,0	0,3
H5-C5-C6-O2	-2,8	-0,3	2,5	-2,1	0,0	2,1	-2,1	0,1	2,2
H5-C5-C6-C7	178,6	179,6	1,0	179,8	-179,7	0,5	179,8	-179,6	0,6
O2-C6-C7-H7	3,4	0,4	-3,0	2,8	-0,3	-3,1	2,8	-0,3	-3,2
C5-C6-C7-H7	-178,2	-179,5	-1,3	-178,9	179,5	-1,6	-178,9	179,5	-1,6
C6-C7-C8-H8	179,8	-179,6	0,6	178,5	179,5	1,1	178,5	179,6	1,1
H7-C7-C8-C3	179,9	179,6	-0,3	178,5	-179,6	1,9	178,5	-179,6	1,9
H7-C7-C8-H8	-0,2	-0,1	0,1	-1,6	0,1	1,6	-1,6	0,1	1,6

(continua)

Tabela A.11 (Continuação)

	S <sub>a</sub>			S <sub>b</sub>			S <sub>c</sub>		
	crystal	otimizada	Δ(opt.-críst.)	crystal	otimizada	Δ(opt.-críst.)	crystal	otimizada	Δ(opt.-críst.)
O2-C9-C10-H10	-50,0	-61,1	-11,1	-179,3	-177,6	1,8	-179,3	-174,9	4,5
H9A-C9-C10-O3	-169,9	-59,6	110,3	60,0	175,8	115,8	60,0	179,6	119,6
H9A-C9-C10-C11	-49,1	59,2	108,3	-177,1	-61,0	116,1	-154,3	-55,3	99,0
H9A-C9-C10-H10	70,3	-179,8	109,9	-59,3	61,5	120,8	-59,3	64,5	123,7
H9B-C9-C10-O3	-50,5	179,4	-130,2	179,7	55,9	-123,8	179,7	59,4	-120,3
H9B-C9-C10-C11	70,3	-61,8	-132,2	-57,4	179,1	-123,5	-34,5	-175,4	-140,9
H9B-C9-C10-H10	-170,3	59,1	-130,6	60,5	-58,3	-118,8	60,5	-55,7	-116,2
O3-C10-C11-H11A	-37,8	64,5	102,3	82,7	56,6	-26,1	84,3	62,4	-21,9
O3-C10-C11-H11B	78,1	-50,2	-128,2	-36,0	-56,9	-20,9	-155,0	178,9	-26,1
C9-C10-C11-H11A	-160,5	-56,6	103,9	-41,1	-66,9	-25,9	-54,7	-62,2	-7,6
C9-C10-C11-H11B	-44,6	-171,2	-126,6	-159,7	179,5	-20,8	66,0	54,3	-11,7
H10-C10-C11-N2	-42,1	-56,4	-14,4	-38,3	-65,4	-27,1	76,8	54,3	-22,5
H10-C10-C11-H11A	80,0	-176,4	103,6	-158,9	172,3	-28,8	-163,6	178,2	-18,3
H10-C10-C11-H11B	-164,1	69,0	-127,0	82,4	58,7	-23,7	-42,9	-65,4	-22,5
C10-C11-N2-H2	-110,0	-144,2	-34,2	-29,0	-54,1	-25,2	-32,6	47,2	79,8
H11A-C11-N2-C12	-52,0	-150,8	-98,8	-88,3	-153,9	-65,7	27,9	48,4	20,5
H11A-C11-N2-H2	128,0	-24,7	-152,7	91,8	67,9	-23,8	-152,2	-74,6	77,6
H11B-C11-N2-C12	-168,0	-32,3	135,7	30,4	-38,9	-69,3	-92,8	-70,7	22,1
H11B-C11-N2-H2	12,0	93,8	81,8	-149,6	-177,0	-27,5	87,1	166,3	79,2
C13-C12-N2-H2	-123,1	-51,8	71,3	-136,7	-154,8	-18,2	-139,7	-166,9	-27,2
C14-C12-N2-H2	-0,3	72,4	72,7	84,1	77,5	-6,5	-7,1	-45,1	-38,0
H12-C12-N2-C11	-63,9	-44,7	19,2	150,5	-178,4	31,1	-80,7	-48,9	31,8
H12-C12-N2-H2	116,2	-171,1	72,7	-29,6	-40,1	-10,6	99,4	73,4	-26,0
N2-C12-C13-H13A	-66,4	-56,9	9,6		-69,6			177,3	
N2-C12-C13-H13B	173,7	-177,1	9,2		51,0			-63,1	
N2-C12-C13-H13C	53,6	63,4	9,8		171,0			57,3	
C14-C12-C13-H13A	174,1	-179,9	6,0		61,0			56,7	
C14-C12-C13-H13B	54,1	59,8	5,7		-178,5			176,4	
C14-C12-C13-H13C	-65,9	-59,7	6,3		-58,4			-63,2	
H12-C12-C13-H13A	54,2	61,7	7,4		177,2			-61,2	
H12-C12-C13-H13B	-65,7	-58,6	7,1		-62,2			58,4	
H12-C12-C13-H13C	174,2	-178,1	7,7		57,8			178,8	
N2-C12-C14-H14A	-73,6	-62,2	11,4		-170,8			179,5	
N2-C12-C14-H14B	166,4	178,1	11,7		-51,3			-60,2	
N2-C12-C14-H14C	46,5	57,3	10,8		69,8			59,7	
C13-C12-C14-H14A	50,0	63,5	13,5		61,5			-58,6	
C13-C12-C14-H14B	-70,0	-56,2	13,8		-179,0			61,7	
C13-C12-C14-H14C	170,1	-177,0	12,9		-57,8			-178,4	
H12-C12-C14-H14A	169,9	-178,0	12,1		-54,6			59,3	
H12-C12-C14-H14B	49,9	62,3	12,5		64,8			179,6	
H12-C12-C14-H14C	-70,1	-58,5	11,6		-174,0			-60,5	



**Figura A.1** Espectros teóricos de infravermelho dos vários conforméros do atenolol (linha preta) e do atenolol deuterado (linha vermelha).



**Tabela A.12** Descrição aproximada das bandas de absorção para o conformero (R,S)<sub>a</sub>. Nas colunas seguintes são indicados o número de onda,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>), e entre parêntesis é apresentado o valor da intensidade calculada,  $I_{\text{cal}}$  (km mol<sup>-1</sup>), para os cinco conformeros em estudo.

Descrição aproximada para (R,S) <sub>a</sub>	(R,S) <sub>a</sub>	(R,S) <sub>b</sub>	S <sub>a</sub>	S <sub>b</sub>	S <sub>c</sub>
v(O3-H)	3665 (66)	3652 (47)	3664 (67)	3651 (48)	3647 (55)
v <sub>a</sub> (N1-H <sub>2</sub> )	3549 (84)	3544 (79)	3550 (85)	3549 (84)	3550 (85)
v <sub>s</sub> (N1-H <sub>2</sub> )	3431 (46)	3428 (44)	3432 (46)	3431 (46)	3432 (46)
v(N2-H)	3382 (1.2)	3357 (0.4)	3365 (1.1)	3404 (0.5)	3365 (5.6)
v(C5-H) anel	3044 (12)	3043 (11)	3044 (12)	3043 (12)	3043 (11)
v(C7-H) anel	3028 (10)	3028 (9)	3028 (10)	3029 (8)	3029 (9)
v(C8-H) anel	2998 (18)	2999 (17)	2998 (18)	3000 (16)	3000 (17)
v(C4-H) anel	2998 (15)	2998 (14)	2998 (15)	2999 (15)	2999 (14)
v <sub>a</sub> (C9-H <sub>2</sub> )	2944 (37)	2934 (39)	2949 (35)	2919 (40)	2919 (40)
v <sub>s</sub> (C2-H <sub>2</sub> )	2931 (7)	2935 (9)	2930 (7)	2932 (7)	2931 (7)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>s</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ef	2930 (82)				2929 (73)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>s</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ff	2926 (39)				2926 (42)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>s</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ff	2919 (19)				
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> )	2909 (50)	2933 (42)	2923 (43)		2910 (42)
v <sub>s</sub> (C11-H <sub>2</sub> )	2900 (66)		2904 (35)		2892 (24)
v <sub>s</sub> (C2-H <sub>2</sub> )	2884 (18)	2882 (17)	2885 (18)	2884 (17)	2885 (17)
v <sub>s</sub> (C9-H <sub>2</sub> ), v(C10-H)	2875 (63)				
v <sub>s</sub> (C9-H <sub>2</sub> ), v(C10-H)	2868 (9)				
v <sub>s</sub> (C14-H <sub>3</sub> )	2864 (5)	2854 (39)	2857 (39)	2853 (30)	
v <sub>s</sub> (C11-H <sub>2</sub> )	2862 (26)	2839 (38)	2861 (48)		2806 (71)
v <sub>s</sub> (C13-H <sub>3</sub> )	2856 (40)				2857 (39)
v(C12-H)	2784 (76)	2863 (28)			2768 (63)
v(C1=O1), amida I	1756 (546)	1761 (533)	1755 (549)	1757 (548)	1756 (552)
v(C=C) anel	1628 (91)	1628 (77)	1628 (92)	1628 (84)	1628 (84)
δ(N1-H <sub>2</sub> ), amida II	1600 (143)	1601 (139)	1599 (144)	1600 (143)	1600 (143)
v(C=C) anel	1585 (14)	1586 (23)	1585 (15)	1586 (14)	1586 (15)
δ(C-H) anel	1516 (163)	1516 (128)	1516 (166)	1517 (139)	1516 (141)
δ(C11-N2-H)	1498 (11)	1497 (16)	1493 (16)	1496 (8)	1506 (63)
δ(C9-H <sub>2</sub> )	1487 (69)	1489 (105)	1486 (66)	1489 (103)	1486 (56)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef	1481 (10)	1468 (10)	1476 (5)	1472 (11)	1480 (4)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef, δ(C11-H <sub>2</sub> )	1473 (6)				
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ff, δ(C11-N2-H)	1453 (4)				
δ(C2-H <sub>2</sub> )	1438 (4)	1440 (5)	1438 (4)	1438 (4)	1438 (4)
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C10-O3-H)	1435 (17)	1418 (16)	1436 (21)	1417 (16)	1418 (17)
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(O3-C10-H), w(C11-H <sub>2</sub> )	1409 (5)	1413 (7)	1410 (3)	1412 (14)	1412 (23)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef	1403 (12)	1404 (32)	1403 (7)	1403 (32)	1403 (10)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ff	1391 (11)	1389 (13)	1391 (12)	1386 (8)	1386 (26)
δ(N2-C12-H)	1362 (18)	1367 (17)		1372 (14)	1357 (40)
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C9-C10-H), δ(C13-C12-H)	1344 (37)				
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C9-C10-H), δ(C13-C12-H)	1340 (13)				
δ(O3-C10-H), w(C11-H <sub>2</sub> )	1336 (48)				
v(C1-N1), δ(N1-H <sub>A</sub> ), amida III	1330 (160)	1332 (142)	1330 (165)	1330 (153)	1330 (165)
w(C2-H <sub>2</sub> ), δ(C-H) anel ef	1312 (19)	1314 (33)	1312 (18)	1312 (20)	1312 (16)
tw(C9-H <sub>2</sub> ), tw(C11-H <sub>2</sub> )	1280 (65)		1278 (97)		
v(C6-O2)	1267 (463)	1268 (400)	1267 (423)	1266 (316)	1262 (415)
tw(C9-H <sub>2</sub> )	1241 (33)	1259 (54)	1240 (25)	1262 (196)	1250 (26)
δ(C10-O3-H), δ(C11-C10-H)	1222 (79)	1248 (46)	1232 (75)	1216 (49)	1196 (56)
tw(C2-H <sub>2</sub> )	1208 (17)	1205 (47)	1209 (17)	1208 (10)	1209 (10)
v(C12-N2)	1176 (39)	1186 (93)	1167 (40)	1191 (93)	1180 (31)
δ(C-C-H) anel ef	1165 (20)	1165 (19)	1165 (25)	1165 (24)	1166 (25)
tw(C2-H <sub>2</sub> ), δ(C-C-H) anel ff	1126 (6)	1128 (17)	1128 (7)	1127 (7)	1126 (10)
v(C10-O3)	1116 (40)	1093 (38)	1121 (17)	1111 (46)	1120 (26)

v(C9–C10)	1090 (6)	1107 (48)	1085 (12)	1098 (10)	1092 (47)
$\rho$ (N1–H <sub>2</sub> )	1082 (6)	1084 (4)	1082 (6)	1082 (5)	1082 (12)
v(C=C) anel ff	1073 (13)	1074 (17)	1073 (14)	1073 (15)	1073 (14)
v(C11–N2)	1072 (16)		1098 (27)	1057 (21)	1081 (30)
v(C9–O2)	1054 (76)	1047 (77)	1052 (83)	1044 (63)	1051 (59)
$\delta$ (C10–O3–H)	1014 (69)	1047 (77)	1005 (51)	1044 (63)	1051 (59)
$\delta$ (C=C) anel ff	992 (1)	992 (6)	992 (2)	994 (6)	993 (1)
$\gamma$ (C–H) anel ff	963 (3)	962 (4)	963 (3)	964 (2)	963 (2)
$\rho$ (C9–H <sub>2</sub> )	942 (17)	946 (8)	937 (23)	941 (10)	940 (10)
$\rho$ (C2–H <sub>2</sub> )	922 (8)	922 (6)	922 (8)	922 (7)	922 (7)
$\gamma$ (C–H) anel ef	860 (40)	863 (36)	860 (41)	861 (42)	860 (37)
$\gamma$ (C–H) anel ef	812 (35)	819 (27)	813 (45)	819 (33)	818 (23)
$\gamma$ (C–H) anel ff	780 (15)	788 (12)	776 (10)	784 (15)	789 (44)
$\rho$ (N2–H)	737 (53)	760 (76)	725 (67)	585 (78)	776 (51)
w(C1=O1)	645 (25)	654 (12)	645 (25)	648 (23)	641 (33)
$\tau$ (N1–H <sub>2</sub> )	592 (28)	616 (35)	591 (24)	619 (25)	623 (13)
$\rho$ (C1=O1), $\gamma$ (C–H) anel ef	550 (35)	557 (31)	550 (33)	556 (20)	562 (26)
$\tau$ (C1–N1)	485 (12)	484 (4)	487 (9)	480 (4)	482 (4)
$\tau$ (N2–H)	435 (15)	396 (20)	421 (9)	446 (17)	439 (8)
$\tau$ (O3–H)	375 (139)	366 (157)	378 (149)	363 (131)	399 (176)

Abreviaturas: v, alongação; a, assimétrico; s, simétrico;  $\delta$ , deformação angular no plano;  $\gamma$ , deformação angular fora do plano; w, *wagging*; tw, *twisting*;  $\rho$ , *rocking*;  $\tau$ , torção; ef, em fase; ff, fora de fase.

**Tabela A.13** Descrição aproximada das bandas de absorção para o conformero deuterado (R,S)<sub>a</sub>. Nas colunas seguintes são indicados o número de onda,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>), e entre parêntesis é apresentado o valor da intensidade calculada,  $I_{\text{cal}}$  (km mol<sup>-1</sup>), para os cinco conformeros deuterados em estudo.

Descrição aproximada para (R,S) <sub>a</sub>	(R,S) <sub>a</sub>	(R,S) <sub>b</sub>	S <sub>a</sub>	S <sub>b</sub>	S <sub>c</sub>
v(C5-H) anel	3044 (12)	3043 (11)	3044 (12)	3042 (12)	3043 (12)
v(C7-H) anel	3028 (10)	3028 (9)	3028 (10)	3029 (8)	3029 (9)
v(C8-H) anel	2998 (18)	2999 (17)	2998 (18)	3000 (16)	3000 (17)
v(C4-H) anel	2998 (15)	2998 (14)	2998 (15)	2999 (15)	2999 (14)
v <sub>a</sub> (C9-H <sub>2</sub> )	2944 (37)	2934 (39)	2949 (35)	2919 (42)	2919 (39)
v <sub>a</sub> (C2-H <sub>2</sub> )	2931 (7)	2935 (8)	2930 (7)	2932 (7)	2931 (7)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>a</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ef	2930 (82)				2929 (73)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>a</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ff	2926 (39)				2926 (43)
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> ), v <sub>a</sub> (C14-H <sub>3</sub> ), ff	2919 (19)				
v <sub>a</sub> (C13-H <sub>3</sub> )	2909 (51)	2933 (41)	2923 (43)		2910 (42)
v <sub>a</sub> (C11-H <sub>2</sub> )	2900 (66)		2904 (35)		2892 (24)
v <sub>s</sub> (C2-H <sub>2</sub> )	2884 (18)	2882 (17)	2885 (18)	2884 (17)	2885 (17)
v <sub>s</sub> (C9-H <sub>2</sub> ), v(C10-H)	2875 (63)				
v <sub>s</sub> (C9-H <sub>2</sub> ), v(C10-H)	2868 (9)				
v <sub>s</sub> (C14-H <sub>3</sub> )	2864 (5)	2854 (39)	2857 (39)	2853 (30)	
v <sub>s</sub> (C11-H <sub>2</sub> )	2862 (26)	2839 (40)	2861 (48)		2806 (73)
v <sub>s</sub> (C13-H <sub>3</sub> )	2856 (40)				2857 (39)
v(C12-H)	2784 (76)	2863 (28)			2768 (63)
v(O3-D)	2668 (43)	2658 (30)	2668 (43)	2658 (32)	2654 (34)
v <sub>a</sub> (N1-D <sub>2</sub> )	2630 (55)	2626 (52)	2631 (56)	2630 (55)	2631 (56)
v <sub>a</sub> (N1-D <sub>2</sub> )	2480 (46)	2478 (44)	2480 (46)	2480 (46)	2480 (46)
v(N2-D)	2475 (2.2)	2456 (1.1)	2462 (2.0)	2491 (1.5)	2462 (5.6)
v(C1=O1), amida I	1748 (530)	1753 (517)	1747 (533)	1749 (531)	1748 (535)
v(C=C) anel	1627 (96)	1628 (81)	1627 (96)	1627 (88)	1627 (89)
v(C=C) anel	1585 (13)	1586 (24)	1585 (14)	1586 (13)	1586 (14)
δ(C-H) anel	1516 (167)	1515 (133)	1516 (170)	1516 (145)	1516 (161)
δ(C9-H <sub>2</sub> )	1486 (65)	1490 (99)	1486 (60)	1489 (91)	1486 (60)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef	1482 (7)	1470 (7)	1469 (4)	1474 (9)	1481 (4)
δ(C11-H <sub>2</sub> )	1475 (9)	1483 (4)	1476 (6)		1489 (3)
δ(C2-H <sub>2</sub> )	1438 (2)	1440 (3)	1438 (1)	1439 (2)	1438 (1)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ef	1403 (6)	1404 (22)	1404 (11)	1405 (11)	1402 (15)
δ(C13-H <sub>3</sub> ), δ(C14-H <sub>3</sub> ), ff	1396 (12)		1391 (11)	1387 (10)	1394 (10)
v(C1-N1), δ(N1-D <sub>2</sub> )	1366 (268)	1364 (221)	1366 (267)	1365 (264)	1366 (264)
δ(C13-C12-H)	1359 (10)	1335 (12)			1356 (36)
δ(C13-C12-H)	1350 (12)		1328 (5)		1350 (26)
w(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C9-C10-H)	1342 (28)				
w(C2-H <sub>2</sub> )	1312 (13)	1317 (8)	1312 (17)	1312 (12)	1312 (17)
δ(C-C-H) anel	1311 (6)	1305 (12)	1311 (3)	1310 (9)	1309 (9)
w(C11-H <sub>2</sub> )	1283 (30)	1284 (21)			
v(C6-O2)	1266 (531)	1267 (422)	1262 (361)	1265 (483)	1267 (442)
tw(C9-H <sub>2</sub> )	1244 (12)	1251 (52)	1240 (2)		
tw(C2-H <sub>2</sub> )	1209 (5)	1208 (72)	1208 (27)	1208 (4)	1209 (8)
v(C12-N2), δ(N2-D)	1201 (47)	1205 (52)		1212 (92)	1204 (91)
δ(C-C-H) anel ef	1165 (25)	1165 (20)	1165 (25)	1165 (23)	1166 (25)
δ(N1-D <sub>2</sub> )	1144 (4)	1145 (3)	1144 (2)	1144 (4)	1144 (4)
δ(C10-O3-D)	1139 (52)		1131 (57)		
tw(C2-H <sub>2</sub> ), δ(C-C-H) anel	1126 (15)	1126 (4)	1125 (10)	1124 (12)	1126 (8)
v(C10-O3)	1113 (27)	1112 (33)	1110 (27)	1111 (19)	1138 (8)
δ(C=C) anel	1073 (12)	1073 (17)	1074 (13)	1073 (13)	1073 (10)
v(C11-N2)	1071 (21)	1001 (50)	1115 (18)	1048 (10)	1077 (25)
δ(C10-O3-D)	938 (61)	988 (96)	939 (67)	986 (97)	984 (84)
ρ(C9-H <sub>2</sub> ), δ(C1-N1-D <sub>1A</sub> )	925 (7)	933 (7)	915 (4)	926 (7)	915 (5)
γ(C-H) anel ef	855 (49)	856 (51)	855 (49)	856 (33)	855 (49)
δ(C10-O3-H)	818 (21)	867 (9)	817 (19)	851 (30)	845 (21)
δ(C1-N1-D <sub>1B</sub> )	786 (33)	793 (23)	786 (27)	788 (16)	790 (14)
γ(C-H) anel	775 (11)	781 (14)	777 (8)	777 (18)	778 (19)
ρ(N2-D)	629 (31)	621 (28)	643 (46)	516 (46)	630 (36)

w(C1=O1)	570 (25)	581 (30)	571 (22)	583 (28)	586 (26)
$\gamma$ (C-H) anel	533 (29)	538 (22)	533 (29)	536 (13)	545 (17)
$\rho$ (C1=O1)	478 (6)	477 (12)	476 (9)	475 (11)	475 (13)
$\tau$ (O3-D)	277 (79)	271 (69)	279 (86)	340 (24)	294 (76)

Abreviaturas: v, alongação; a, assimétrico; s, simétrico;  $\delta$ , deformação angular no plano;  $\gamma$ , deformação angular fora do plano; w, *wagging*; tw, *twisting*;  $\rho$ , *rocking*;  $\tau$ , torção; ef, em fase; ff, fora de fase.