



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE DUAS SULFONAMIDAS
E DE UM ANÁLOGO DE CHALCONA DO TIPO RETINÓIDE**

*William Borges Fernandes**

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Co-orientadora: Profa. Dra. Caridad Noda Pérez

* Bolsista CAPES

Anápolis - GO

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE DUAS SULFONAMIDAS
E DE UM ANÁLOGO DE CHALCONA DO TIPO RETINÓIDE**

*William Borges Fernandes**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Co-orientadora: Profa. Dra. Caridad Noda Pérez

*Bolsista CAPES

Anápolis - GO


2011

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE DUAS SULFONAMIDAS E DE UM ANÁLOGO DE
CHALCONA DO TIPO RETINÓIDE

WILLIAM BORGES FERNANDES

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás apresentada como parte dos
requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada por:



Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano



Profa. Dra. Caridad Noda Pérez



Prof. Dr. Felipe Terra Martins

ANÁPOLIS, GO - BRASIL
FEVEREIRO 2011

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família e especialmente aos meus pais e minha irmã por terem me incentivado e apoiado em todos os momentos da minha vida. Aos meus amigos que constituíram minha família UEG e a todos aqueles que serviram de inspiração para minha vida pessoal e profissional. Há todos vocês muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Hamilton Barbosa Napolitano pela amizade, orientação, incentivo e apoio durante todas as etapas de realização deste trabalho.

À professora Dra. Caridad Noda Pérez pela co-orientação, incentivo e os grandiosos ensinamentos.

Ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) pelo suporte técnico, representados pelas figuras dos professores doutores Ademir João Camargo e Solemar Silva Oliveira.

A todos os professores que tive a oportunidade de conhecer durante o mestrado em Ciências Moleculares, pela motivação, amizade e dedicação, mesmo com todas as dificuldades.

Ao professor Dr. Antônio Carlos Severo Menezes pela a oportunidade de participar do Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD) durante seis meses na Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)

Ao professor Dr. Júlio Zukerman Schpector no qual tenho profunda admiração e gratidão pelas colaborações e pelas valiosas sugestões.

Aos organizadores da Escola de Verão em Cristalografia (2009 American Crystallographic Association Summer Course in Small Molecule Crystallography) que se realizou na Indiana University of Pennsylvania (IUP) na cidade de Indiana (EUA), representados pelos professores Dr. Charles H. Lake, e Dr. Bryan Craven, devido aos formidáveis e inesquecíveis momentos que passamos juntos.

Aos organizadores da International School on Fundamental Crystallography (Mathematical and Theoretical Crystallography - MaThCryst) que se realizou na Universidade de la República, na cidade de Montevideo - Uruguai, representados pelos professores Dr. Leopoldo

Suescun, Dr. Máximo Nespolo e Dr. Moys Aroyo pelos formidáveis ensinamentos.

Ao professor Dr. Felipe Terra Martins pelo apoio e importantes sugestões.

Aos grandes amigos que fiz durante este período pelos momentos inesquecíveis que, com certeza, ficarão guardados para sempre em nossas memórias.

Esse trabalho foi desenvolvido com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

CURRICULUM VITAE

1. Atuação Profissional

- 2008 – 2008 ZAZ Indústria e Comércio LTDA – Goiânia, Brasil.
2006 – 2007 Iniciação Científica ITI / CNPq / IGTF
2004 – 2005 Iniciação Científica PVIC/UEG

2. Formação Complementar

- *Mastering English Course* (228h) – CCAA – 2010.
- *Español International* (360h) – CCAA – 2010.
- Fármacos Inorgânicos e Mecanismos de Ação (12h) – UFSCar – 2010.
- Química Farmacêutica Medicinal (6h) – UFG – 2010.
- Planejamento Racional de Fármacos (6h) – SBQ – 2010.
- Espectroscopia de Fluorescência (8h) UFG – 2009.
- Inglês (262h) Alpes Inglês e Espanhol LTDA – 2008.
- Windows e Microsoft Office avançados (80h) Byte Center – 2007.
- Engenharia de Fármacos (12h) UEG – 2007.

3. Participação em eventos

- XX Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia – LNLS – Campinas – 2009.
- *International School on Fundamental Crystallography (MaThCryst) and Workshop on Representation Theory of Space Groups* – UR – Montevideo – Uruguai – 2010.
- 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química e Workshop: Interfaces entre Química e Biologia – Águas de Lindóia – 2010.
- XXVII Semana da Física – UFG – 2010.
- II Simpósio Nacional em Tecnologia e Desenvolvimento de Fármacos – UEG – 2010.
- XVI Semana da Química UFG e VI Semana da Química UEG – 2010.
- XXX Escola de Verão em Química Prof. Dr. José Tércio Ferreira – UFSCar – 2010.
- I Semana da Escrita Científica do IFSC – USP – 2010.
- XXVI Semana da Física – UFG – 2009.
- II Congresso Internacional de Medicamentos – Brasília – 2009.
- I Simpósio Nacional em Tecnologia e Desenvolvimento de Fármacos – UEG – 2009.
- XIX Reunião da Associação Brasileira de Cristalografia – UFMG – 2009.
- I Workshop de Ensino, Pesquisa e Extensão em Química – UEG – 2009.
- *ACA Summer Course in Small Molecule Crystallography* – IUP – Indiana – USA – 2009.

- I Simpósio de Biotecnologia Molecular Industrial – PUC-GO – 2008.
- IV Congresso de Pesquisa Ensino e Extensão – UFG – 2007.
- I, II e III Semana da Química – UEG – 2005, 2006 e 2007.
- III Seminário de IC e I Jornada de Pesquisa e Pós Graduação da UEG – 2005.
- XXI Semana da Física – UFG – 2004.
- XII ENEQ, III ECOQ, V Semana do Químico, XIII ECODEQ – UFG – 2004.

4. Produção bibliográfica

1. FERNANDES, W. B.; NODA PEREZ, C.; NAPOLITANO, H. B. *Synthesis and Structural Analysis of 'retinoid-like' Chalcone C₂₀H₂₂NO₂*. In: *International School on Fundamental Crystallography*, 2010, Montevideo – Uruguai.
2. MALASPINA, L. A.; FERNANDES, W. B.; MARINHO, R. F.; LARIUCCI, C.; NODA PEREZ, C.; NAPOLITANO, H. B. *Molecular and Crystallographic Structure of the Phenyl Sulfonylamide Acetophenone as an Intermediary of Sulfonamide Chalcone*. In: *Anais do XXX ENFMC*, 2010, Águas de Lindóia – SP.
3. FERNANDES, W. B.; NODA PEREZ, C.; NAPOLITANO, H. B. Síntese, purificação e elucidação estrutural por difração de raios X do análogo de chalcona C₂₀H₂₂NO₃. In: *Anais da 33ª Reunião Anual da SBQ*, 2010, Águas de Lindóia – SP.
4. MALASPINA, L. A.; FERNANDES, W. B.; LARIUCCI, C.; NODA PEREZ, C.; NAPOLITANO, H. B.; MARINHO, R. F. *Structural Analysis of the Phenyl Sulfonylamide Acetophenone as an intermediary of a Sulfonamide Chalcone*. In: *Anais XXVII Semana da Física*, 2010, Goiânia – GO.
5. FERNANDES, W. B.; NODA PEREZ, C.; NAPOLITANO, H. B. *Molecular Structure of Analogue of Chalcone C₂₀H₂₂NO₃*. In: *Anais XIX Reunião da ABCr*, 2009, Belo Horizonte.
6. FERNANDES, W. B.; COSTA, O. S.; SANTOS, C. V.; CARVALHO, A. L. C.; MELO, J. A. Análise de Perda de Carga em Função da Vazão. In: *III Semana da Química*, 2007, Anápolis – GO.
7. OLIVEIRA, G. R.; ANDRADE, CARLOS K. Z.; FERNANDES, W. B.; NAPOLITANO, H. B.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. *Molecular and Crystal Structures of Two N-Acylated Thiazolidinethiones*. In: *Anais XXX ENFMC*, 2007, São Lourenço – SP.
8. FERNANDES, W. B.; NAPOLITANO, H. B.; SILVA, R. O. A. Análise Estrutural de Monocristais. In: *III Seminário de Iniciação Científica e I Jornada de Pesquisa e Pós Graduação*, 2005, Anápolis – GO.

RESUMO

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE DUAS SULFONAMIDAS E DE UM ANÁLOGO DE CHALCONA DO TIPO RETINOÍDE. Com o intuito de se conhecer a estrutura molecular e cristalina dos compostos químicos para posteriores análises físico-químicas e estudos de aplicação, lança-se mão da cristalografia como metodologia científica, que permite conhecer a estrutura de qualquer composto químico cristalino sem nenhuma informação *a priori*. Esta metodologia está baseada em conceitos como difração de raios X por materiais cristalinos, simetria, lei de Bragg e transformada de Fourier. Neste trabalho são apresentados alguns dos conceitos fundamentais da cristalografia de raios X, assim como todas as etapas envolvidas no trabalho cristalográfico. Esta poderosa metodologia foi utilizada na elucidação estrutural de dois compostos orgânicos do tipo aryl-sulfonamidas e um composto análogo de chalcona do tipo retinóide obtidos sinteticamente. Os compostos 4-N[(fenil)sulfonilamida-acetofenona] e 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona], cuja a diferença entre eles é a substituição de dois átomos de hidrogênio por dois átomos de cloro nas posições 2 e 5 do anel fenila no esqueleto molecular (fenil)benzenosulfonamida, foram sintetizados e caracterizados via cristalografia de raios X. Posteriormente foi estabelecida a influência da substituição destes dois átomos de cloro na arquitetura conformacional e supramolecular destes dois compostos. O outro composto sintetizado e elucidado por cristalografia de raios X, foi o *(1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ona* que apresentou uma desordem estática durante o refinamento, constatada após uma nova coleta de dados a baixa temperatura. O presente trabalho apresenta ainda a modelagem desta desordem, e toda a análise dos dados cristalográficos obtidos, geometrias moleculares e a contribuição de interações intermoleculares no arranjo supramolecular dos compostos. Os resultados oriundos de outras metodologias de elucidação estrutural complementares, também estão apresentados.

PALAVRAS CHAVES: Difração de Raios X; Estrutura molecular e cristalina; Desordem cristalográfica; Sulfonamidas; Análogos de chalconas.

ABSTRACT

STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF TWO SULFONAMIDES AND ONE RETINOID-LIKE ANALOGUE OF CHALCONE. In order to know the molecular and crystalline structure of chemical compounds for further physical-chemical analysis and application studies, launches hand of crystallography as a scientific methodology that allows to know the structure of any crystalline compound without any *a priori* information. This methodology is based on concepts such as X-ray diffraction by crystalline materials, symmetry, Bragg's law and Fourier transform. This dissertation presents some fundamental concepts of X-ray crystallography and all the steps of crystallographic methodology. This powerful methodology has been used in the structural elucidation of two organic compounds of aryl-sulphonamide and one retinoid-like analogue of chalcone, both obtained synthetically. The compounds 4-N[(phenyl)-sulphonamideacetophenone] and 4-N[(2,5-dichlorophenyl)-sulphonamideacetophenone], in which the difference between them is the substitution of two hydrogens at positions 2 and 5 of phenyl ring by chlorine atoms in the (phenyl)benzenesulphonamide molecular framework, were synthesized and characterized by X-ray crystallography. Subsequently was established the influence of the replacement of two chlorine atoms on the conformation and crystal assembly of these two compounds. The other compound synthesized and characterized by X-ray crystallography, was the (1E,4E)-1-(4-nitrophenyl)-5-(2,6,6-trimethylcyclohexenyl-1-)-penta-1,4-dien-3-one, that presented a static disorder during the refinement, confirmed after a new data collect at low temperature. This dissertation also presents the modeling of this disorder, and all the analysis of crystallographic data obtained, the molecular geometries and the and the contribution of intermolecular interactions in the crystal packing of the compounds. The results of other complementary methods for structural elucidation, are also presented.

KEYWORDS: X-Ray diffraction; Molecular and crystalline structure; Crystallographic disorder; Sulfonamides; Analogue of chalcones.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xvi
CAPÍTULO I: <i>INTRODUÇÃO</i>	19
CAPÍTULO II: <i>TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA</i>	22
2.1. SIMETRIA	22
2.1.1. SIMETRIA TRANSLACIONAL EM SÓLIDOS CRISTALINOS	22
2.1.2. SIMETRIA PONTUAL E OS 32 GRUPOS PONTUAIS CRISTALOGRÁFICOS	24
2.1.3. OS 230 GRUPOS ESPACIAIS DOS SÓLIDOS CRISTALINOS	28
2.2. PRODUÇÃO E PROPRIEDADES DOS RAIOS X	31
2.3. INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA CRISTALINA	33
2.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS	36
2.5. ESPALHAMENTO DE RAIOS X POR ÁTOMOS E O FATOR ESTRUTURA	41
2.6. A FUNÇÃO DENSIDADE ELETRÔNICA E O PROBLEMA DA FASE	44
2.7. MÉTODOS DIRETOS	45
CAPÍTULO III: <i>METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA</i>	53
3.1. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	55
3.2. REDUÇÃO DOS DADOS	55
3.3. DETERMINAÇÃO DO GRUPO ESPACIAL	58
3.4. SOLUÇÃO DA ESTRUTURA	63
3.5. REFINAMENTO DA ESTRUTURA	65
3.5.1. REFINAMENTO DE UMA ESTRUTURA COM DESORDEM	67
3.6. VALIDAÇÃO, ANÁLISE DO MODELO E DEPÓSITO NO BANCO DE DADOS CRISTALOGRÁFICO	69
CAPÍTULO IV: <i>ESTUDO DAS SULFONAMIDAS 4-N[(FENIL)SULFONILAMIDA-ACETO FENONA] E 4-N[(2,5-DICLOROFENIL)SULFONILAMIDA-ACETOFENONA]</i>	74
4.1. INTRODUÇÃO	74
4.2. SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CRISTALIZAÇÃO DAS SULFONAMIDAS ESTUDADAS	75

4.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS SULFONAMIDAS 4-N[(FENIL)SULFONILAMIDA-ACETOFENONA] E 4-N[(2,5-DICLOROFENIL)SULFONIL AMIDA-ACETOFENONA].....	77
4.4. CARACTERIZAÇÕES POR MÉTODOS COMPLEMENTARES	95
CAPÍTULO V: <i>ESTUDO DO COMPOSTO ANÁLOGO DE CHALCONA (1E,4E)-1-(4-NITROFENIL)-5-(2,6,6-TRIMETILCICLOHEX-1-ENIL)-PENTA-1,4-DIEN-3-ONA</i>	99
5.1. INTRODUÇÃO	99
5.2. SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CRISTALIZAÇÃO DO COMPOSTO ANÁLOGO DE CHALCONA ESTUDADO	104
5.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO COMPOSTO <i>(1E,4E)-1-(4-NITRO FENIL)-5-(2,6,6-TRIMETILCICLOHEX-1-ENIL)-PENTA-1,4-DIEN-3-ONA</i>	107
5.4. METODOLOGIAS COMPLEMENTARES	118
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	125
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
ANEXO I. Arquivo CIF das aril-sulfonamidas.....	133
ANEXO II. Arquivo CIF do composto análogo de chalcona coletado a 298 k.....	152

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCr	Associação Brasileira de Cristalografia
ACA	<i>American Crystallographic Association</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCD	<i>Charged Coupled Device</i>
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CG	Cromatografia gasosa
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECODEQ	Encontro Centro-Oeste de Debates sobre o Ensino de Química
ECOQ	Encontro Centro-Oeste de Química
ENEQ	Encontro Nacional do Ensino de Química
ENFMC	Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada
FT	<i>Fourier Transform</i>
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
IGTF	Instituto de Gestão Tecnológica Farmacêutica
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
ITI	Iniciação Tecnológica Industrial
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
IUP	<i>Indiana University of Pennsylvania</i>
IV	Infra Vermelho
MaThCryst	<i>Mathematical and Theoretical Crystallography</i>

PABA	<i>P-Aminobenzoic Acid</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PROCAD	Programa Nacional de Cooperação Acadêmica
PUC-GO	Pontífca Universidade Católica de Goiás
QTEA	Química Teórica e Estrutural de Anápolis
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	<i>Structure Activity Relationship</i>
SAXS	<i>Small Angle X-ray Scattering</i>
SBQ	Sociedade Brasileira de Química
UEG	Universidade Estadual de Goiás
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFSCAR	Universidade Federal de São Carlos
UR	<i>Universidad de la República</i>
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais, restrições dos parâmetros de rede e os tipos de centragens possíveis	26
Tabela 2 - Os 32 grupos pontuais cristalográficos	28
Tabela 3 - Ausências sistemáticas mais comuns	60
Tabela 4 - Valores teóricos relacionados à distribuição de amplitudes E 's	62
Tabela 5 - Dados cristalográficos dos compostos das aril-sulfonamidas 4 e 6	83
Tabela 6 - Distâncias interatômicas para os compostos 4 e 6	84
Tabela 7 - Ângulos de ligação dos compostos 4 e 6	85
Tabela 8 - Ângulos diedrais mais relevantes para os compostos 4 e 6.....	85
Tabela 9 - Ligações de hidrogênio que contribuem para o arranjo supramolecular da sulfonamida 4.....	87
Tabela 10 - Ligações de hidrogênio da sulfonamida 6.....	90
Tabela 11 - Dados do espectro IV das aril-sulfonamidas 4 e 6.....	97
Tabela 12 - Dados cristalográficos do composto 23 ($C_{20}H_{23}NO_3$) referentes à coleta efetuada a 293K e 100K	112
Tabela 13 - Distâncias interatômicas para os átomos não hidrogenóides do composto 23.....	113
Tabela 14 - Ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides das conformações 1 e 2 do composto 23	114
Tabela 15 - Principais ângulos diedrais encontrados para o composto 23 obtidos a 298K.....	114
Tabela 16 - Ligações de hidrogênio do análogo de chalcona 23.....	115
Tabela 17 - Dados do espectro IV do composto 23	119
Tabela 18 - Dados de RMN^1H [500 MHz, $CDCl_3$] para o composto 23	121
Tabela 19 - Dados de $RMN^{13}C$ [125 MHz, $CDCl_3$] do composto 23.....	124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização.	23
Figura 2 – Projeções estereográficas dos eixos de rotação: (A) próprios e (B) impróprios.	25
Figura 3 - Representação das 14 redes de Bravais.	27
Figura 4 - Grupo espacial número 14 da <i>ITC</i> . A) Elementos de simetria presentes. B) Padrão de repetição das unidades assimétricas. C) As diferentes escolhas possíveis de rede para o grupo espacial.	30
Figura 5 – Representação esquemática de um tubo de geração de raios X.	31
Figura 6 - Espectro de raios X de um alvo de Molibdênio, em função da voltagem aplicada.	32
Figura 7 – Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente para a difração de raios X.	35
Figura 8 – Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga e diferença de caminho óptico.	37
Figura 9 – Representação esquemática fora de escala da Lei de Bragg e dependência do vetor espalhamento h em relação à s e s_0	39
Figura 10 - (A) Planos cristalográficos e a representação geométrica das condições de Laue com a representação tridimensional (B).	40
Figura 11 - A esfera de Ewald: (A) definição dos parâmetros e o vetor espalhamento h ; (B) a intersecção da reflexão (101) com a superfície da esfera de Ewald, satisfazendo assim as condições de Bragg para a difração.	41
Figura 12 - Dependência do fator de espalhamento atômico f com $\sin\theta/\lambda$. (A) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer. (B) Representação quantitativa de f para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas.	42
Figura 13 – Posições atômicas em uma cela unitária.	42
Figura 14 – Parte de um padrão de difração de raios X.	44
Figura 15 - Distribuição da densidade de probabilidade.	49
Figura 16 - (A) Fotografia do difratômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius do IFSC mostrando as possibilidades de movimento. (B) Cabeça do goniômetro onde é montado o monocristal. (C) Experimento de difração de raios X.	53
Figura 17 - (A) Representação da distribuição de probabilidade $P(E)$ das intensidades $ E $; (B) Curva de distribuição cumulativa; para distribuições cêntricas e acêntricas.	62
Figura 18 - O fator estrutura $F(h)$ de fase $\varphi(h)$ e suas componentes devido a átomos leves $F_p(h)$ e pesados $F_l(h)$	65
Figura 19 - Organização da rotina de refinamento de estrutura utilizando o SHELXL.	66
Figura 20 - Geometria das interações entre anéis aromáticos. (A) Interação vértice-face ou forma T. (B) Empilhamento face a face deslocado. (C) Empilhamento face a face.	73
Figura 21 - Chalconas do tipo sulfonamidas.	74
Figura 22 – Esquema de reação do composto 4-N(fenil)-sulfonilamida-acetofenona (4).	76

Figura 23 – Esquema de reação do composto 4-N[(2,5-diclorofenil) sulfonilamida-acetofenona] (6).....	76
Figura 24 – Fotografias dos monocristais dos compostos 4 e 6 respectivamente tiradas em um microscópio ótico.....	77
Figura 25 - Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade do composto 4. Os átomos não hidrogenóides estão nomeados de acordo com a IUPAC.	80
Figura 26 - Celas unitárias pertencentes aos grupos espaciais $P21/c$ e $P21/n$ que podem ser definidos na mesma rede monoclinica.	81
Figura 27 - Representação ORTEP da unidade assimétrica do composto 6 $C_{14}H_{11}O_3NSCl_2$ com elipsóides a 30% de probabilidade. Os átomos não hidrogenóides estão nomeados de acordo com a IUPAC.	82
Figura 28 - Sobreposição das sulfonamidas 4 (cinza) e 6 (preto) com os átomos de hidrogênio omitidos.....	86
Figura 29 - Cadeias unidimensionais infinitas do composto 4 com crescimento ao longo da direção [010]. Códigos de simetria: i = x, -1+y, z; ii = 1-x, 1/2+y, 1/2-z; iii = x, 1+y, z.....	88
Figura 30 – Dímero formado pelas interações do tipo $C-H...π$ e empilhamento $π...π$ da sulfonamida 4. Código de simetria: $iv = 1-x, 1-y, -z$	89
Figura 31 - Todas as interações intermoleculares descritas na Tabela 9 para a sulfonamida 4, com o destaque para o dímero formado pelas interações $π-π$ <i>stacking</i> e $C-H...π$	89
Figura 32 - Cadeias unidimensionais infinitas do composto 6 com crescimento ao longo da direção [010]. Códigos de simetria: iii = x, 1+y, z.....	90
Figura 33 - Interações do tipo $C-H...π$ e empilhamento $π...π$ da sulfonamida 6 em (A), e em (B), as mesmas interações visualizadas ao longo da direção [011]. Código de simetria: $v = 1-x, -y, 1-z$	91
Figura 34 - Interação halogênio- $π$ que ocorre somente na sulfonamida 6. Código de simetria: $ii = 1-x, 1/2+y, 1/2-z$; $iv = 1-x, 1-y, -z$	92
Figura 35 - Todas as interações intermoleculares descritas na Tabela 10 incluindo as interações halogênio- $π$ para a sulfonamida 6, com o destaque para o dímero formado pelas interações $π-π$ <i>stacking</i> e $C-H...π$	92
Figura 36 - Cadeias infinitas unidimensionais que crescem ao longo da direção [010] para a sulfonamida 4, ressaltando o dipolo formado por $O3...C13$. Código de simetria: $vii = -x, 2-y, -z$	93
Figura 37 - Cadeias infinitas unidimensionais que crescem ao longo da direção [010] para a sulfonamida 6.....	94
Figura 38 – Espectro de absorção na região do IV para o composto 4.....	96
Figura 39 - Espectro de absorção na região do IV para o composto 6.....	97
Figura 40 - Reação de condensação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas sintéticas, e núcleo fundamental de uma chalcona (9).....	100
Figura 41 - Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt.....	100
Figura 42 - Relação de isomerização das chalconas <i>E</i> e <i>Z</i>	101

Figura 43 - Estrutura química da Licochalcona A.	101
Figura 44 - Chalconas do tipo retinóide obtidas a partir de enamiononas.	102
Figura 45 - Estruturas químicas da vitamina A, retinal e ácido retinóico.	103
Figura 46 - Mecanismo de condensação aldólica entre citral e acetona para a obtenção da α ou β -ionona.	103
Figura 47 - Análogos de chalconas sintetizados a partir do composto β -ionona.	105
Figura 48 - Mecanismo de reação do composto 23 ($C_{20}H_{23}NO_3$) utilizando o catalisador LiOH.H ₂ O.	106
Figura 49 - Cromatograma do composto 23 ($C_{20}H_{23}NO_3$).	107
Figura 50 - Sistema montado para crescimento de monocristal por difusão indireta de vapor.	107
Figura 51 - Fotografia obtida em microscópio ótico do monocristal do análogo de chalcona do tipo retinóide (23).	108
Figura 52 - Representação do modelo obtido com os picos Q1 até Q4 significativos.	109
Figura 53 - Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade da desordem modelada para a coleta realizada a 100K.	110
Figura 54 - Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade da desordem modelada para a coleta realizada a 298K.	110
Figura 55 - Representação ORTEP da conformação 1 do composto 23 coletado a temperatura de 298K.	111
Figura 56 - Representação ORTEP da conformação 2 do composto 23 coletado a temperatura de 298K.	111
Figura 57 - Ligações de hidrogênio não classicas para a conformação 1 do composto 23.	115
Figura 58 - Ligações de hidrogênio não classicas para a conformação 2 do composto 23.	116
Figura 59 - Representação das interações intermoleculares para a conformação 1 do composto 23.	116
Figura 60 - Empacotamento molecular para a conformação 1 em (A) e para a conformação 2 em (B) da estrutura 23 coletada a 100k.	117
Figura 61 - Estruturas encontradas no banco de dados <i>CSD</i> do composto ácido retinóico (18) com fragmento análogo a chalcona (23) sintetizada.	117
Figura 62 - Espectro de absorção na região do IV para o composto análogo de chalcona $C_{20}H_{23}NO_3$	118
Figura 63 - Comparação do difratograma de raios X de pó para cristais do composto 23, com o padrão simulado a partir dos dados de difração de monocristal da estrutura a 298 K.	120
Figura 64 - Espectro de RMN ¹ H do produto sintetizado e correlação dos picos com a estrutura 23.	121
Figura 65 - Espectro de RMN ¹³ C do produto sintetizado e correlação dos picos com a estrutura 23.	123

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

O conhecimento do arranjo dos átomos em uma molécula (estrutura molecular) e da posição relativa de todas as moléculas em um cristal (estrutura cristalina), para substâncias obtidas tanto sinteticamente como isolados de fontes naturais, é extremamente útil para o entendimento das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos para os mais variados ramos da ciência (JENSEN *et al.*, 2003). Na Física e nas Ciências Moleculares, é fundamental a relação entre propriedades físicas e a estrutura interna dos sólidos; em Química as características estéricas de novos compostos ou complexos só podem, em muitos casos, serem conhecidas através da determinação de sua estrutura; em Biologia e Bioquímica a atividade funcional de uma biomolécula está intimamente relacionada com sua estrutura tridimensional; em Medicina e Farmacologia a ação de certos fármacos envolve interações entre fármaco-receptor e a maneira como isto acontece é determinada pela estrutura de ambos componentes (CHATTERJEE, 2008; HAMMOND, 2009; GUIDO & ANDRICOPULO, 2008).

Com o interesse em se conhecer a matéria a nível atômico, torna-se necessário o desenvolvimento de ferramentas que possibilitem a obtenção de informações a este nível de resolução. Entretanto, poucas são as metodologias rotineiramente disponíveis quando se faz necessário saber a distribuição espacial relativa dos átomos constituintes de uma dada molécula. Estas metodologias incluem: Difração de Raios X por Monocristais, Difrações de Nêutrons, Ressonância Magnética Nuclear, Espalhamento de Raios X a Baixo Ângulo (SAXS), Microscopia Eletrônica, Modelagem Teórica e outros. Dentre estas, o método cristalográfico apresenta-se como o mais adequado devido à alta resolução com que se pode descrever a densidade eletrônica (DRENTH, 1994). Este método está baseado no fenômeno da difração, e fornece o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos na estrutura molecular para compostos no estado cristalino quando expostos a radiação X, não necessitando de nenhum conhecimento a respeito do composto *a priori* (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; HAMMOND, 2009).

Os dados obtidos através de experimentos de difração de raios X consistem apenas nas intensidades e as posições dos feixes difratados, a partir dos quais se pode obter a amplitude dos fatores de estrutura e, a partir destes, a estrutura molecular e cristalina. Toda informação explícita das fases dos fatores de estrutura é perdida durante o experimento, o que impossibilita a determinação analítica da estrutura a partir das intensidades medidas. As posições atômicas são determinadas pelos valores máximos da função de densidade eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; CLEGG, 2009). Para que essa função seja conhecida, torna-se necessário o conhecimento dos fatores de estrutura (amplitude e fase) de cada reflexão coletada. Nesse sentido, o trabalho de caracterização estrutural da amostra cristalina é a construção da densidade eletrônica a partir das amplitudes e fases dos fatores de estrutura. Uma vez que estas informações são obtidas, e as posições dos átomos precisamente conhecidas, são calculadas as distâncias interatômicas, os ângulos de ligação, ângulos conformacionais, e as características moleculares de interesse, como por exemplo, a planaridade, estabilidade de um grupo particular de átomos e informações estéreo-químicas e estruturais desejadas (GLUSKER *et al.*, 1994; STOUT & JENSEN, 1989). São determinadas ainda, as interações intermoleculares envolvidas no empacotamento molecular do cristal, sendo este, um ramo da ciência conhecido como Química Supramolecular (STEED & ATWOOD, 2009). Frequentemente surgem problemas durante o refinamento de uma estrutura, tais como coleta de cristais geminados (*twinning*) e problemas de desordem cristalográfica, e alguns procedimentos e avaliações no sentido de modelar e resolver estes problemas necessitam ser executados (MÜLLER *et al.*, 2006). Desta forma, o trabalho de elucidação estrutural por cristalografia de raios X, é um trabalho interativo e multidisciplinar.

Objetivando conhecer os fundamentos da cristalografia, e todas as etapas da metodologia cristalográfica desde a obtenção do monocristal, coleta de dados, solução e refinamento da estrutura, até as etapas de validação e depósito no banco de dados apropriados, foram caracterizados via difração de raios X três compostos orgânicos até então inéditos, que ainda não haviam sido depositados no banco de dados cristalográfico *Cambridge Structural Database* (CSD). Dois destes compostos (4-N[(fenil)sulfonilamida-acetofenona] e 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona], contém o grupamento sulfonamida $-SO_2NH-$. Esta classe de compostos é conhecida há muito tempo por apresentarem estruturas que são poderosos inibidores da anidrase carbônica, e por terem inúmeras outras atividades biológicas incluindo atividades antimicrobiais e

antitumorais (REMKO *et al.*, 2010; ÖZBEK *et al.*, 2010). Estes compostos, cuja a diferença entre eles é a substituição de dois átomos de hidrogênio por dois átomos de cloro nas posições 2 e 5 do anel fenila no esqueleto molecular (fenil)benzeno sulfonamida, foram sintetizados, purificados e cristalizados nos grupos espaciais $P2_1/c$. Através da cristalografia de raios X, pretendeu-se ainda avaliar a influência da substituição destes dois átomos de cloro nas estruturas moleculares e cristalinas destes compostos.

O outro composto elucidado foi o análogo de chalcona do tipo retinóide (*1E,4E*)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ona. As chalconas são consideradas metabólitos secundários e precursores dos flavonóides, e apresentam grande interesse químico devido às diversas atividades farmacológicas já reportadas na literatura (VALLA *et al.*, 2006; ZHOU *et al.*, 2010). Este composto foi sintetizado via reação de condensação de Claisen-Schmidt, purificado e cristalizado no grupo espacial $P2_1/c$. Uma desordem posicional estática foi encontrada e modelada durante o refinamento deste composto, auxiliada por uma nova coleta de dados a baixa temperatura. Métodos complementares como as espectroscopias de infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de carbono ($RMN^{13}C$) e hidrogênio (RMN^1H) foram utilizados adicionalmente para a elucidação estrutural destes compostos.

Este trabalho está constituído de seis capítulos dispostos da seguinte maneira: no Capítulo II serão abordados alguns tópicos fundamentais do método de determinação estrutural por difração de raios X em monocristais; no Capítulo III, serão apresentadas todas as etapas do experimento de difração de raios X empregadas; os compostos da classe sulfonamida, serão estudados no Capítulo IV. Este capítulo está constituído de uma introdução com informações relevantes a esta classe de compostos, toda a parte experimental de síntese e coleta de dados cristalográficos, e todos os resultados de elucidação e análise estrutural destes compostos; o Capítulo V é dedicado ao estudo do análogo de chalcona, desde definições desta classe de compostos, procedimentos experimentais de síntese, até a elucidação estrutural do composto via cristalografia de Raios X e a modelagem da desordem cristalográfica encontrada. As considerações finais e as perspectivas futuras deste trabalho estão no Capítulo VI.

CAPÍTULO II

TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

2.1. SIMETRIA

Na cristalografia, este conceito tem fundamental importância, pois possibilita caracterizar um monocristal a partir de uma unidade fundamental por meio de operações de simetria. Estas operações de simetria são aplicadas nas moléculas a partir dos elementos de simetria. Um *ponto*, um *eixo* ou um *plano* constituem os elementos de simetria. Inversões em relação a um ponto, rotações em torno de um eixo, e reflexões através de um plano, caracterizam as operações de simetria que podem ser combinadas, gerando as operações de simetria compostas do tipo roto-reflexão e roto-inversão. Em geral existem dois tipos de simetria que consistem na simetria translacional e na simetria pontual. A simetria translacional descreve uma repetição periódica em intervalos regulares da rede cristalina através de um comprimento, de uma área ou um volume. A simetria pontual descreve a repetição periódica em torno de um ponto (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008). A simetria translacional e a simetria pontual serão discutidas nas próximas seções, e serão de fundamental importância para o entendimento dos 230 grupos espaciais cristalográficos.

2.1.1. SIMETRIA TRANSLACIONAL EM SÓLIDOS CRISTALINOS

Um sólido cristalino ideal consiste de um grande número de moléculas idênticas (ou conjunto de poucas moléculas) arranjadas em um padrão regular e periódico em todas as direções, com alto grau de ordenamento (entropia zero teoricamente). Esta periodicidade só é possível via simetria translacional, que é a característica fundamental no estado sólido cristalino. Todos os cristais ideais apresentam simetria translacional nas três dimensões, no entanto outros elementos de simetria (rotações, inversões e reflexões) também estão presentes. Nem todos os sólidos encontrados na natureza são cristalinos. Existem os sólidos amorfos como o vidro que não tem nenhum arranjo interno regular dos átomos, e são referenciados como líquidos super-resfriados (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008).

A estrutura cristalina completa pode ser especificada descrevendo o conteúdo de uma unidade de repetição estrutural, junto com a maneira na qual esta unidade se repete por simetria translacional que é definida pela **rede** da estrutura e uma expressão numérica, Eq. (1), fornecendo os parâmetros da **cela unitária**. Estes são dois termos de vital importância em cristalografia (CLEGG, 2009). A rede é um modelo de representação do sólido cristalino constituído por um conjunto de pontos idênticos em um arranjo infinito e regular nas três dimensões conforme representado na Figura 1. Desta forma, cada ponto deste modelo é equivalente com seus vizinhos por simetria translacional, apresentando um padrão de vizinhança (topologia) similar. A rede mostra a repetição natural da estrutura, mas não mostra o conteúdo da cela unitária (CULLITY, 1956; GLUSKER *et al.*, 1994).

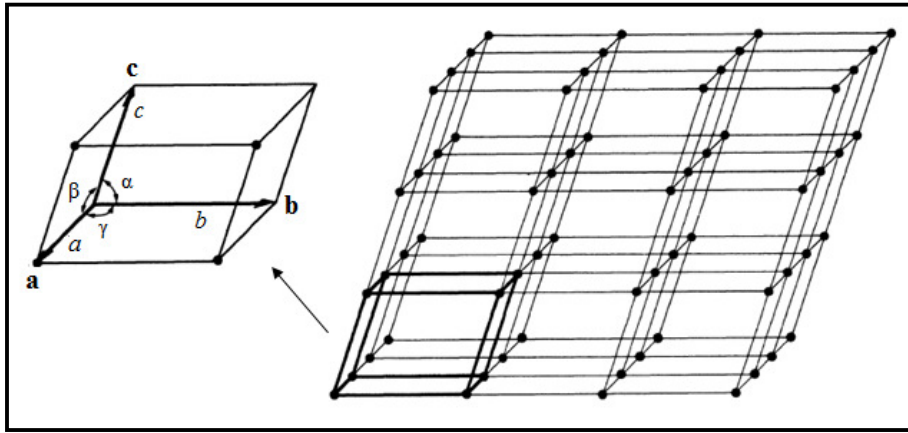


Figura 1 – Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização.

A geometria completa da rede de difração $L(\mathbf{r})$ pode ser definida por três bases de vetores unitários não co-planares **a**, **b** e **c**. Por padrão de convenção, o comprimento dos três vetores é denominado de a , b e c e os ângulos entre eles são chamados α , β e γ . Estes são denominados parâmetros de cela unitária, ou parâmetros de rede sendo α o ângulo existente entre b e c , β é o ângulo entre a e c , e γ o ângulo formado entre a e b . Estes três vetores e nove outros equivalentes formam a cela unitária, sendo esta, a unidade básica para a reconstrução da estrutura cristalina completa. A rede de difração $L(\mathbf{r})$ é descrita pelas magnitudes u , v , w nas direções dos três vetores **a**, **b**, **c** da cela unitária, e sua simetria translacional conforme a Eq. (1), sendo δ , a função delta de Dirac (BUERGER, 1954; CLEGG, 2009).

$$L(\mathbf{r}) = \sum \delta[\mathbf{r} - (u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c})] \quad \text{Eq. (1)}$$

Uma cela unitária pode ser escolhida de diversas maneiras podendo conter um ou mais pontos de rede por cela. Por valores especiais dos parâmetros de rede, podem ser obtidas somente sete celas unitárias de formas diferentes com os pontos de rede localizados em seus vértices. Estes correspondem aos sete sistemas cristalinos (descritos na Tabela 1 da seção 2.1.2) em que todos os cristais podem ser classificados. Para uma rede qualquer, muitas escolhas diferentes de celas unitárias são possíveis, mas existe sempre ao menos uma para os quais os comprimentos da cela são os três menores vetores não co-planares da rede, sendo esta a preferida por convenção e denominada de cela reduzida de Niggli (CLEGG, 2009; BUERGER, 1954).

Se qualquer simetria de inversão, rotação ou reflexão está presente na estrutura molecular, então estes elementos de simetria adicionais relacionam átomos e moléculas entre si em uma cela unitária, e desta forma, a única parte independente da estrutura é somente uma fração de uma unidade de repetição da rede. Esta porção estrutural única é chamada de **unidade assimétrica** da estrutura, e pode consistir de uma molécula simples ou fração de uma molécula, ou ainda um grupo de mais de uma molécula. Para uma estrutura cristalina contendo um tipo de molécula por unidade assimétrica, o número de unidades assimétricas em cada cela unitária, Z , pode variar de uma unidade para o grupo espacial P_1 (o de menor simetria), até 192 para o grupo espacial cúbico de maior simetria. A simetria translacional dos materiais cristalinos possibilita o fenômeno da difração de raios X. Qualquer arranjo regular de objetos pode atuar como rede de difração de ondas que tenham comprimento de onda da mesma ordem de grandeza que a distância interna entre objetos idênticos. Desta forma os cristais atuam como redes de difração tridimensionais (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008).

2.1.2. SIMETRIA PONTUAL E OS 32 GRUPOS PONTUAIS CRISTALOGRAFICOS

Para moléculas individuais, todas as operações de simetria podem ser classificadas em: **rotações próprias** (rotações de uma determinada fração de 360° em torno de um eixo de rotação), e **rotações impróprias** (combinação simultânea de uma rotação e uma inversão através de um ponto no centro da molécula conforme a convenção internacional de Hermann-Maugin). As operações de reflexão e inversão são casos especiais das operações de rotação impróprias. Todas as operações de simetria impróprias envolvem a mudança de quiralidade da molécula (a mão esquerda é refletida ou invertida na mão direita), enquanto que as operações de rotação próprias mantêm a

mesma configuração. Isto tem implicações importantes em estruturas cristalinas de moléculas quirais (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008).

Para uma molécula simples, todos os elementos de simetria presentes devem passar através de um ponto comum no centro da molécula. Por esta razão, a coleção total de todas as operações de simetria (excluindo componentes com translação) para uma molécula constitui os **grupos pontuais**, e cada grupo pontual possui sua própria característica e um símbolo convencional. A princípio, qualquer ordem do eixo de rotação (número mínimo de operações de rotação individuais que devem ser repetidas de modo a completar um total de 360° de rotação) é possível dentro de uma molécula, apesar da raridade em encontrar eixos de altas ordens de rotação. Porém a simetria translacional impõe restrições aos tipos de operações de simetria possíveis, uma vez que, algumas ordens de rotação são incompatíveis com a repetição natural de uma rede (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Deste modo, as únicas ordens para os eixos de rotação possíveis em sólidos cristalinos são 1, 2, 3, 4 e 6, para ambas as rotações próprias e impróprias cujas representações estereográficas (bidimensionais) estão representadas na Figura 2. Não faz sentido para a cela unitária ter uma simetria de ordem 5 ou de maior valor porque não completa todo o espaço sem deixar lacunas. Devido a estas restrições, existem somente 32 grupos pontuais que são relevantes na cristalografia (CLEGG, 2009; CULLITY, 1956).

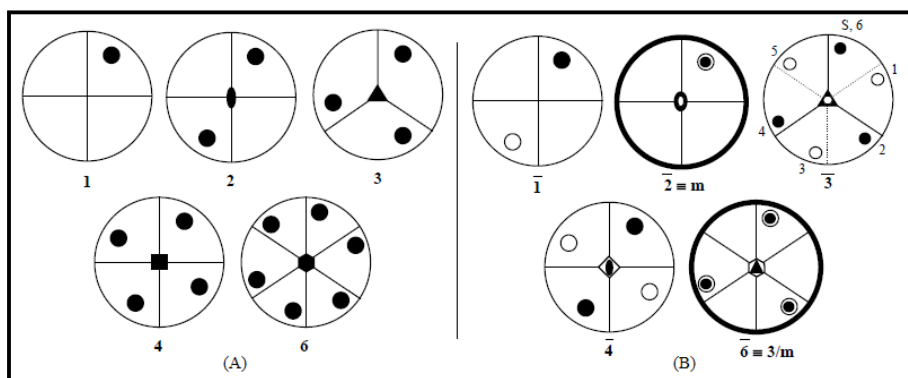


Figura 2 – Projeções estereográficas dos eixos de rotação: (A) próprios e (B) impróprios.

Toda a rede tridimensional tem simetria de inversão, mesmo que o conteúdo da cela unitária individual não seja centrossimétrico, e desta forma então, a presença de uma simetria de inversão em uma estrutura cristalina não atribui nenhuma restrição aos parâmetros de cela unitária. No entanto, qualquer operação de simetria de rotação ou de reflexão em sólidos cristalinos, impõe restrições e valores especiais para parâmetros de cela unitária (CLEGG, 2009). Baseados nestas restrições, a simetria do cristal é

amplamente dividida em sete tipos, conhecidos como os sete sistemas cristalinos. A Tabela 1 mostra os seus nomes, a simetria mínima característica de cada um, e as restrições dos parâmetros de cela unitária (HAHN, 2005).

Tabela 1 - Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais, restrições dos parâmetros de rede e os tipos de centragens possíveis

Sistema cristalino	Simetria essencial	Restrições de cela unitária	Tipos de cela
Triclínico	1	Nenhuma	<i>P</i>
Monoclínico	2	$\alpha = \gamma = 90^\circ$	<i>P, C</i>
Ortorrômico	222	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	<i>P, C, I, F</i>
Tetragonal	4, 422	$a = b; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	<i>P, I</i>
Trigonal	3, 32	$a = b; \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	<i>P (R)</i>
Hexagonal	6, 622	$a = b; \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	<i>P</i>
Cúbico	23, 432	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	<i>P, I, F</i>

Uma análise do grau de simetria de cada um dos sistemas acima apontados permite concluir que o mais simples, e o mais simétrico, é o cúbico. Os seis sistemas restantes ordenam-se de acordo com a seguintes sequência decrescente de simetria: Hexagonal, Trigonal, Tetragonal, Ortorrômico, Monoclínico e Triclínico. O sistema hexagonal é frequentemente considerado como sendo uma variante do sistema trigonal uma vez que é possível sem alterar as simetrias, a partir de um produzir o outro (CHATTERJEE, 2008). A presença de um conjunto mínimo de elementos de simetria é uma propriedade fundamental de cada um dos sete sistemas cristalinos, sendo que os elementos de simetria pontuais (simetria de Laue) é que irão definir os sistemas cristalinos, e não a **simetria métrica** (restrições de parâmetros de cela unitária que levam em consideração apenas a forma da cela unitária) (CULLITY, 1956; GIACOVAZZO, *et al.*, 2002). A simetria métrica pode ser a mesma para duas possíveis classes de Laue de simetria diferente como ocorre nos quatro sistemas cristalinos de maior simetria.

Para algumas estruturas cristalinas com simetria de rotação e reflexão, é conveniente e convencional escolher a cela unitária contendo mais de um ponto de rede. Celas primitivas (*P* ou *R*) têm pontos de rede somente em seus vértices, enquanto que as celas denominadas centradas contêm pontos de rede adicionais podendo ser em suas faces ou em seu interior. Os símbolos *F* e *I* referem-se à face centrada e corpo centrado respectivamente, enquanto que *A*, *B*, *C* referem-se a celas unitárias centradas em bases

opostas. O símbolo R é utilizado especialmente para sistemas romboédricos (CULLITY, 1956). As diferentes combinações possíveis das simetrias de rede primitiva com os tipos de centragens de cela devido ao padrão de vizinhança (topologia) levam a 14 resultados distintos conhecidos como 14 **redes de Bravais**. Todas as 14 redes de Bravais estão representadas na Figura 3 e foram incluídas na Tabela 1 como “tipos de cela” (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

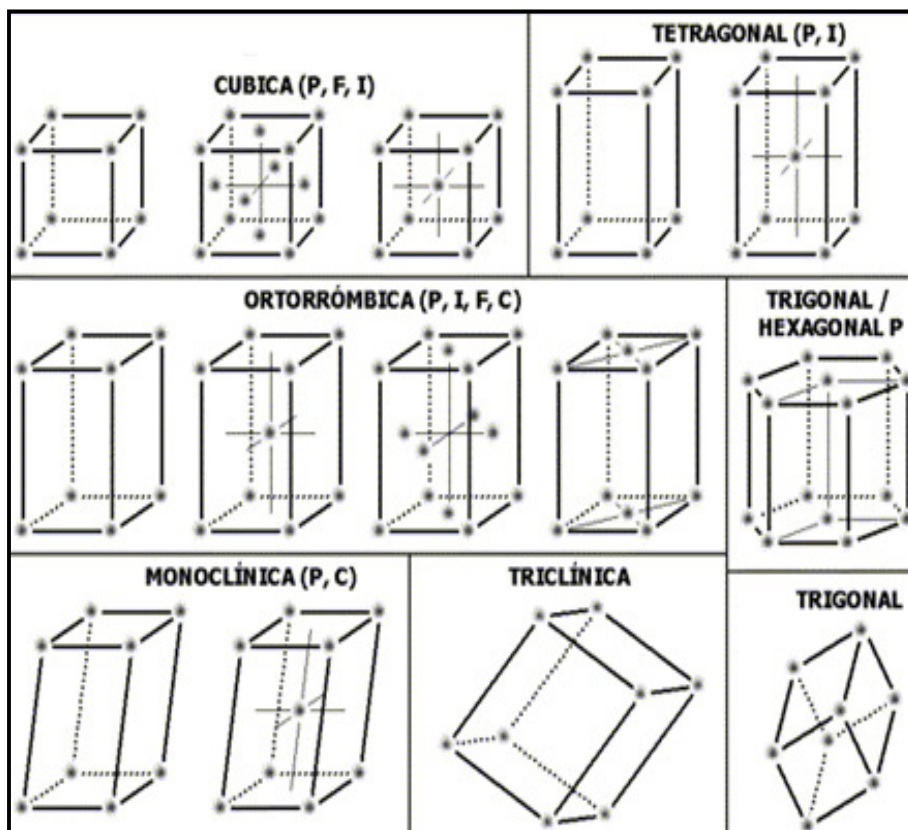


Figura 3 - Representação das 14 redes de Bravais.

Os 32 grupos pontuais cristalográficos são derivados das combinações únicas possíveis de todos os eixos de rotação próprios e impróprios respeitando as restrições impostas pela simetria translacional. Estes grupos pontuais estão arranjados segundo os sete sistemas cristalinos sendo subdivididos em três categorias conforme apresentado na Tabela 2. Existem 11 grupos pontuais centrossimétricos que são conhecidos como grupos de Laue e são grupos de referência. Dos 21 grupos remanescentes não centrossimétricos, 11 são grupos enantiomorfos, que podem conter uma mistura não racêmica de espécies quirais. As outras 10 são não enantiomorfos que apesar de não terem centro de simetria, apresentam eixos de rotação impróprios sem inversão. O grupo de Laue possibilita determinar qual parte da esfera de difração de dados do espaço recíproco é única e qual é redundante. Para uma esfera de dados triclínica, dois pontos

equivalentes estão presentes, mas somente metade da esfera é necessária sendo a outra metade redundante. No caso do sistema ortorrômbico, é preciso somente um oitavo da esfera para representar toda a simetria. O restante da esfera é obtido pela associação de espelhos planos mutuamente perpendiculares. Na Tabela 2 estão incluídos os símbolos reduzidos para os grupos pontuais centrossimétricos. Estes símbolos representam a simetria mínima necessária para determinar sem ambiguidade o grupo pontual. Muitos grupos pontuais contêm ao menos uma direção preferencial, que é simetricamente distinta da direção oposta. Estes grupos são conhecidos como grupos pontuais polares, e não estão presentes nos grupos centrossimétricos (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008).

Tabela 2 - Os 32 grupos pontuais cristalográficos

Sistema Cristalino	Centrossimétrico	Não-centrossimétrico	
		Não-enantiomorfo	Enantiomorfo
Triclínico	$\bar{1}$	-----	1*
Monoclínico	2/m	$\bar{2} \equiv m^*$	2*
Ortorrômbico	2/m 2/m 2/m (mmm)	mm2*	222
Tetragonal	4/m 2/m 2/m (4/mmm)	4mm*, $\bar{4}m2$	422
	4/m	$\bar{4}$	4*
Trigonal	$\bar{3}$ 2/m ($\bar{3}m$)	3m*	32 \equiv 322
	$\bar{3}$	-----	3*
Hexagonal	6/m 2/m 2/m (6/mmm)	6mm*, $\bar{6}2m$	622
	6/m	$\bar{6} \equiv 3/m$	6*
Cúbico	2/m $\bar{3}$ ($m\bar{3}$)	-----	23 \equiv 32
	4/m $\bar{3}$ 2/m ($m\bar{3}m$)	$\bar{4}3m$	432

Nota: Os símbolos dos grupos pontuais reduzidos são mostrados dentro dos parênteses e os grupos polares são simbolizados com “*”.

2.1.3. OS 230 GRUPOS ESPACIAIS DOS SÓLIDOS CRISTALINOS

Devido à simetria translacional nos sólidos cristalinos, algumas ordens de eixos de rotação são incompatíveis com a rede cristalina, porém outros tipos de elementos de simetria são possíveis. Surgem então os *screw axis* ou eixos helicoidais e os *glide planes* ou planos com deslizamento. Os *screw axis* são operações de simetria que combinam as operações de rotação com uma translação de quantidade igual a um múltiplo de $1/n$ de repetição da rede ao longo da direção do eixo de rotação de acordo com a regra da mão direita, onde n é a ordem do eixo de rotação. O símbolo convencional usado para descrever os *screw axis* são os números da ordem do eixo de rotação junto com um subscrito para o múltiplo da menor translação possível. Desta

forma, os elementos de simetria $4_1, 4_2, 4_3$ são os possíveis *screw axis* de ordem 4. Alguns *screw axis* apresentam quiralidade tornando importante a convenção entre as direções combinadas da rotação e da translação. Desta forma evita-se que as coordenadas obtidas por uma operação de simetria do tipo *screw axis* 4_1 coincida com as coordenadas obtidas por um eixo 4_3 por diferentes escolhas de direções combinadas de rotação e translação. As operações com os elementos de simetria *screw axis* possíveis são $2_1, 3_1, 3_2, 4_1, 4_2, 4_3, 6_1, 6_2, 6_3$ e 6_4 . Os *glide planes* (deslizamentos) são operações de simetria compostas pelas operações de reflexão e translação podendo ocorrer paralelamente aos eixos de cela unitária tendo como símbolos a, b, c , ou paralelos a quaisquer diagonais (n). Para celas unitárias centradas em alguns sistemas cristalinos, é possível ter um *glide plane* com um componente translacional de meia unidade em direção a um ponto de rede centrado sendo conhecido como *glide plane* do tipo d não sendo muito comum (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008).

A combinação dos elementos de simetria translacional com os 32 grupos pontuais cristalográficos nos fornece todas as 230 diferentes maneiras possíveis de se empacotar a matéria no estado sólido cristalino. Os 32 grupos pontuais quando combinados com as 14 redes de Bravais geram 73 grupos espaciais únicos simórficos, e quando combinados com os elementos translacionais da simetria pontual (*screw axis* e os *glide planes*), geram os outros 157 grupos, dando um total de 230 grupos espaciais existentes distribuídos entre os sete sistemas cristalinos (HAMMOND, 2009; CLEGG, 2009). Alguns materiais moleculares cristalizam nos grupos espaciais triclinico, monoclinico ou ortorrômbico, enquanto que os grupos espaciais de maior simetria (que são extremamente raros) são mais comumente encontrados em sólidos iônicos inorgânicos e minerais. Geralmente, *screw axis* e os *glide planes* são mais comuns do que rotações e reflexões puras em estruturas cristalinas. A presença destes componentes translacionais é decorrente de moléculas com formas e distribuição de cargas irregulares, que se empacotam de maneira mais compacta e eficiente (CLEGG, 2009). Os 230 grupos espaciais detalhados estão catalogados no volume A da *International Tables for Crystallography* (ITC - HAHN, 2005).

Em cristalografia de pequenas moléculas o grupo espacial número 14 da ITC é um dos mais frequentemente observados, apresentando duas escolhas para eixos únicos sendo b ou c (eixo em que o *screw axis* é paralelo), e três escolhas para cela unitária que representam a mesma rede sendo elas $P2_1/c, P2_1/n$ e $P2_1/a$. Foi convencionalizado que cristais que apresentem qualquer um desses três grupos espaciais devem ser

representados pelo grupo espacial $P2_1/c$, realizando-se a transformação da cela para isto. O grupo espacial $P2_1/c$ apresenta quatro elementos de simetria: a identidade $[x, y, z]$; um *screw axis* de ordem 2 na direção $[0, 1, 0]$ em $0, y, \frac{1}{4}$ com o componente *screw* em $[0, \frac{1}{2}, 0]$ e operação de simetria $[-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z]$; o centro de inversão na origem $[0,0,0]$ com operação de simetria $[-x, -y, -z]$; o *glide plane* perpendicular a $[0,1,0]$ com componente *glide* $[0, 0, \frac{1}{2}]$ e operação de simetria $[x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z]$ (HAHN, 2005).

Na Figura 4, está representado o grupo espacial de número 14 da *ITC* para o eixo único b (*screw axis* paralelo ao eixo b), sistema cristalino monoclinico e grupo pontual $2/m$. O padrão dos elementos de simetria (*screw axis*, centros de inversão e *glide planes*) é mostrado no diagrama da Figura 4A sendo que os centros de inversão estão representados pelos círculos pequenos, os *glide planes* estão a $\frac{1}{4}$ e a $\frac{3}{4}$ da cela unitária em relação ao eixo b e os *screw axis* estão perpendiculares ao plano da projeção sendo representados pelo símbolo \bullet . O padrão das posições equivalentes gerais está representado no diagrama da Figura 4B. Na Figura 4C, estão representadas as diferentes escolhas de cela unitária possíveis para esse grupo espacial, sendo o $P2_1/c$ o grupo convencional.

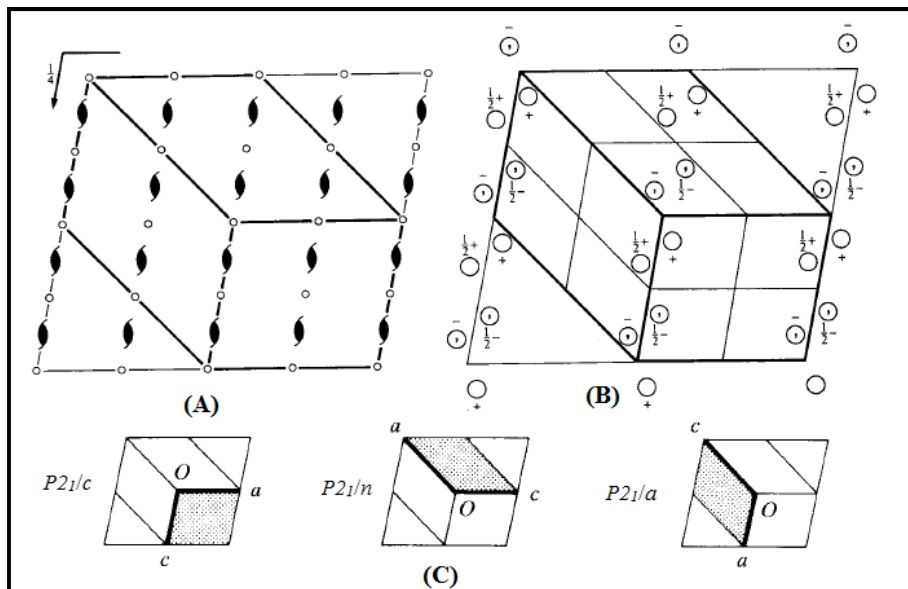


Figura 4 - Grupo espacial número 14 da *ITC*. A) Elementos de simetria presentes. B) Padrão de repetição das unidades assimétricas. C) As diferentes escolhas possíveis de rede para o grupo espacial.

As operações de todas as simetrias de grupo espacial (translação, inversão, rotação e reflexão), geram a estrutura cristalina completa a partir da unidade assimétrica. Desta forma, a descrição do conteúdo da unidade assimétrica junto com as

informações dos parâmetros de cela unitária e o grupo espacial determinado são as informações necessárias para se descrever a estrutura cristalina.

2.2. PRODUÇÃO E PROPRIEDADES DOS RAIOS X

Os raios X são emissões eletromagnéticas com comprimento de onda situado entre os raios gama e ultravioleta no espectro eletromagnético sendo produzidos quando um feixe de partículas eletricamente carregadas e de alta energia cinética, é rapidamente desacelerado pela colisão com um alvo metálico. A radiação é produzida em um "tubo de raios X" chamado de tubo de Coolidge, o qual contém uma fonte de elétrons e dois eletrodos metálicos em um ambiente de baixa pressão. A alta voltagem mantida entre os eletrodos rapidamente acelera os elétrons de sua fonte (um cátodo incandescente geralmente confeccionado em tungstênio que gera elétrons com alta energia) para o ânodo no qual eles colidem a alta velocidade (CULLITY 1956; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). A Figura 5 é a representação esquemática do tubo de geração de raios X.

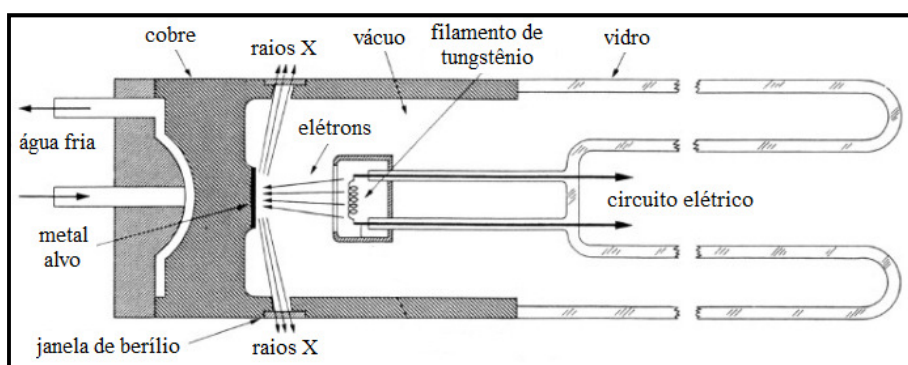


Figura 5 – Representação esquemática de um tubo de geração de raios X.

Ao serem acelerados por uma diferença de potencial U_a , os elétrons ganham energia e são direcionados contra um alvo. Ao atingí-lo, são bruscamente freados, perdendo uma parte da energia adquirida durante a aceleração. O resultado das colisões e da frenagem é a energia transferida dos elétrons para os átomos do elemento alvo que se aquece rapidamente sendo necessário um sistema de refrigeração eficiente conforme representado na Figura 5. A brusca desaceleração de uma carga eletrônica gera a emissão de um pulso de radiação eletromagnética. Os raios X são produzidos no ponto de impacto e irradiam em todas as direções. A radiação liberada pelo alvo consiste de uma mistura de um espectro contínuo de diferentes linhas intensas de comprimentos de onda bem definidos que dependem do material do alvo metálico, variando de 0,4 a 2,5 Å, no intervalo de interesse da cristalografia estrutural, visto que tais comprimentos são

semelhantes às distâncias interatômicas que são analisadas. A variação de intensidade com o comprimento de onda depende da voltagem do tubo conforme a Figura 6 (CULLITY, 1956; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

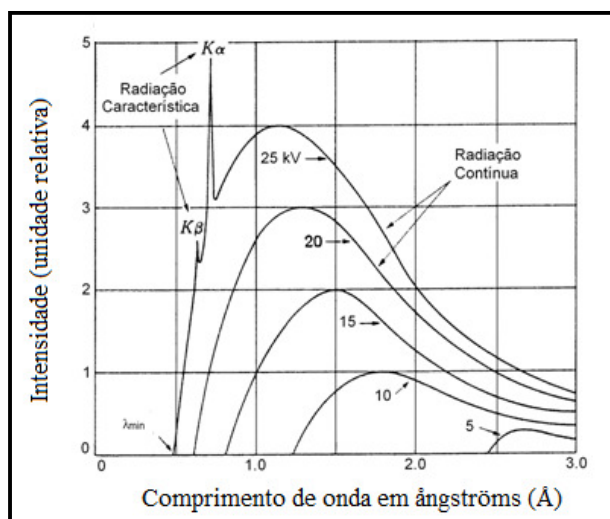


Figura 6 - Espectro de raios X de um alvo de Molibdênio, em função da voltagem aplicada.

Na Figura 6, nota-se que a intensidade é zero até certo comprimento de onda, chamado de comprimento de onda limite (λ_{\min}), e aumenta rapidamente até um valor máximo, tendendo em seguida lentamente para zero. Quando a voltagem é aumentada, a intensidade de todos os comprimentos de onda aumenta e tanto λ_{\min} quanto a posição do máximo se deslocam para comprimentos de ondas menores. A radiação representada pelas curvas suaves mostradas na Figura 6 (correspondendo a voltagens de até 20 kV) é chamada de contínua, ou radiação branca, sendo constituída de raios com vários comprimentos de onda. O espectro contínuo é devido à rápida desaceleração dos elétrons ao atingirem o alvo, já que qualquer carga desacelerada emite energia. Nem todos os elétrons são desacelerados da mesma maneira. Alguns são parados em um único impacto e liberam toda a sua energia de uma vez. Outros são desviados várias vezes pelos átomos do alvo, sucessivamente perdendo uma fração de sua energia cinética total até que ela seja totalmente gasta. Aqueles elétrons que são parados em um único impacto dão origem aos fótons de energia máxima, isto é, a raios X com comprimento de onda mínimo. Tais elétrons transferem toda a sua energia $q.V$ em energia do fóton conforme as Eq. (2) e Eq. (3):

$$qV = h\nu_{\max} \quad \text{Eq. (2)}$$

$$\lambda_{\min} = \frac{c}{\nu_{\max}} = \frac{hc}{qV} = \frac{12,4 \times 10^3}{V} \quad \text{Eq. (3)}$$

Estas equações fornecem o comprimento de onda mínimo λ_{\min} como uma função da voltagem aplicada V , sendo h a constante de Planck, c a velocidade da luz no vácuo, ν_{\max} é a frequência máxima para o comprimento de onda mínimo, e q é a carga do elétron. Se um elétron não é parado em uma única colisão, mas sofre um impacto que somente decresce sua velocidade parcialmente, então, somente uma fração de sua energia $q.V$ é emitida como radiação e o fóton produzido tem energia menor que $h.\nu_{\max}$ e um comprimento de onda maior que λ_{\min} . A totalidade destes comprimentos de onda, maiores que λ_{\min} constituem o espectro contínuo. Quando a voltagem em um tubo de raios X é aumentada acima de certo valor crítico, característico do metal do alvo, máximos de intensidade bem definidos aparecem em certos comprimentos de onda, superpostos no espectro contínuo. Como eles são finos e como seus comprimentos de onda são característicos do metal usado no alvo, eles são chamados de "linhas características". Estas linhas pertencem a grupos, conhecidos como K , L , M , e outros, em ordem crescente de comprimento de onda, todas as linhas juntas formando o "espectro característico" do metal usado como alvo. Para o alvo de molibdênio, as linhas do grupo K mais importantes são $K\alpha$ e $K\beta$, (Figura 6) cujos comprimentos de onda são $0,7107 \text{ \AA}$ e $0,6320 \text{ \AA}$, respectivamente. Qualquer elemento, quando usado como alvo em um tubo de raios X e bombardeado com elétrons de energia suficientemente alta, emitirá uma linha característica do espectro (CULLITY, 1978; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

2.3. INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA CRISTALINA

Da interação da radiação eletromagnética com a matéria, surgem três fenômenos principais: a absorção, a emissão e o espalhamento. A absorção está associada a transições de estados eletrônicos para níveis de mais alta energia, enquanto que a emissão é a radiação resultante do retorno destes estados excitados para níveis de menor energia. O espalhamento é a radiação emitida pelas cargas aceleradas sob ação de um campo elétrico da onda incidente que juntamente com o fenômeno da interferência caracterizam a difração. As diversas técnicas espectroscópicas e difratométricas disponíveis utilizam esses fenômenos em alguma banda do espectro eletromagnético, para extrair indiretamente informações sobre a estrutura da matéria. Estas regiões do

espectro eletromagnético são caracterizadas pelo comprimento de onda λ , ou pela frequência ν que é diretamente proporcional a energia E , devendo satisfazer a Eq. (4) que é conhecida como equação de Broglie onde h é a constante de Planck e c é a velocidade da luz no vácuo (CULLITY, 1956; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{Eq. (4)}$$

A interação da matéria com um feixe de luz de comprimento de onda entre as distâncias interatômicas e as dimensões macroscópicas, podem ser estudadas através da aproximação da óptica geométrica, referindo-se a explicação geométrica das leis da reflexão e refração. Se o feixe de ondas desta radiação é da ordem das distâncias interatômicas (raios X), podem ser distintas duas situações. Quando o arranjo atômico é aleatório (gás por exemplo), ou quando o arranjo atômico é ordenado periodicamente (cristal). No primeiro caso a interferência entre as ondas espalhadas não segue nenhuma regularidade não sendo totalmente construtiva ou destrutiva para todas as direções pois a diferença de fase entre elas é aleatória. No segundo caso a interferência obedece regularidades podendo ser destrutiva ou construtiva em todas as direções ocorrendo a difração (HAMMOND, 2009; CULLITY, 1956).

Quando um feixe de raios X atinge algum material cristalino, os elétrons de seus átomos são forçados a oscilar devido à componente campo elétrico da radiação incidente tornando, segundo a teoria clássica da radiação eletromagnética, uma nova fonte espalhadora em todas as direções. O fenômeno da difração surge da interferência destas ondas espalhadas pelos diversos espalhadores discretos, que quando arranjados ordenadamente possibilitam a obtenção da informação estrutural da molécula. A difração pode ser explicada pelo *princípio de Huygens* que, qualitativamente, diz que “todos os pontos de uma frente de onda de luz podem ser considerados fontes puntiformes que produzem ondas secundárias” (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; HAMMOND, 2009). Claro que, se a disposição dos átomos na amostra for aleatória, não haverá relações fixas de fase entre as ondas espalhadas (espalhamento incoerente, portanto), e o efeito combinado das diversas ondas espalhadas será difuso. No entanto, se a distribuição dos átomos apresentarem algum padrão regular, o efeito combinado dessas ondas difratadas também obedecerá a um padrão regular, recíproco ao padrão de distribuição dos átomos (CULLITY, 1978). A condição de interferência construtiva em amostras cristalinas foi caracterizada por W. L. Bragg que propôs uma equação simples

(lei de Bragg) informando a direção dos feixes difratados. A Figura 7 apresenta em forma de organograma os principais fenômenos e conceitos envolvidos na difração da radiação X, quando pensada a partir da interação entre radiação e matéria (NAPOLITANO *et al.*, 2007).

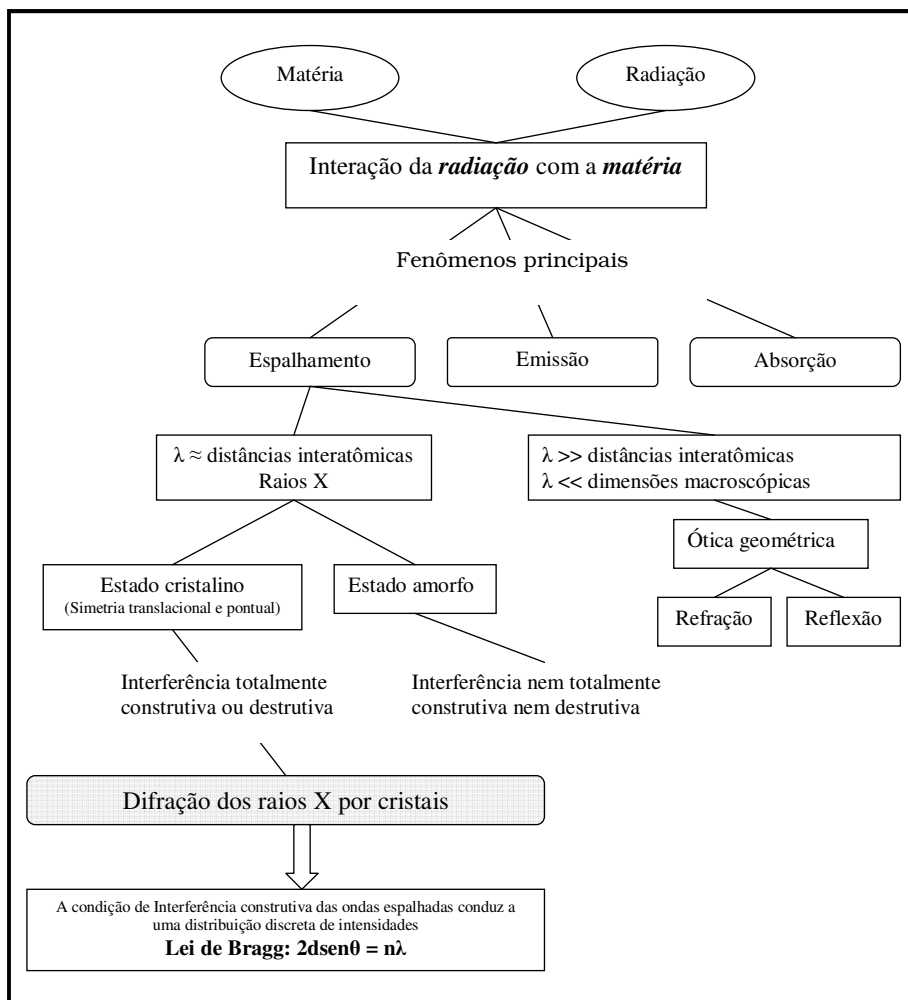


Figura 7 – Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente para a difração de raios X.

Como toda energia eletromagnética de natureza ondulatória, os raios X sofrem interferência, polarização, refração, difração, reflexão, entre outros efeitos. Embora com comprimento de onda muito menor, sua natureza eletromagnética é idêntica à da luz. As possíveis interações dos fótons de raios X com a matéria são o efeito fotoelétrico, o espalhamento Thomson e o efeito Compton. No efeito fotoelétrico, fótons podem ser totalmente absorvidos por átomos que poderão aumentar sua temperatura. Neste caso a energia do fóton é utilizada para remover um dos elétrons da camada interna do átomo absorvedor. Este átomo pode voltar ao seu estado de mínima energia pela emissão de um fóton X com λ característico do átomo (radiação de Fluorescência).

Alguns fótons do feixe incidente são defletidos sem perda de energia. Eles constituem a radiação espalhada com exatamente o mesmo comprimento de onda da radiação incidente ocorrendo um espalhamento elástico e coerente caracterizando assim o **espalhamento Thompson**. A intensidade do feixe de raios X espalhado I por um elétron de carga $-e$ e massa m a uma distância r do ponto de observação é dada pela Eq. (5), onde c é a velocidade da luz no vácuo, I_0 é a intensidade do feixe incidente e 2θ o ângulo de espalhamento da radiação em relação à direção do feixe incidente, para o caso da radiação eletromagnética não polarizada. Na Eq. (5), o termo entre parênteses é conhecido como fator de polarização. Este termo sugere que a radiação espalhada na direção do feixe incidente é máxima enquanto que na direção perpendicular ao feixe primário é mínima (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; CULLITY, 1978).

$$I = I_0 \frac{e^4}{r^2 m^2 c^4} \left(\frac{1 + \cos^2 2\theta}{2} \right) \quad \text{Eq. (5)}$$

Outros fótons são espalhados com uma pequena perda de energia. Eles constituem a **radiação Compton** que ocorre quando raios X incidem sobre elétrons livres ou fracamente ligados em que somente parte da energia do fóton é transferida ao elétron podendo ser entendida a partir da teoria quântica. Dessa maneira, a radiação espalhada possui um comprimento de onda ligeiramente maior que o da radiação incidente (espalhamento inelástico e incoerente) devido à transferência de energia do fóton para o elétron. Este aumento do comprimento de onda é dependente do ângulo de espalhamento 2θ conforme a Eq. (6) (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

$$\Delta\lambda(\text{Å}) = 0,0243(1 - \cos 2\theta) \quad \text{Eq. (6)}$$

Experimentalmente encontra-se que a radiação espalhada pelos materiais consiste de duas partes. A primeira parte é aquela associada ao espalhamento Thomson e possui o mesmo comprimento de onda da radiação incidente e a segunda parte, associada ao efeito Compton que possui um comprimento de onda maior que a radiação incidente (STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

2.4. DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAIS

A análise de estruturas cristalinas está baseada, geralmente, no fenômeno da difração causado pela interação da matéria cristalina com a radiação eletromagnética, especificamente como os raios X. Um método qualitativamente simples de obter as condições para difração foi descrito em 1912 por W. L. Bragg que considerou a difração

como uma consequência da reflexão de um feixe de raios X por vários conjuntos de planos reticulares (planos que passam por pontos da rede cristalina). Estes planos são caracterizados através de três números inteiros hkl , denominados índices de Miller, e por suas respectivas distâncias interplanares d_{hkl} . Para cada rede cristalina é possível construir uma **rede recíproca**, assim chamada porque muitas das suas propriedades são recíprocas às propriedades da rede cristalina. Considerando uma rede cristalina que possua uma cela unitária definida pelos vetores \mathbf{a} , \mathbf{b} , \mathbf{c} definimos uma cela unitária da rede recíproca pelos vetores, \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* , \mathbf{c}^* dados pela Eq. (7), onde V é o volume da cela unitária (CULLITY, 1956; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

$$\mathbf{a}^* = \frac{1}{V}(\mathbf{b} \times \mathbf{c}) \quad ; \quad \mathbf{b}^* = \frac{1}{V}(\mathbf{c} \times \mathbf{a}) \quad ; \quad \mathbf{c}^* = \frac{1}{V}(\mathbf{a} \times \mathbf{b}) \quad \text{Eq. (7)}$$

O espaço recíproco é um conceito essencial para o estudo do retículo cristalino e suas propriedades de difração. Este conceito, e a relação entre o espaço real e o espaço direto através das transformadas de Fourier, foram introduzidas na cristalografia por P. P. Ewald em 1921. Com o objetivo de analisar o espalhamento de raios X por elétrons e localizar geometricamente as direções de interferência construtiva, considera-se um experimento típico de espalhamento, como aquele mostrado na Figura 8. Nele tem-se um feixe de raios X colimados incidindo sobre dois centros espalhadores A_1 e A_2 de uma amostra, distantes um do outro por uma distância representada pelo vetor posição \mathbf{r} dado pela Eq. (8). Um vetor unitário \mathbf{s}_0 , descreve a direção da radiação incidente enquanto que o outro vetor unitário \mathbf{s} , representa uma direção particular do feixe espalhado (STOUT *et al.*, 1989).

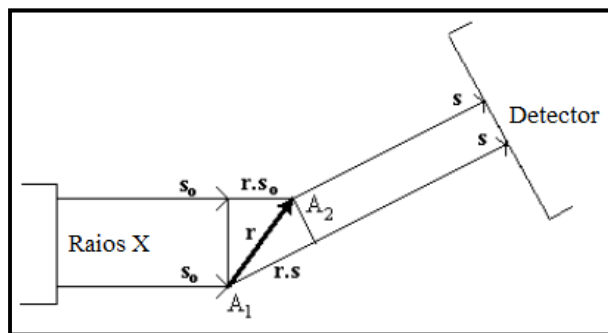


Figura 8 – Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga e diferença de caminho óptico.

A diferença de caminho óptico entre as duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico dos átomos A_1 e A_2 é dada pela Eq. (9). Considerando a radiação incidente

monocromática com comprimento de onda λ , a diferença de fase entre essas duas ondas será dada pela Eq. (10).

$$\mathbf{r} = x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c} \quad \text{Eq. (8)}$$

$$\delta = \mathbf{r} \cdot \mathbf{s} - \mathbf{r} \cdot \mathbf{s}_0 = \mathbf{r}(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0) \quad \text{Eq. (9)}$$

$$\varphi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \mathbf{r} \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda} \equiv 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{h} \quad \text{Eq. (10)}$$

Pela Eq. (10), se observa que o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros \mathbf{s} , \mathbf{s}_0 e λ , mas unicamente da combinação $(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)/\lambda = \mathbf{h}$ que resulta no Vetor Espalhamento Atômico \mathbf{h} . Para que as duas ondas espalhadas estejam em fase, é necessário que a diferença de caminho entre elas seja zero ou um número inteiro de comprimento de onda. O Vetor Espalhamento \mathbf{h} , é dado pela Eq. (11) e o seu módulo, é função do ângulo de espalhamento. Por definição, o vetor \mathbf{h} indica a direção que satisfaz a condição de interferência construtiva para o feixe espalhado cujo módulo pode variar de 0 a $2/\lambda$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

$$\mathbf{h} = \frac{\mathbf{s} - \mathbf{s}_0}{\lambda} = \frac{2|\sin\theta|}{\lambda} \quad \text{Eq. (11)}$$

Para o espalhamento elástico, cada feixe de raios X espalhado na direção \mathbf{h} possui o mesmo comprimento de onda λ do feixe incidente, porém é uma onda que tem fase e amplitude própria. Conforme descrito na Eq. (11), a fase depende da mudança de direção \mathbf{h} em relação ao feixe incidente, e da posição \mathbf{r} do espalhador. A amplitude do feixe espalhado depende da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ dos espalhadores, ilustrado pelos átomos A_1 e A_2 na Figura 8. Ao relacionando o fenômeno da difração com o retículo recíproco, pode-se expressar o vetor espalhamento \mathbf{h} como um vetor desse retículo conforme a Eq. (12).

$$\mathbf{h} = \frac{\mathbf{s} - \mathbf{s}_0}{\lambda} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^* \quad \text{Eq. (12)}$$

Na Figura 9, tem-se uma representação de um cristal por uma distribuição discreta de densidade eletrônica. Considere que o feixe de raios X incidente \mathbf{s}_0 , está sendo refletido por um conjunto de planos perpendiculares ao vetor espalhamento \mathbf{h} . A Eq. (13) estabelece que \mathbf{h} seja perpendicular aos planos (hkl) e que o seu módulo $|\mathbf{h}|$ seja igual ao inverso da distância interplanar d_{hkl} . Assim, o vetor \mathbf{h} está descrito num espaço

onde cada eixo do seu sistema de coordenadas tem dimensão do recíproco da distância (DRENTH, 1994).

$$\frac{2\text{sen}\theta}{\lambda} = \left| \frac{\mathbf{s} - \mathbf{s}_0}{\lambda} \right| = |\mathbf{h}| = \frac{1}{d(hkl)} \quad \text{Eq. (13)}$$

A Eq. (13) rearranjada fornece a Eq. (14) que é conhecida como equação de Bragg, onde d_{hkl} corresponde à distância entre os planos hkl , θ representa o ângulo de incidência e λ o comprimento de onda do feixe incidente.

$$2d_{hkl}\text{sen}\theta = n\lambda \quad \text{Eq. (14)}$$

A equação de Bragg é uma consequência da periodicidade da rede cristalina e é a condição para que ocorra interferência construtiva em um feixe espalhado por duas camadas adjacentes de planos reticulares. Esta condição estabelece que se a radiação espalhada estiver em fase, a diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Esta relação matemática de grande importância permite na cristalografia determinar as direções de interferência construtivas em um cristal formado por uma distribuição discreta de densidades eletrônicas.

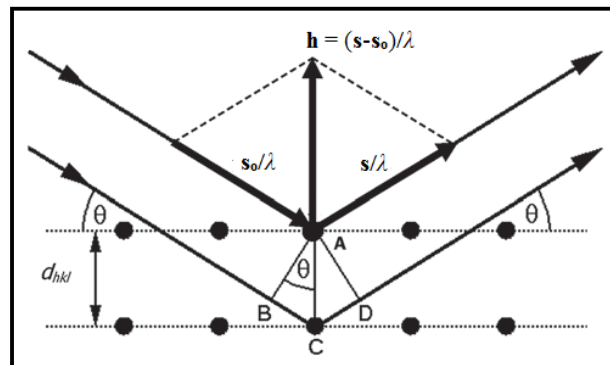


Figura 9 – Representação esquemática fora de escala da Lei de Bragg e dependência do vetor espalhamento \mathbf{h} em relação à \mathbf{s} e \mathbf{s}_0 .

A diferença de fase φ desenvolvida na Eq. (10), pode ser reescrita levando em consideração o vetor \mathbf{h} e o espaço recíproco, conforme a Eq. (15).

$$\varphi = 2\pi(\mathbf{x}\mathbf{a} + \mathbf{y}\mathbf{b} + \mathbf{z}\mathbf{c}) \cdot (\mathbf{h}\mathbf{a}^* + \mathbf{k}\mathbf{b}^* + \mathbf{l}\mathbf{c}^*) \quad \text{Eq. (15)}$$

A condição necessária para que difração aconteça, é que o vetor espalhamento \mathbf{h} esteja sobre um ponto do retículo recíproco satisfazendo assim as equações de Laue e de Bragg. As equações de Laue são obtidas a partir do produto escalar da Eq. (12) pelos

vetores \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} representada na Eq. (16), sendo obtidas as Eq. (17), também conhecidas como equações de Laue e definem a rede recíproca.

$$\mathbf{a} \cdot \mathbf{h} = \mathbf{a} \cdot (h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*) = h \quad \text{Eq. (16)}$$

$$\mathbf{h} \cdot \mathbf{a} = h \quad ; \quad \mathbf{h} \cdot \mathbf{b} = k \quad ; \quad \mathbf{h} \cdot \mathbf{c} = l \quad \text{Eq. (17)}$$

A Figura 10 é a representação dos planos cristalográficos que satisfazem as Eq. (16) e Eq. (17). Na Figura 10A, as retas tracejadas são uma família de planos no espaço recíproco perpendiculares à direção \mathbf{b} , com espaçamento interplanar igual a $1/\mathbf{b}$. As direções representadas para o vetor \mathbf{h} satisfazem a relação $\mathbf{h} \cdot \mathbf{b} = k$. Quando as três condições de Laue são satisfeitas, um feixe de raios X difratado será produzido. Os máximos de difração ocorrerão apenas para algumas direções particulares definidas pelo vetor espalhamento \mathbf{h} , sendo o produto $\mathbf{r} \cdot \mathbf{h}$ nulo ou inteiro, de forma a satisfazer às condições de Laue (GIACOVAZZO, 2002).

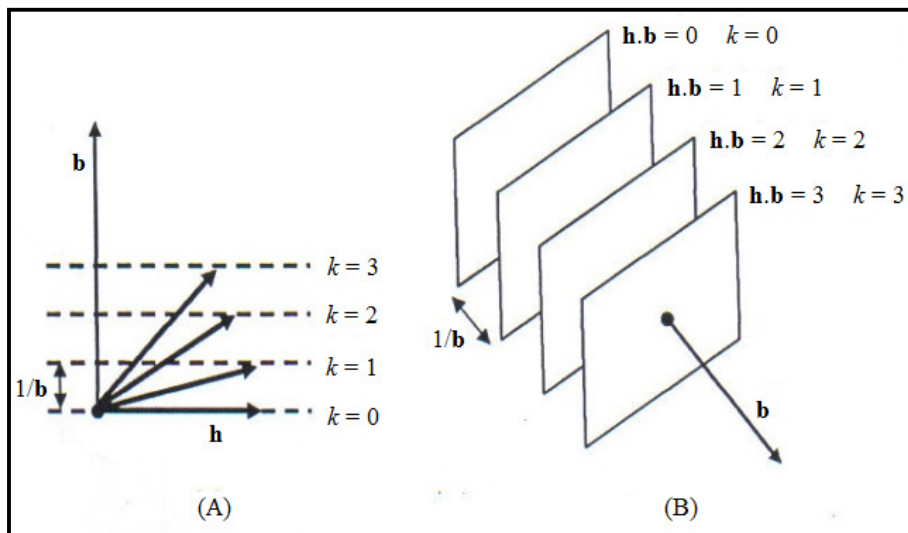


Figura 10 - (A) Planos cristalográficos e a representação geométrica das condições de Laue com a representação tridimensional (B).

As condições para a existência da difração podem ser representadas graficamente pela construção de Ewald, ilustrada pela Figura 11. O vetor s_0/λ é desenhado paralelo ao feixe incidente e o ponto “o” é tomado como origem do retículo recíproco. Uma esfera de raio $1/\lambda$ é desenhada em torno de C, a conhecida Esfera de Ewald. Assim a condição para ocorrer difração a partir dos planos (hkl) é que o ponto $P(hkl)$ toque a superfície da esfera de Ewald. A direção do feixe difratado (s/λ) é encontrada unindo-se a origem (000) com a reflexão (101) .

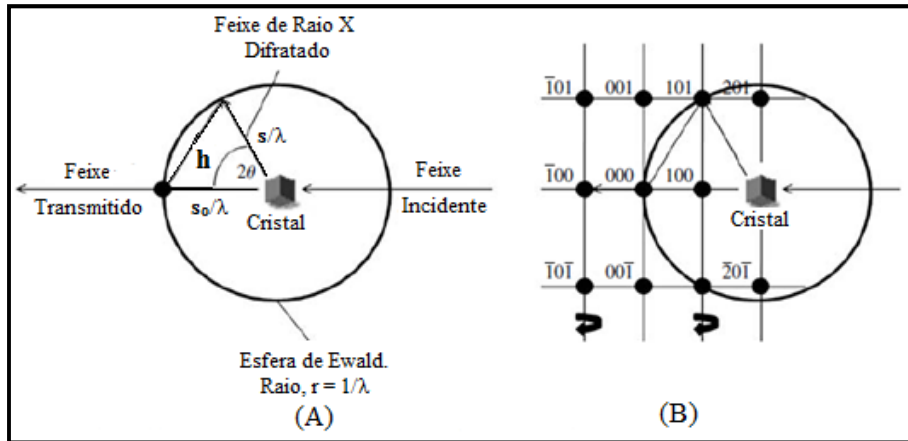


Figura 11 - A esfera de Ewald: (A) definição dos parâmetros e o vetor espalhamento \mathbf{h} ; (B) a intersecção da reflexão (101) com a superfície da esfera de Ewald, satisfazendo assim as condições de Bragg para a difração.

2.5. ESPALHAMENTO DE RAIOS X POR ÁTOMOS E O FATOR ESTRUTURA

O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser expresso a partir da função espalhamento $F(\mathbf{h})$. Quando $\rho(\mathbf{r})$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento nos fornece o **fator de espalhamento atômico**, normalmente identificado pela letra f , que é igual à amplitude da onda espalhada pelo átomo (E_a) dividida pela amplitude da onda espalhada por um único elétron (E_e) conforme a Eq. (18).

$$f = \frac{E_a}{E_e} \quad \text{Eq. (18)}$$

Na Figura 12 $f_j(0) = Z$ corresponde ao número de elétrons do átomo e a reta horizontal tracejada refere-se a um átomo hipotético pontual e estacionário. Considerando que um elétron isolado espalha raios X com intensidade I , seria de se esperar que em um átomo de Z elétrons o espalhamento teria uma intensidade ZI . Porém, devido às distâncias entre os elétrons num átomo serem da ordem do comprimento de onda dos raios X, as ondas que eles espalham interferem umas com as outras, de forma a existir uma intensidade ZI somente na direção de incidência dos raios X. Para o espalhamento em outras direções temos interferência parcialmente destrutiva, assim, a amplitude total cai com o aumento do ângulo de espalhamento. O valor máximo de f é Z (número atômico do átomo) e ocorre quando todos os elétrons espalham em fase na direção de incidência $2\theta = 0$, pois não há diferença de caminho óptico entre os diversos elétrons. O fator de espalhamento atômico também depende do comprimento de onda da radiação incidente e da temperatura, sendo menor para

comprimentos de onda mais curtos, e o decaimento é mais acentuado em relação à $\text{sen}\theta/\lambda$ com o aumento da temperatura. Portanto a amplitude do feixe de raios X espalhado para um átomo particular j é descrita pelo fator de espalhamento atômico f_j , conforme ilustrado na Figura 12. Curvas do espalhamento atômico para diversos átomos estão tabeladas na *ITC* (HAHN, 2005).

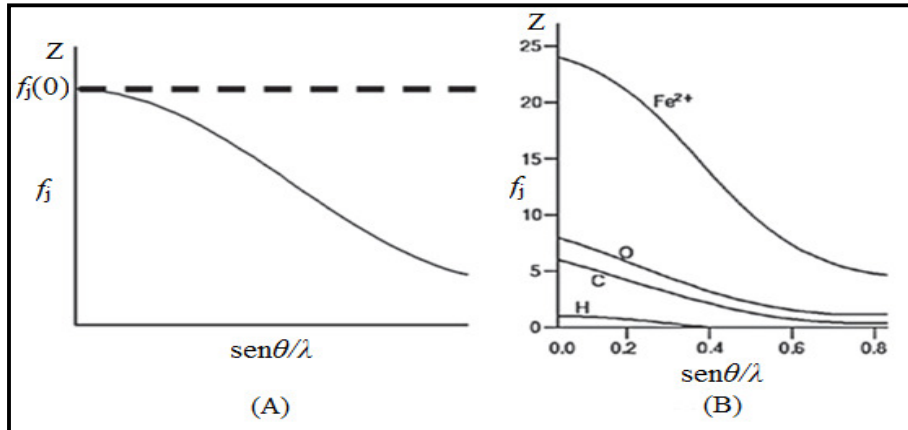


Figura 12 - Dependência do fator de espalhamento atômico f com $\text{sen}\theta/\lambda$. (A) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer. (B) Representação quantitativa de f para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas.

Considerando um átomo esférico com o seu centro coincidente com a origem do sistema de coordenadas da cela unitária, tem-se que, a onda total espalhada por um pequeno volume dv numa posição \mathbf{r}_j relativa à onda espalhada na origem terá uma amplitude proporcional à $\rho(\mathbf{r}_j).dv$ e uma fase igual a $2\pi\mathbf{r}_j.\mathbf{h}$, ou seja, a amplitude da onda espalhada por um átomo será igual ao fator espalhamento atômico f_j conforme a Eq. (19).

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j)\exp(2\pi i\mathbf{r}_j.\mathbf{h}) \quad \text{Eq. (19)}$$

Analisando agora o espalhamento de raios X de um conjunto de átomos colocados em posições definidas pelos vetores posição \mathbf{r}_i , representados na Figura 13.

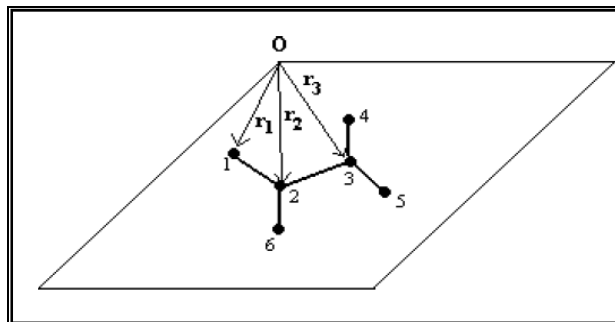


Figura 13 – Posições atômicas em uma cela unitária.

Ao se analisar o espalhamento do átomo 1 da Figura 13 que está a uma distância \mathbf{r}_1 da origem o , tem-se que a distância \mathbf{r}_i da Eq. (19) é substituída pela quantidade $\mathbf{r} + \mathbf{r}_1$, e, portanto, o espalhamento do átomo 1 será dado agora pela Eq. (20).

$$f_i = \int_V \rho(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}) \exp[2\pi i(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}) \cdot \mathbf{h}] dV \quad \text{Eq. (20)}$$

Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária (por ser o menor espaço físico que se repete por translação). A amplitude total da onda espalhada pela cela unitária, $F(\mathbf{h})$, será a soma vetorial das contribuições dos n átomos da cela onde f_j é o fator de espalhamento atômico do j -ésimo átomo conforme a Eq. (21).

$$F(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^n f_j \exp[2\pi i(\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{h})] \quad \text{Eq. (21)}$$

A amplitude total espalhada pelo cristal será a soma das ondas espalhadas por cada cela unitária. Considerando uma cela definida pelos vetores \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} , a condição para ocorrer à difração é que as condições de Laue $\mathbf{a} \cdot \mathbf{h} = h$, $\mathbf{b} \cdot \mathbf{h} = k$ e $\mathbf{c} \cdot \mathbf{h} = l$ sejam simultaneamente satisfeitas (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Desta forma a Eq. (21) se transforma na Eq. (22), onde $\mathbf{r}_j = \mathbf{a}x_j + \mathbf{b}y_j + \mathbf{c}z_j$ e x_j, y_j, z_j são as coordenadas fracionárias do j^{th} átomo.

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^n f_j \exp[2\pi i.(hx_j + ky_j + lz_j)] \quad \text{Eq. (22)}$$

A Eq. (22) é conhecida como equação do Fator de Estrutura F_{hkl} , que é uma medida da amplitude de reflexão para um conjunto de planos hkl . O fator de estrutura é um número complexo que representa o espalhamento de raios X por todos os componentes da cela unitária. Os fatores de estrutura dependem somente da estrutura cristalina e dão uma descrição matemática do padrão de difração como ilustrado na Figura 14. Se as posições de todos os átomos na cela unitária são conhecidas então o correspondente padrão de difração pode ser calculado (BLUNDELL & JOHNSON, 1976; CLEGG, 2009). Pode-se observar que o padrão de distribuição das intensidades da Figura 14 é centrossimétrico. Na ausência de um efeito conhecido como espalhamento anômalo, que só é significativo quando elementos pesados estão presentes na estrutura, todo o padrão de difração tem simetria de inversão, seja a estrutura cristalina centrossimétrica ou não. Isto é conhecido como lei de Friedel que diz que $|F(hkl)| = |F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})|$.

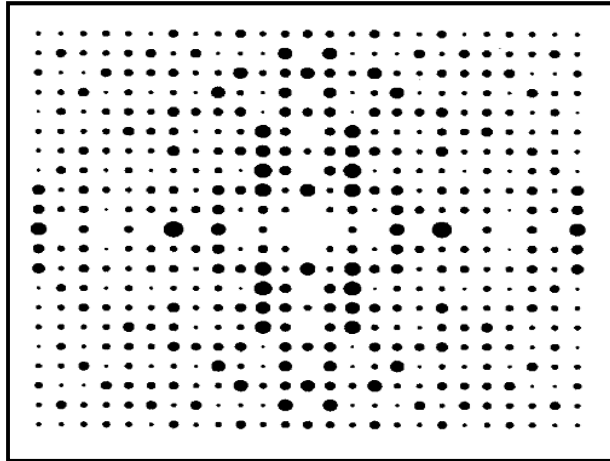


Figura 14 – Parte de um padrão de difração de raios X.

A lei de Friedel, seguida da equação do fator estrutura, mostra que $F(hkl)$ é o complexo conjugado de $|F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})|$ fazendo com que as amplitudes sejam iguais entre si, e as fases relativas iguais à $\varphi(hkl) = -\varphi(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$. Isto não é mais verdadeiro quando o fator espalhamento atômico f_j também é complexo. Mudando o sinal dos índices de difração não produz o conjugado complexo de f_j , então a lei de Friedel não é obedecida quando existe espalhamento anômalo. No entanto, o efeito é dependente da fase e para estruturas centrossimétricas onde todas as fases são 0 ou π , as magnitudes de $F(hkl)$ e $|F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})|$ serão sempre mudadas pela mesma quantidade. Os 11 grupos pontuais centrossimétricos de Laue possuem a simetria de grupo pontual do padrão de difração se a lei de Friedel é aplicada, e é diretamente observado no experimento de difração. Cada grupo espacial tem um grupo pontual correspondente a um dos grupos de Laue (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

2.6. A FUNÇÃO DENSIDADE ELETRÔNICA E O PROBLEMA DA FASE

A estrutura cristalina $\rho(\mathbf{r})$ e o padrão de difração $F(\mathbf{h})$ estão relacionados entre si pelo procedimento matemático da transformada de Fourier (*Fourier transform - FT*). Este famoso teorema desenvolvido por Baron Jean Baptiste Fourier (1768 - 1830) estabelece que qualquer função de uma variável contínua de um valor simples pode ser expandida como uma série de harmônicos (senos ou cossenos). A transformada de Fourier de uma função periódica é a soma das transformadas da Fourier das suas componentes individuais, obtidas pela sua série de Fourier (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989).

O padrão de difração de um cristal é a análise de Fourier da estrutura cristalina, correspondendo ao padrão das ondas espalhadas por um feixe de raios X incidente em uma amostra cristalina. Por sua vez, a estrutura cristalina é a síntese de Fourier do padrão de difração e é expresso em termos da distribuição de densidade eletrônica concentrada em átomos. A estrutura cristalina não pode ser medida por experimentos diretos, porque os raios X espalhados não podem ser refratados por lentes para formar uma imagem como é feito com a luz em microscopia ótica, e também não pode ser obtido diretamente por cálculos porque as fases relativas das ondas são desconhecidas. Por outro lado, o padrão de difração pode ser medido pelo experimento de difração de raios X. Durante o experimento, são obtidas as amplitudes por medidas diretas das intensidades considerando um número de correções. Entretanto, as fases relativas das ondas espalhadas são perdidas (CLEGG, 2009). O fator estrutura e a função de densidade eletrônica estão relacionados pela Eq. (23).

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} F(\mathbf{h}) \exp[-2\pi i(\mathbf{h} \cdot \mathbf{r})] = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} |F(\mathbf{h})| \exp[-2\pi i(\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}) + i\varphi(\mathbf{h})] \quad \text{Eq. (23)}$$

Na equação da densidade eletrônica Eq. (23), V é o volume da cela unitária e $F(\mathbf{h})$ é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo $|F(\mathbf{h})|$ proporcional à intensidade da reflexão medida para direção hkl . A quantidade $\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}$ corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco \mathbf{h} e o vetor posição no espaço direto \mathbf{r} . O *problema da fase* fica evidente através da Eq. (23), uma vez que o conhecimento da função $\rho(\mathbf{r})$ para cada posição \mathbf{r} da cela unitária depende do conhecimento das fases $\varphi(\mathbf{h})$ que são perdidas no processo de medida. Em geral, a solução do problema da fase em cristalografia de pequenas moléculas é obtida por Métodos Diretos ou Método de Patterson (GIACOVAZZO, 2002). Desta forma se os fatores de estrutura, $F(\mathbf{h})$, são conhecidos para todas as reflexões hkl , então a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser calculada para cada ponto xyz , na cela unitária (DRENTH, 1994).

2.7. MÉTODOS DIRETOS

O termo Métodos Diretos é aplicado à metodologia que objetiva encontrar as fases dos fatores de estrutura $F(\mathbf{h})$ através de relações matemáticas, diretamente a partir de um simples conjunto de intensidades medidas experimentalmente. É um método amplamente utilizado na solução do problema da fase para pequenas moléculas, sendo

também, um método promissor para a cristalografia de proteínas (CLEGG, 2009; SHMUELI, 2007; USÓN & SHELDRIK, 1997). Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes, mas felizmente no caso da difração de raios X, as amplitudes dos fatores estrutura $|F(\mathbf{h})|$ e as fases $\varphi(\mathbf{h})$ estão relacionados através do conhecimento da função densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ conforme a Eq. (23) (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989). Desta forma, se as fases são conhecidas, as amplitudes podem ser calculadas conforme a informação da densidade eletrônica, e similarmente, as fases podem ser calculadas a partir das amplitudes.

Desde que $\rho(\mathbf{r})$ está relacionado com o fator estrutura por uma transformada de Fourier, restrições na densidade eletrônica impõem restrições matemáticas correspondentes no fator estrutura. Como a amplitude é conhecida, a maioria das restrições limita os valores das fases dos fatores estrutura e em casos favoráveis, são suficientes para determinar os valores da fase diretamente. A fim de entender como é possível relacionar estas duas grandezas, uma importante propriedade física da função de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ deve ser considerada: atomicidade ($\rho(\mathbf{r})$ é composta por átomos discretos) (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Para fazer uso da propriedade da atomicidade da função de densidade eletrônica, é necessário remover o efeito da forma do átomo do fator estrutura $F(\mathbf{h})$ e convertê-lo para fatores estrutura normalizados $E(\mathbf{h})$. Desta forma, elimina-se a dependência do fator espalhamento atômico f_j com $\sin\theta/\lambda$ (Figura 12A), considerando os átomos pontuais, com peso igual ao seu número atômico e sem vibração térmica. A necessidade do fator estrutura normalizado vem do fato que no início da resolução de estruturas se está interessado somente nas posições atômicas e não no detalhe da forma de distribuição da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ (CLEGG, 2009; GLUSKER *et al.*, 1994). Os valores $E(\mathbf{h})$ são intimamente relacionados com os coeficientes de Fourier de uma estrutura com átomos pontuais. Quando eles são usados nas várias fórmulas de determinação de fases, o efeito é de reforçar as restrições de fase que o mapa de densidade eletrônica deve sempre conter picos atômicos (STOUT *et al.*, 1989; CLEGG, 2009). O fator estrutura normalizado $E(\mathbf{h})$ é definido pela Eq. (24):

$$|E(\mathbf{h})| = \frac{|F(\mathbf{h})|}{\left[\varepsilon_{\mathbf{h}} \sum_{j=1}^N f_j^2 \right]^{1/2}} \quad \text{Eq. (24)}$$

Onde $\varepsilon_{\mathbf{h}}$ é o fator que leva em consideração o efeito da simetria do grupo espacial sobre a intensidade observada, e f_j é a intensidade média teórica dada pela Eq. (19) (GLUSKER *et al.*, 1994). Os módulos dos fatores de estrutura normalizados possuem propriedades estatísticas definidas que são muito úteis na distinção entre grupos espaciais centrossimétricos e não centrossimétricos, conforme será apresentado na seção 3.3 sendo esta uma informação de grande valia nos Métodos Diretos.

Historicamente, a primeira relação matemática entre fatores estruturas capaz de dar as informações de fases foi obtida nas formas de desigualdades por Harker e Kasper em 1948, que estava baseada na então conhecida desigualdade de Cauchy-Schwarz apresentada na Eq. (25):

$$\left| \sum_{j=1}^N a_j b_j \right|^2 \leq \left(\sum_{j=1}^N |a_j|^2 \right) \left(\sum_{j=1}^N |b_j|^2 \right) \quad \text{Eq. (25)}$$

Nesta equação, a_j e b_j são quaisquer números reais ou complexos. Para este estudo eles utilizaram fatores estrutura unitários $U(\mathbf{h})$ que está definido na Eq. (26), cujo valor pode variar de zero a um. Neste caso, o efeito do tamanho do átomo é eliminado e o valor esperado de $|U(\mathbf{h})|^2$ depende do tamanho da estrutura.

$$U(\mathbf{h}) = \frac{F(\mathbf{h})}{\sum_{j=1}^N f_j} = \sum_{j=1}^N u_j e^{2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j} \quad \text{Eq. (26)}$$

Onde $u_j = f_j / \sum_{j=1}^N f_j$. Considerando uma estrutura centrossimétrica com a origem em (000), o fator estrutura unitário fica então:

$$U(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^N n_j \cos(2\pi \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j) \quad \text{Eq. (27)}$$

A partir da Eq. (27) elevada ao quadrado, tem-se a Eq. (28):

$$|U(\mathbf{h})|^2 = \left(\sum_j n_j \cos(2\pi(\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j)) \right)^2 \quad \text{Eq. (28)}$$

Seja $a_j = (n_j)^{\frac{1}{2}}$ e $b_j = (n_j)^{\frac{1}{2}} \cos(2\pi \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j)$, então:

$$|U(\mathbf{h})|^2 \leq \left(\sum_j n_j \right) \left(\sum_j n_j \cos^2(2\pi(\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j)) \right) \quad \text{Eq. (29)}$$

Sendo $\cos^2(x) = [1 + \cos(2x)]/2$, $\sum_j n_j = 1$ e $U_{2\mathbf{h}} = \left(\sum_j n_j \cos(2\pi(2\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j)) \right)$, logo:

$$|U(\mathbf{h})|^2 \leq \frac{1}{2}[1+U(2\mathbf{h})] \quad \text{Eq. (30)}$$

A importância dessa equação é que, sendo a magnitude e o sinal de $U(\mathbf{h})$ conhecidas, a única incógnita será a fase de $U(2\mathbf{h})$, que será escolhida de modo que a desigualdade seja obedecida. Muitas desigualdades foram derivadas para um amplo aspecto de grupos espaciais por vários autores, e um grande número de estruturas simples foram resolvidas por estas desigualdades que foram revisadas por Giacobozzo (GIACOVAZZO, 1980). Desigualdades mais avançada foram posteriormente desenvolvidas por Karle e Hauptman que estabeleceram os conceitos básicos e os fundamentos probabilísticos dos métodos diretos em 1950 (KARLE & HAUPTMAN, 1950). O grande poder deste método em resolver estruturas cristalinas complexas teve o seu grande reconhecimento com o Premio Nobel em Química no ano de 1985 para os dois (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; HAUPTMAN, 1985). Karle e Hauptman desenvolveram relações de desigualdades na forma de determinantes entre os fatores estrutura baseando-se no conceito da positividade da densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r}) \geq 0$. Expressando a densidade eletrônica como uma série de Fourier e impondo a restrição da positividade, leva ao requerimento de que os coeficientes de Fourier, $E(\mathbf{h})$, devem satisfazer a seguinte relação (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; CLEGG, 2009):

$$\begin{pmatrix} E(0) & E(\mathbf{h}_1) & E(\mathbf{h}_2) & \cdots & E(\mathbf{h}_n) \\ E(-\mathbf{h}_1) & E(0) & E(-\mathbf{h}_1 + \mathbf{h}_2) & \cdots & E(-\mathbf{h}_1 + \mathbf{h}_n) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ E(\mathbf{h}_n) & E(-\mathbf{h}_n + \mathbf{h}_1) & E(-\mathbf{h}_n + \mathbf{h}_2) & \cdots & E(0) \end{pmatrix} \geq 0 \quad \text{Eq. (31)}$$

O lado esquerdo é um determinante de Karle-Hauptman, que pode ser de qualquer ordem, e toda expressão dá o conjunto de desigualdades de Karle-Hauptman. Os elementos em qualquer linha ou coluna simples definem o determinante completo. Estes elementos podem ser qualquer conjunto de fatores estruturas desde que todos eles sejam diferentes. Desde que os fatores estruturas normalizados $E(\mathbf{h})$ e $E(-\mathbf{h})$ sejam complexos conjugados um do outro, o determinante neste caso possui simetria Hermitiana, ou seja, a sua transposta é igual a seu complexo conjugado. Um exemplo de como as relações de desigualdade Eq. (31) podem restringir os valores das fases, é dado por outro determinante de ordem 3 conforme a Eq. (32). Se a estrutura é centrossimétrica, então $E(-\mathbf{h}) = E(\mathbf{h})$, e da expansão do determinante da Eq. (32) surge a Eq. (33):

$$\begin{pmatrix} E(0) & E(\mathbf{h}) & E(\mathbf{k}) \\ E(-\mathbf{h}) & E(0) & E(-\mathbf{h}+\mathbf{k}) \\ E(-\mathbf{k}) & E(-\mathbf{k}+\mathbf{h}) & E(0) \end{pmatrix} \geq 0 \quad \text{Eq. (32)}$$

$$E(0) \left[|E(0)|^2 - |E(\mathbf{h})|^2 - |E(\mathbf{k})|^2 - |E(\mathbf{h}-\mathbf{k})|^2 \right] + 2E(\mathbf{h})E(-\mathbf{k})E(-\mathbf{h}+\mathbf{k}) \geq 0 \quad \text{Eq. (33)}$$

Somente o termo $2E(\mathbf{h})E(-\mathbf{k})E(-\mathbf{h}+\mathbf{k})$ da Eq. (33) é dependente da fase. No entanto para valores de $E(\mathbf{h})$ suficientemente grandes, a desigualdade pode ser usada para provar que o sinal de $E(\mathbf{h})E(-\mathbf{k})E(-\mathbf{h}+\mathbf{k})$ deve ser positivo. A restrição da positividade da densidade eletrônica é somente capaz de restringir alguns valores de fases que atualmente fazem $\rho(\mathbf{x})$ negativo. Isso será possível se o fator de estrutura em questão representa uma fração significativa do poder de espalhamento. No entanto, isto é menos provável de ocorrer quanto maior a estrutura. Uma restrição que opera em toda a densidade eletrônica é necessária e é conseguida através da combinação da atomicidade e da positividade da função de densidade eletrônica, onde a estrutura é assumida como constituída de átomos em uma **distribuição randômica**. A análise matemática dá uma probabilidade de distribuição para as fases e não apenas valores permitidos e não permitidos. A distribuição de probabilidade para uma estrutura não centrossimétrica equivalente a desigualdade da Eq. (33) é mostrada na Figura 15, e é expressa matematicamente pela Eq. (34):

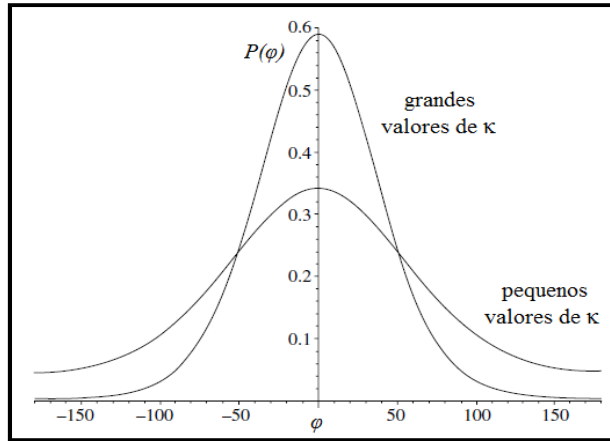


Figura 15 - Distribuição da densidade de probabilidade.

Na Eq. (34) $\kappa(\mathbf{h}, \mathbf{k}) = 2N^{1/4}|E(-\mathbf{h})E(\mathbf{h}-\mathbf{k})E(\mathbf{k})|$ e $\varphi(\mathbf{h}, \mathbf{k}) = \varphi(-\mathbf{h}) + \varphi(\mathbf{h}-\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{k})$. O número de átomos na cela unitária é N e $\varphi(\mathbf{h})$ é a fase de $E(\mathbf{h})$ sendo que $E(\mathbf{h}) = |E(\mathbf{h})| \exp(i\varphi(\mathbf{h}))$. Isto pode ser visto que o valor de $\varphi(\mathbf{h}, \mathbf{k})$ é mais provável que seja próximo de zero do que π , dando origem à relação de fase da Eq. (35).

$$P(\varphi(\mathbf{h}, \mathbf{k})) = \frac{\exp[\kappa(\mathbf{h}, \mathbf{k})\cos(\varphi(\mathbf{h}, \mathbf{k}))]}{2I_o(\kappa(\mathbf{h}, \mathbf{k}))} \quad \text{Eq. (34)}$$

$$\varphi(\mathbf{h}) \approx \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{k}) \quad \text{Eq. (35)}$$

Onde o símbolo \approx significa provavelmente igual. A largura da distribuição é controlada pelo valor de $\kappa(\mathbf{h}, \mathbf{k})$ sendo que grandes valores dão uma estreita distribuição e, conseqüentemente uma maior probabilidade de que $\varphi(\mathbf{h}, \mathbf{k})$ seja próximo de 0. Para obter a formula tangente, a densidade eletrônica em $\int \rho^3(\mathbf{r})dV$ é expressa como uma soma de Fourier, diferenciada com respeito a $\varphi(\mathbf{h})$ e igualada a zero para obter o máximo. Um rearranjo dos resultados dá:

$$\tan(\varphi(\mathbf{h})) = \frac{\sum_{\mathbf{k}} |E(\mathbf{k})E(\mathbf{h} - \mathbf{k})| \sin(\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k}))}{\sum_{\mathbf{k}} |E(\mathbf{k})E(\mathbf{h} - \mathbf{k})| \cos(\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k}))} \quad \text{Eq. (36)}$$

Se os fatores estruturas das reflexões \mathbf{k} e $\mathbf{h} - \mathbf{k}$ forem grandes, a soma de suas fases assumindo que elas já tenham sido determinadas, fornece aproximadamente a fase da reflexão \mathbf{h} , que agora pode ser utilizado na aproximação de novas fases. Conforme novas fases são determinadas, todas as fases conhecidas são permutadas utilizando a formula tangente. Em 1952, Sayre demonstrou que, para estruturas nas quais os átomos não diferissem muito em número atômico e fossem bem definidos, a função de densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$, apresenta picos nas mesmas posições que tal função ao quadrado, $\rho^2(\mathbf{r})$. Sayre considerou o resultado do quadrado da densidade eletrônica de uma estrutura constituída de átomos iguais. Usando o teorema da transformada de Fourier do produto de duas funções é a convolução das transformadas de Fourier das funções individuais, Sayre chegou à seguinte expressão:

$$F(\mathbf{h}) = \frac{\theta(\mathbf{h})}{V} \sum_{\mathbf{k}} F(\mathbf{k})F(\mathbf{h} - \mathbf{k}) \quad \text{Eq. (37)}$$

Onde $\theta(\mathbf{h})$ é o fator espalhamento do átomo elevado ao quadrado. A Eq. (37) é conhecida como equação de Sayre e relaciona os fatores estrutura se e somente se, a estrutura consistir de átomos iguais e resolvidos (sem superposição). A equação de Sayre representa um conjunto de equações não lineares simultâneas tendo as fases como incógnitas, podendo ser expressos em termos dos fatores estrutura unitários ou normalizados. De acordo com as relações de desigualdade da Eq. (33), a restrição de densidade eletrônica não necessariamente dará as fases dos fatores estruturas individual. Ao invés disto, serão obtidos os valores de uma combinação de fases. A mesma

combinação de fases ocorre na fórmula da probabilidade de fases, na fórmula tangente e na equação de Sayre.

Voltando a equação do fator estrutura, Eq. (22), que está reescrita na Eq. (38), verifica-se que se a origem for deslocada por um certo vetor \mathbf{p} , o fator estrutura F' será dado pela Eq. (39).

$$F(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^n f_j(\mathbf{h}) e^{2\pi i \cdot (\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j)} = |F(\mathbf{h})| e^{2\pi i \cdot [\varphi(\mathbf{h}) - \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}_j]} \quad \text{Eq. (38)}$$

$$F'(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^n f_j(\mathbf{h}) e^{2\pi i \cdot (\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}'_j)} \quad \text{Eq. (39)}$$

Fica evidente que $|F'(\mathbf{h})| = |F(\mathbf{h})|$ e que,

$$F'(\mathbf{h}) = |F(\mathbf{h})| \exp[i\varphi'(\mathbf{h})] \quad \text{Eq. (40)}$$

Onde $\varphi'(\mathbf{h}) = \varphi(\mathbf{h}) - 2\pi \mathbf{h} \cdot \mathbf{p}$. Se a origem da cela unitária é deslocada por um vetor \mathbf{p} a fase do fator estrutura mudará então na quantidade dada por $\varphi'(\mathbf{h})$ (SHMUELI, 2007). Pelas equações acima, nota-se que a amplitude do fator estrutura se manteve inalterada para esta mudança de origem, mas o mesmo não aconteceu com a fase que é dependente da escolha da origem de coordenadas (STOUT *et al.*, 1989; SHMUELI, 2007). Como a partir das medidas das intensidades só são obtidas as magnitudes, não haverá informação acerca das coordenadas da origem. Todavia, existem certos conjuntos de fases que não mudam independente da escolha da origem, sendo estes conhecidos como **invariantes estruturais** (CLEGG, 2009; GLUSKER *et al.*, 1994). Uma invariante estrutural é qualquer combinação de fatores de estrutura cujo valor permanece inalterado ao se modificar a posição da origem. Pode-se demonstrar que qualquer produto de fatores de estrutura cujos índices somam zero é um invariante estrutural (CLEGG, 2009). Por outro lado em todos os grupos espaciais, exceto P_1 , a origem não pode ser escolhida arbitrariamente quando se procura explorar as simplificações permitidas pela simetria do grupo, ou seja, o número de origens é restrito. Por exemplo, se um cristal tem um centro de simetria, é natural escolher este centro como origem. Então é plausível supor que muitas combinações lineares de fases, além das que dão origem aos invariantes estruturais, permaneçam inalteradas em valor quando a origem muda entre as diferentes posições permitidas pela simetria do grupo. Isto leva a noção de **semi-invariante estrutural**: são aquelas combinações de fases cujo valor independe da escolha da origem permitida (STOUT *et al.*, 1989).

Por exemplo, no grupo $P\bar{1}$: $2\phi(\mathbf{h}) + \phi(2\mathbf{h})$ é um invariante estrutural e neste grupo o valor da fase pode ser 0 ou π , se a origem é escolhida dentre aquelas permitidas pela simetria de grupo. Por tanto $2\phi(\mathbf{h})$ e a fase $\phi(2\mathbf{h})$ é um semi-invariante para qualquer vetor recíproco \mathbf{h} . Em outras palavras, o valor de $\phi(2\mathbf{h})$ está determinado univocamente pela estrutura do cristal, independentemente de qual das oito origens permitidas são escolhida. A importância destes semi-invariantes reside em que servem para correlacionar as magnitudes observadas, $|E(\mathbf{h})|$, com as fases, $\phi(\mathbf{h})$ dos fatores de estrutura e este é o princípio dos métodos diretos. As propriedades dos invariantes e semi-invariantes estruturais para todos os 230 grupos espaciais foram estudadas por Hauptman e Karle em seus artigos pioneiros (HAUPTMAN & KARLE, 1956; HAUPTMAN & KARLE, 1959) e por Carmelo Giacovazzo (GIACOVAZZO, 1974). Uma apresentação completa destas propriedades é encontrada no capítulo 2.2 da *ITC* volume B (GIACOVAZZO, 2001). Os procedimentos operacionais para a solução de estruturas pelos Métodos Diretos envolvem os seguintes procedimentos:

- (a) Cálculo dos fatores de estrutura normalizados, $|E(\mathbf{h})|$, a partir dos fatores de estruturas observados $|F(\mathbf{h})_{\text{obs}}|$ com a intenção de produzir uma estatística das intensidades que informará se a estrutura é centrossimétrica ou não, que contribuirá na determinação do grupo espacial.
- (b) São estabelecidas as relações de fases como os conjuntos de triplets (Conjuntos de três fatores de estrutura apresentadas na Eq. (35) que são identificados e armazenados para uso posterior. Cada relação é um termo simples da somatória da fórmula tangente. Adicionalmente, invariantes estruturais de 4 fases (quartets) também são criados para uso posterior.
- (c) Um subconjunto de reflexões de fortes intensidades (maiores E_s) é selecionado para a atribuição do grupo inicial de fases. Inicialmente, podem ser atribuídos a eles valores aleatórios ou fases calculadas de um mapa de densidade eletrônico aproximado.
- (d) As fases iniciais são usadas na fórmula tangente para determinar novos valores de fases. O processo é então iterado e repetido até que as fases tenham valores estáveis convergidos. Cada conjunto de fases obtido em é usado para o cálculo das Figuras de Mérito que darão um indicativo da qualidade e confiança deste conjunto.
- (e) O melhor conjunto de fases como indicados pelas figuras de mérito serão usadas para cálculo dos mapas de densidade eletrônica. Frequentemente, o melhor mapa de acordo com as figuras de mérito, revelaram muitas das posições atômicas.

CAPÍTULO III

METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

O monocristal do composto a ser estudado, obtido através de cristalização ou recristalização a partir de solventes comuns, é montado num capilar de vidro e colocado em um difratômetro de raios X. Na Figura 16A, tem-se uma fotografia do difratômetro modelo Kappa-CCD da Enraf Nonius que foi utilizado para a análise estrutural das sulfonamidas descritas neste trabalho, estando localizado no Instituto de Física da USP em São Carlos (IFSC). Esse equipamento consiste em uma fonte de raios X, um goniômetro de geometria *kappa* e um detector de área tipo CCD (*Charge Couple Device*). O goniômetro com geometria *kappa* possui um sistema de quatro graus de liberdade: θ (*theta*), ω (*ômega*), κ (*kappa*) e ϕ (*phi*). O capilar de vidro com o monocristal é montado na “cabeça do goniômetro” (Figura 16B) na direção do eixo *phi* apoiada sobre o bloco *kappa*. O terceiro movimento de rotação efetuado pelo cristal é através do bloco *ômega*, que está conectado ao bloco *kappa* e à base do difratômetro. Existe um quarto eixo rotacional, 2θ , que realiza o movimento do detector.

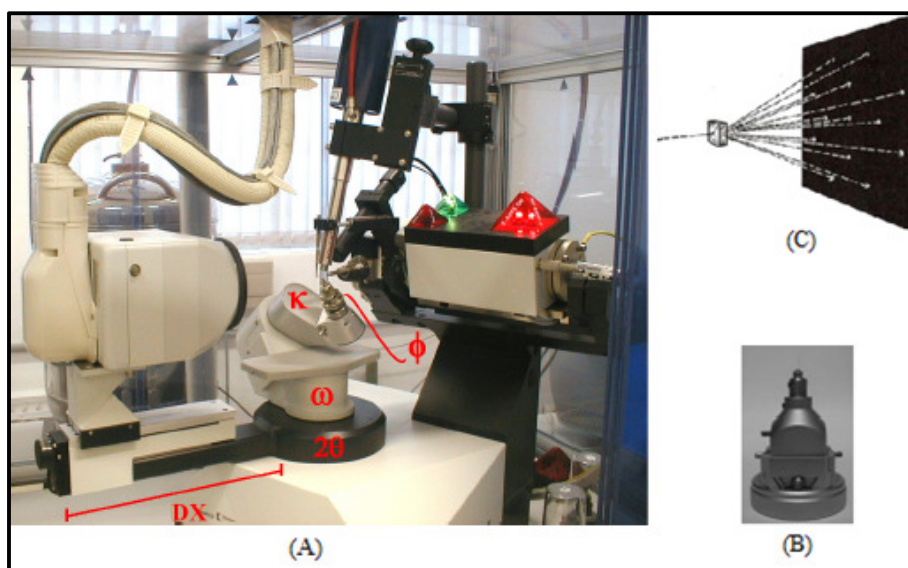


Figura 16 - (A) Fotografia do difratômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius do IFSC mostrando as possibilidades de movimento. (B) Cabeça do goniômetro onde é montado o monocristal. (C) Experimento de difração de raios X.

Como pode ser observado na Figura 16A, existem três possibilidades de rotação para a amostra e uma para o detector. O detector também pode movimentar-se através

do eixo translacional, DX , que determina a distância do detector até o cristal. O intervalo DX geralmente utilizados nesse aparelho é de 25 a 45 mm, dependendo das dimensões de cela unitária do cristal. Para compostos com parâmetros de cela grandes, utiliza-se maior distância DX para melhor distinção entre os pontos pertencentes ao padrão de difração. Em contrapartida para uma cela menor, DX pode ser menor, pois os pontos se encontram mais afastados no espaço recíproco (DAUTER, 1999).

Para a geração de raios X foi utilizado um tubo com filamento de molibdênio. Assim utilizou-se radiação $MoK\alpha$ que é monocromatizada em cristal de grafite. Os feixes de raios X gerados atravessam a janela de berílio, e são difratados pelo cristal. Ao incidir no detector, tipo CCD, a radiação X é transformada em luz visível por um agente fosforescente (Gd_2O_2S dopado com térbio). As fibras ópticas conduzem a luz até o CCD que converte em sinal elétrico. O sinal é amplificado, digitalizado e enviado ao computador. Um detector de área como esse apresenta grandes vantagens, pois possibilita que um grande número de reflexões seja coletado com exatidão em um curto espaço de tempo.

Os monocristais ideais para a coleta devem ter a capacidade de polarizar a luz, ter faces planas e bem definidas, devendo ainda ser transparente e menor que o diâmetro do feixe de raios X primário. Após a montagem do monocristal no difratômetro e da centragem em relação ao feixe primário, o cristal é irradiado com raios X, monocromático e colimado, sendo obtido um padrão de pontos discretos conforme representado nas Figura 14 e 16C, que consiste nas intensidades de cada reflexão para uma determinada posição do espaço recíproco (MÜLLER *et al.*, 2006; MÜLLER, 2009).

O padrão de difração tem uma geometria definida e está relacionado com a simetria do arranjo das moléculas no estado sólido cristalino. As intensidades, entre as quais não há uma relação óbvia, com exceção da simetria, guardam informações sobre as formas e as orientações das moléculas, ou seja, as posições dos átomos na estrutura cristalina. A grande tarefa na determinação da estrutura cristalina é medir estas intensidades e extrair as informações da forma do arranjo atômico delas (CLEGG, 2009). O trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da cristalografia de raios X envolve as seguintes etapas: (1) coleta de dados, (2) processamento dos dados e determinação do grupo espacial, (3) resolução da estrutura, (4) refinamento, (5) validação e análise do modelo cristalográfico e depósito no banco de dados apropriados (NAPOLITANO *et al.*, 2005).

3.1. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

A coleta de dados é o procedimento de medida das intensidades das ondas difratadas. Depois de um número convencional de reflexões, um computador acoplado ao difratômetro calcula os parâmetros da melhor cela unitária e da matriz de orientação, baseada em reflexões centradas e indexadas, seguindo a estratégia que dá um conjunto de dados completos (completeza) e uma multiplicidade observada (*MoO*) alta que é melhor conseguido com a tecnologia do detector bidimensional tipo CCD (STOUT *et al.*, 1989; MÜLLER *et al.*, 2006). A partir da matriz orientação, um programa de coleta de dados é iniciado de forma automática, sendo obtido um conjunto de imagens, em geral pelo método de rotação do cristal que, depois de integradas e processadas, levam a um conjunto de reflexões fornecem tanto a direção *hkl* quanto a intensidade de cada feixe difratado. De acordo com a teoria cinemática da difração de raios X, a intensidade observada, I_{hkl} , é proporcional ao módulo do fator estrutura elevado ao quadrado, $|F(hkl)|^2$. Desta forma, a partir do padrão de distribuição das intensidades obtidas, é possível se determinar os parâmetros de rede e a métrica que possibilitará a obtenção dos dados de simetria (STOUT *et al.*, 1989). Os softwares utilizados para coleta de dados neste trabalho foram o COLLECT (HOOFT, 1998), e o Bruker APEX2 (BRUKER, 1997). Para o refinamento da cela foram utilizados o HKL Scalepack (OTWINOWSKI *et al.*, 1997), e o SAINT (BRUKER, 1997). O próximo passo é a redução dos dados, uma vez que as intensidades das reflexões que foram medidas por difração de raios X, estão afetadas por uma série de fatores que dependem do arranjo experimental utilizado.

3.2. REDUÇÃO DOS DADOS

Na redução dos dados, são obtidos os módulos dos fatores de estrutura, $|F(\mathbf{h})|$, a partir das intensidades observadas experimentalmente, I_{hkl} , corrigidas pelos diversos fatores que os afetam que é executado por programas que aplicam várias correções como Lorentz, polarização, absorção, extinção primária e secundária, e determina os valores de “incerteza padrão” (σ) para cada reflexão (MÜLLER *et al.*, 2006; STOUT & JENSEN, 1989). Assim, os dados obtidos em um experimento de DRX são as intensidades espalhadas em direções definidas, I_{hkl} , as quais podem ser relacionadas apenas à amplitude dos fatores de estrutura e, portanto, aos seus módulos, através da relação apresentada na Eq. (41),

$$I_{hkl} = \frac{I_o}{\omega} KL_{hkl} p_{hkl} A_{hkl} e^{-\mu_{hkl} V_{crist}} |(F_{hkl})_T|^2 \quad \text{Eq. (41)}$$

em que I_o é a intensidade do feixe incidente de raios X, ω é a velocidade angular de rotação do cristal, K é o fator de escala que converte os módulos dos fatores de estrutura em valores relativos para grandezas absolutas, L_{hkl} é o fator de Lorentz, p_{hkl} é o fator de polarização, A_{hkl} é o termo que corrige o efeito da absorção dos raios X, $e^{-\mu_{hkl} V_{crist}}$ corrige os efeitos de extinção primária e secundária, e V_{crist} é o volume do cristal. Por fim, o quadrado do módulo do fator estrutura, $|(F_{hkl})_T|^2$ presente na Eq. (41) considera o fator estrutura já corrigido em função da temperatura, conforme a Eq. (42):

$$|(F_{hkl})_T| = \sum_j (f_j)_T e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Eq. (42)}$$

O **fator de Lorentz**, L_{hkl} , considera o fato de que a difração para alguns planos de rede é medida por um tempo maior do que para outros como resultado da maneira na qual o detector (2θ) varre o espaço recíproco. O ajuste deste fator corrige as diferentes oportunidades temporais e geométricas que diferentes pontos da rede recíproca têm para difratar em função da intersecção com a esfera de Ewald ($L_{hkl} = 1/\sin 2\theta$). Algumas reflexões interceptam a superfície da esfera de Ewald em um ângulo mais oblíquo que outros, de acordo com a maneira em que a rede cristalina gira em relação ao detector (2θ). Quanto mais oblíqua uma reflexão intercepta a superfície da esfera de Ewald, mais a condição de difração é atendida para esta reflexão (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Na maioria dos arranjos experimentais utilizados em difração de raios X os feixes são não polarizados, o que significa que o azimute do vetor elétrico varia de direção com o tempo. Quando cristais monocromadores são utilizados para seleção de determinado comprimento de onda dos raios X, devem ser realizadas correções devidas à polarização parcial do vetor de campo elétrico da radiação espalhada. A polarização parcial induzida pelo cristal monocromador afetará o espalhamento subsequente pelo cristal em estudo, comprometendo a magnitude da radiação espalhada. Neste caso, o termo referente ao **fator de polarização**, p_{hkl} , é dependente do valor de 2θ e é dado pela Eq. (43) considerando, a medida da polarização depende especificamente da orientação do monocromador relativa ao plano equatorial do difratômetro e da natureza física do cristal monocromador (CLEGG, 2009).

$$P_{hkl} = \frac{(1 + \cos 2\theta)}{2} \quad \text{Eq. (43)}$$

Um feixe de raios X além de ser difratado, pode ser absorvido por uma amostra cristalina. O **fator de absorção**, A_{hkl} , é o termo que corrige o efeito da absorção dos raios X e assume a forma de $e^{-\mu x}$, onde μ é o coeficiente de absorção linear do cristal que depende da composição química da amostra (átomos pesados geralmente absorvem mais) e x é a trajetória total (caminho ótico) percorrido pelo feixe dentro do cristal. Desta forma, a intensidade de raios X que é espalhada, I , em função da intensidade de raios X incidente, I_0 , corrigido pelo fator de absorção é dado pela Eq. (44):

$$I = I_0 \exp(-\mu T) \quad \text{Eq. (44)}$$

A absorção também depende do comprimento de onda da fonte de radiação X. Quanto maior o comprimento de onda, maior será o coeficiente de absorção da amostra dada. O cálculo do fator de absorção seria bastante facilitado se o coeficiente de absorção μ e as dimensões do cristal fossem exatamente conhecidos. Mas uma medida exata das dimensões do cristal nem sempre é possível. Os coeficientes de absorção atômicos estão tabelados (*ITC*) com incertezas maiores que 2% ou 5% para alguns átomos. Existem alguns programas, como o SHELXA, o DIFABS e o XABS2 que utilizam métodos de correção numérica da absorção (também conhecidos como indexação de fases) que podem ser utilizados adicionalmente aos métodos semi-empíricos (SADABS).

A proporcionalidade existente entre a intensidade espalhada e ao módulo do fator estrutura ($I_{hkl} \propto |F(hkl)|^2$) está baseada na teoria cinemática da difração de raios X e dentro desta aproximação, o feixe de raios X é espalhado uma só vez dentro do cristal. Mas, um dos aspectos interessantes da geometria de difração de raios X é que o raio espalhado por um grupo de planos forma o ângulo necessário para ser espalhado de novo por outros planos do mesmo grupo. Se a fase da radiação espalhada por um elétron difere em $\pi/2$ do feixe primário, então os raios espalhados duas vezes estarão π fora de fase em relação ao feixe primário. Esta situação se apresenta também no caso de dois raios espalhados n e $n-2$ vezes respectivamente. No caso particular de um raio espalhado 3 vezes e outro que foi espalhado uma só vez, os dois terão a direção da reflexão de Bragg, e como tem uma defasagem de π o raio tri-espalhado enfraquecerá o feixe uni espalhado. Quando este fenômeno de atenuação continua ao longo de uma quantidade grande de planos, o feixe primário pode ser atenuado.

A maioria dos cristais não é perfeita, mas devido a defeitos podem ser descritos pelo modelo do mosaico: o cristal é a justaposição de pequenos cristais perfeitos que tem aproximadamente a mesma orientação e dentro dos quais não se produz o fenômeno da extinção. Dado que estas pequenas unidades não estão relacionadas entre si em orientação ou por uma repetição translacional, a radiação espalhada duas vezes pelos planos de certa região do cristal não estão em fase com a radiação bi-espalhada por outra região que se encontre no caminho do feixe direto. De modo que o feixe direto não será apreciavelmente atenuado devido à **extinção primária**. Ainda se a extinção primária pode ser desprezada existe o fenômeno da **extinção secundária**, em que o feixe espalhado por um dos cristalitos que compõem o cristal, pode ser re-espalhado na direção do feixe primário por outro, tendo assim, um intercambio de energia entre o feixe primário e o difratado em vários pontos do cristal. O fator e'_{hkl} corrige os efeitos de extinção primária (reflexões múltiplas por planos de Bragg fortemente espalhadores dos raios X) e secundária (decrécimo da radiação incidente dentro do interior do cristal devido à difração por planos mais externos) e é função do número de planos perfeitamente paralelos dentro do cristal, entre outras variáveis. Para o caso da determinação da estrutura molecular e cristalina por difração de raios X, a maioria dos cristais pode ser considerada como idealmente imperfeitos, ou seja, que as regiões perfeitas que apresentam são tão pequenas que a extinção é desprezível. Neste trabalho, o processamento das intensidades experimentais de DRX foi realizado com os softwares HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI *et al.*, 1997), e o SORTAV (BLESSING, 1995).

3.3. DETERMINAÇÃO DO GRUPO ESPACIAL

Não existe um procedimento universal para a determinação do grupo espacial de maior simetria dentro das 230 possibilidades. Os métodos existentes dependem das informações disponíveis decorrentes da simetria do padrão de difração, uma vez que este está intimamente relacionado com a simetria da estrutura molecular e cristalina que o produziu. Informações químicas e físicas (oriundos de um procedimento de síntese monitorada ou de medidas físicas) do composto que está sendo investigado são importantes para restringir a escolha do grupo espacial. É o caso, por exemplo, de um composto conhecido por ser quiral e enantiomericamente puro. Neste caso as moléculas individuais não têm eixos de rotação impróprios e todas as moléculas são da “mesma mão”: qualquer rotação imprópria requer um número igual de “mãos direita e

esquerda”. Isto imediatamente reduz o número de grupos pontuais de 32 para 11 (grupos espaciais enantiomorfos que apenas possuem simetria de rotação própria). Outra indicação de ausência ou presença de certos elementos de simetria advém da morfologia externa dos cristais, ou de propriedades físicas como a piezeletricidade e a piroeletricidade, ou o comportamento óptico não linear (CLEGG, 2009).

Uma vez que os parâmetros de cela unitária foram determinados, os sistemas cristalinos podem ser geralmente selecionados. No entanto é possível para a cela unitária mostrar uma simetria métrica maior do que a esperada, por causa da igualdade casual (devido a incertezas experimentais) dos parâmetros. Um exemplo é uma cela monoclinica com um ângulo β perto de 90° que pode ser tratada como ortorrômbico desde que todos os ângulos sejam 90° . Similarmente uma cela ortorrômbica com dois eixos de comprimento quase iguais aparece como tetragonal. Por esta razão é importante examinar as intensidades dos grupos de reflexões que devem ser equivalentes a simetria assumida. Afinal, a confirmação da verdadeira simetria de Laue (a simetria do padrão de difração com respeito à geometria e intensidades) é melhor obtida depois que um conjunto completo de dados tenha sido coletados (CLEGG, 2009; SHMUELI, 2007). Também é necessário examinar as intensidades das reflexões em ordem de escolher entre duas possíveis classes de Laue para cada um dos quatro sistemas cristalinos de mais alta simetria. Celas unitárias Trigonal e hexagonal não podem ser distinguidas com base em sua geometria. Neste caso, as intensidades de supostas reflexões equivalentes devem ser consideradas.

A intensidade de uma dada reflexão pode ser extinta devido à interferência das ondas espalhadas por átomos em posições relacionadas por operações de simetria translacionais. Estas reflexões cujas intensidades são sistematicamente zero devido ao tipo de arranjo periódico dos átomos na cela unitária são denominadas de **Ausências Sistemáticas**. É a partir destas ausências sistemáticas identificadas em um padrão de difração que tipos de centragens de cela unitária, e elementos de simetria translacionais como os eixos helicoidais e os planos com deslizamentos são determinados na identificação do grupo espacial. A maneira que os átomos espalham em fase ou fora de fase relativamente em relação aos outros depende de suas posições na cela unitária. Para os átomos relacionados com outros átomos por simetria, os efeitos do espalhamento estão também relacionados. Em alguns casos isto leva a combinações completamente em fase ou combinações estritamente fora de fase para ondas de igual amplitude. Existe intensidade zero em todas as direções exceto para aquelas dadas por condições de

difração padrão como expressos na rede recíproca e na equação de Bragg, resultado da simetria translacional da rede cristalina. As extinções sistemáticas mais comuns e os elementos de simetria translacional que as provocam estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 3 - Ausências sistemáticas mais comuns

Reflexões afetadas	Elementos de simetria translacional	Condições
Nenhuma	<i>P</i> - rede primitiva	Nenhuma
<i>hkl</i>	<i>A</i> - rede centrada	$k + l = 2n + 1$
<i>hkl</i>	<i>B</i> - rede centrada	$h + l = 2n + 1$
<i>hkl</i>	<i>C</i> - rede centrada	$h + k = 2n + 1$
<i>hkl</i>	<i>F</i> - face centrada	$k + l = 2n + 1$
		$h + l = 2n + 1$
		$h + k = 2n + 1$
<i>hkl</i>	<i>I</i> - corpo centrado	$h + k + l = 2n + 1$
<i>0kl</i>	b - planos de deslizamento \parallel (100)	$k = 2n + 1$
	c - planos de deslizamento \parallel (100)	$l = 2n + 1$
	n - planos de deslizamento \parallel (100)	$k + l = 2n + 1$
	d - planos de deslizamento \parallel (100)	$k + l = 4n + 1$
<i>h0l</i>	a - planos de deslizamento \parallel (010)	$h = 2n + 1$
	c - planos de deslizamento \parallel (010)	$l = 2n + 1$
	n - planos de deslizamento \parallel (010)	$h + l = 2n + 1$
	d - planos de deslizamento \parallel (010)	$h + l = 4n + 1$
<i>hk0</i>	a - planos de deslizamento \parallel (001)	$h = 2n + 1$
	b - planos de deslizamento \parallel (001)	$k = 2n + 1$
	n - planos de deslizamento \parallel (001)	$h + k = 2n + 1$
	d - planos de deslizamento \parallel (001)	$h + k = 4n + 1$
<i>h00</i>	2_1 - eixo helicoidal ao longo de <i>a</i>	$h = 2n + 1$
<i>0k0</i>	2_1 - eixo helicoidal ao longo de <i>b</i>	$k = 2n + 1$
<i>00l</i>	$2_1, 4_2$ - eixo helicoidal ao longo de <i>c</i>	$l = 2n + 1$

Celas unitárias centradas produzem ausências sistemáticas diretamente através do conjunto de dados completo. Ausências sistemáticas em partes selecionadas do padrão de difração são observadas quando os planos com deslizamentos e os eixos helicoidais estão presentes na estrutura, por causa dos componentes translacionais destes elementos de simetria. Para os eixos helicoidais, a ausência sistemática ocorre para somente uma linha de reflexões, geralmente com dois índices iguais a zero. O reconhecimento de um eixo helicoidal por ausência sistemática é baseado em somente

uma pequena quantidade de reflexões e é menos confiável que os planos de deslizamentos e centragens da cela unitária.

Na Tabela 3, n é um inteiro qualquer (positivo, negativo ou zero), e $2n$ representam qualquer número par. Então, por exemplo, para uma reflexão a ser observada em uma cela unitária “corpo centrado”, a soma de todos os três índices deve ser par. Se a soma for ímpar, a reflexão tem intensidade zero. Alguns grupos espaciais podem ser determinados unicamente a partir da simetria de Laue e das ausências sistemáticas. Felizmente, estes incluem os dois grupos espaciais mais comuns $P2_1/c$ (alternativamente ajustados $P2_1/n$ e $P2_1/a$ pela escolha dos diferentes eixos de cela) e $P2_12_12_1$ bem como vários outros grupos espaciais relativamente comuns (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989).

Embora os elementos de simetria sem um componente translacional não causem ausências sistemáticas, eles tem efeito sobre a distribuição das intensidades, nas quais podem ser detectados por uma análise estatística de como as intensidades estão distribuídas sobre um valor médio. Arthur J. Wilson (WILSON, 1949) notou que enquanto as intensidades das reflexões de Bragg na média dependem somente do conteúdo atômico da cela unitária, o padrão de distribuição das intensidades (fatores estruturas normalizados $E(\mathbf{h})$) sobre um valor médio é dependente se a estrutura é centrossimétrica ou não. Esta é a base fundamental da distribuição estatística de Wilson, de maneira que a média do valor de $|E|^2$ é 1 para todos os dados, devendo ser também 1 para os subconjuntos de dados de valores de $\sin\theta$ diferentes. No entanto a presença ou ausência de um centro de inversão em uma estrutura cristalina afeta a distribuição dos valores E sobre suas médias. Sem uma simetria de inversão, particularmente no caso do grupo espacial P_1 , os valores $E(\mathbf{h})$ não variam muito de sua média, e o padrão de difração não mostra muita variação nas intensidades. Quando existe uma simetria de inversão, átomos são relacionados em pares por inversão e seus espalhamentos combinados tendem a dar uma maior proporção de reflexões fortes e fracas. Então neste caso, as intensidades mostram uma maior variação em relação à média.

A probabilidade teórica $P(E)$ da reflexão ter um valor particular de $|E|$, é bastante diferente nos dois casos, como mostrados na Figura 17A. As duas distribuições são chamadas de cêntrica e acêntrica. Estes são termos estatísticos que descrevem a distribuição de valores numéricos, diferentemente dos termos centrossimétrico e não centrossimétrico que são aplicados a estrutura cristalina. Como foi apresentado na seção 2.7 (Métodos Diretos), quando a origem da cela unitária está em um centro de simetria,

o ângulo da fase relativa para cada reflexão de Bragg pode ser tanto zero ou 180° na ausência de dispersão anômala. Na Figura 17B, estão representadas as curvas de distribuição cumulativas para distribuições cêntricas e acêntricas, onde $N(Z)$ é a fração de reflexões de Bragg com intensidades (valores $|E|^2$) menores ou iguais a Z vezes a intensidade média (CLEGG, 2009; GLUSKER *et al.*, 1994).

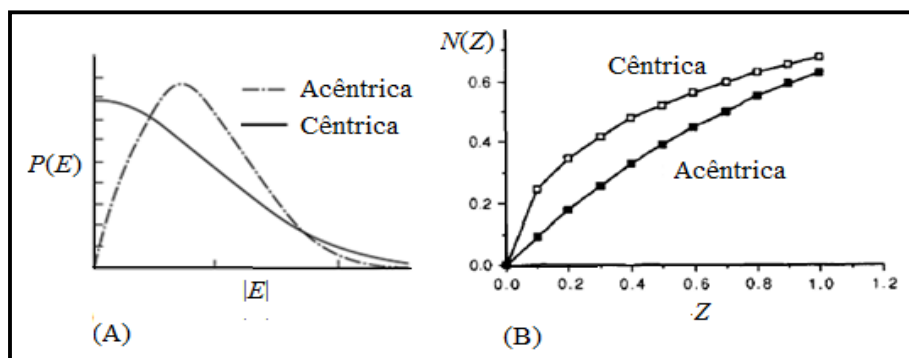


Figura 17 - (A) Representação da distribuição de probabilidade $P(E)$ das intensidades $|E|$; (B) Curva de distribuição cumulativa; para distribuições cêntricas e acêntricas.

A distribuição atual dos valores de E de um conjunto de dados particular, pode ser apresentada de diferentes maneiras. O mais utilizado é provavelmente o cálculo do valor médio de $\| |E|^2 - 1 |$ para todos os dados, dando um valor simples. Este tende a ser próximo de 0,74 para uma distribuição de intensidades acêntrica (neste caso em particular, estrutura cristalina não centrossimétrica), e 0,97 para uma distribuição de intensidades cêntrica (estrutura centrossimétrica) conforme apresentados na Tabela 4. Esta estatística não é um critério conclusivo se a estrutura é centrossimétrica ou não, uma vez que os cristais não são constituídos de átomos distribuídos aleatoriamente como é assumido nas análises estatísticas (GLUSKER *et al.*, 1994). Tais testes são baseados em um número de hipóteses e aproximações e somente indica se algo é verdadeiramente provável. Um tratamento similar pode ser feito para eixos de rotação e planos de espelhos usando o conjunto de dados apropriados e procurando por uma distribuição estatística cêntrica ou acêntrica (CLEGG, 2009; SHMUELI, 2007).

Tabela 4 - Valores teóricos relacionados à distribuição de amplitudes E 's

	Cêntrica	Acêntrica
$\langle E_h ^2 - 1 \rangle$	0.968	0.736
$\langle E_h \rangle$	0.798	0.886
$\langle E_h ^2 \rangle$	1	1

$\langle \rangle$ média sobre todas as reflexões hkl de Bragg.

Mesmo com a análise da simetria de Laue, ausências sistemáticas e a completa análise estatística das distribuições das intensidades, aparecem alguns grupos espaciais remanescentes que não podem ser distinguidos um do outro. Estes incluem um número de pares enantiomorfos no qual um grupo espacial é a imagem especular do outro e a escolha entre estes especifica a quiralidade da estrutura. Eles podem ser distinguidos somente se a verdadeira quiralidade é conhecida por outras maneiras, ou se existe dispersão anômala suficiente para mostrar que um grupo espacial se ajuste significativamente melhor do que o outro. Neste caso a escolha final do grupo espacial não é feita até o refinamento da estrutura esteja bem avançado.

Em alguns casos a simetria métrica maior do que a simetria de Laue pode levar a celas unitárias empacotadas juntas com orientações erradas durante a formação do cristal, tendo como resultado a combinação de duas diferentes orientações da mesma estrutura em um monocristal aparente. Isto significa que os padrões de difração dos dois componentes estão sobrepostos. Este efeito é chamado *twinning* (geminção). Estes são também casos onde uma estrutura pode ser descrita com desordem em um grupo espacial particular ou ordenados em um grupo espacial de menor simetria (por falta de um elemento de simetria de reflexão, inversão, ou pura rotação que não são indicados por ausências sistemáticas). A correta escolha de um grupo espacial não é trivial, porém a preferência deve ser aos grupos espaciais de maior simetria, que normalmente tem menos parâmetros. Existem vários programas que examinam e buscam evidências de simetrias adicionais não percebidas pelo pesquisador, permitindo um adicional refinamento em um grupo espacial de maior simetria. Provavelmente o melhor dos programas e mais usados seja o PLATON desenvolvido por A. L. Spek (SPEK, 1990).

3.4. SOLUÇÃO DA ESTRUTURA

Esta etapa está associada à obtenção da fase $\varphi(\mathbf{h})$ de cada reflexão medida, de forma que seja possível a construção de mapas de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Ainda que não exista uma solução geral para o problema da fase, foram descobertas certas relações matemáticas entre fatores de estrutura a partir das quais certo conjunto de fases pode ser encontrado diretamente, os conhecidos Métodos Diretos (STOUT *et al.*, 1989) que foram apresentados na seção 2.7. O uso destas relações e outras levaram aos mais sofisticados códigos de resolução de estruturas, como sejam os desenvolvidos por George Sheldrick (SHELXS-97) (SHELDRICK, 1990), e por Altomare e colaboradores (SIR-92) (ALTOMARE *et al.*,

1993) presentes no pacote de programas de resolução e análises cristalográficas WinGX (FARRUGIA, 1999), utilizados neste trabalho.

Além dos Métodos Diretos, existe outro método amplamente utilizado na determinação da posição de átomos pesados na cela unitária, conhecido como Método de Patterson. Este método que pode ser muito efetivo na localização do ponto de partida para a solução da estrutura, fornecendo informações sobre distâncias interatômicas a partir das quais é possível, eventualmente derivar as posições dos átomos sem que seja preciso informação acerca das fases. A solução de Patterson geralmente contém somente a subestrutura enquanto que os Métodos Diretos frequentemente fornecem as posições de quase todos os átomos não hidrogenoides, no entanto o Método de Patterson é mais rápido e os átomos remanescentes são encontrados geralmente na síntese Fourier diferença após alguns ciclos de refinamento. Algumas estruturas que não podem ser resolvidas com os Métodos Diretos convencionais são resolvidas rapidamente com programas baseados nos algoritmos de espaço dual, como por exemplo, a implementação dos programas Shake and Bake ou SHELXD (MÜLLER, 2009). A escolha do melhor destes métodos vai depender do problema individual (tamanho da estrutura, presença de átomos pesados, presença de espalhamento anômalo, resolução máxima, e outros (BUERGER, 1954; MÜLLER *et al.*, 2006)).

O que se obtém da resolução são os mapas de densidade eletrônica que são calculados utilizando o melhor conjunto de fases como indicados pelas figuras de mérito. Estes mapas resultam da síntese de Fourier usando como coeficientes da série, os fatores de estrutura normalizados $E(\mathbf{h})$. Os máximos num mapa de E devem corresponder as posições atômicas, mas, por causa dos erros sistemáticos nas fases, podem existir picos residuais onde não existem átomos, ou faltar picos onde deveria ter por causa da presença de algum átomo. O programa SHELXS-97 faz uma lista de picos, colocando-os em forma decrescente. Em seguida o operador deve tentar resolver a estrutura da molécula a partir deste mapa, através de critérios estereoquímicos para identificação de fragmentos moleculares. Em alguns casos, boa parte das moléculas pode ser visualizada, porém, o mais comum é achar alguns picos e então usar, por exemplo, uma síntese Fourier Diferença (STOUT *et al.*, 1989; CLEGG, 2009). A síntese de Fourier Diferença é uma síntese de Fourier na qual se utilizam como coeficientes a diferença entre os módulos dos fatores de estrutura observados e calculados e as fases calculadas a partir do modelo, conforme a Eq. (45).

$$\Delta\rho = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} (k |F_o| - |F_c|) \exp(i\alpha_c) \exp(-2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{x}) \quad \text{Eq. (45)}$$

Neste método é feita a diferença entre a densidade eletrônica observada ρ_o e a densidade eletrônica calculada ρ_c , em que $\Delta\rho = \rho_o - \rho_c$. $|F_o|$ e $|F_c|$ são os módulos dos fatores de estrutura observados e calculados respectivamente, α_c são as fases calculadas e K é o fator de escala. A partir da Eq. (45) pode ser construído um mapa de densidade eletrônica do qual podem ser observados novos picos que podem ser atribuídos a átomos leves que não haviam sido incluídos no modelo inicial. Para estruturas que contendo um ou mais átomos bem mais pesados em relação aos outros mais leves, os picos correspondentes a estes átomos mais leves ficam confundidos com as flutuações de fundo, aparecendo somente os picos correspondentes aos átomos pesados, conforme apresentado na Figura 18 (BUERGER, 1954; STOUT *et al.*, 1989).

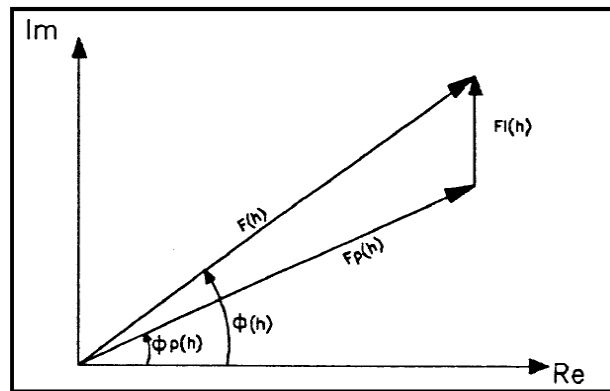


Figura 18 - O fator estrutura $F(\mathbf{h})$ de fase $\phi(\mathbf{h})$ e suas componentes devido a átomos leves $F_p(\mathbf{h})$ e pesados $F_l(\mathbf{h})$.

Na diferença das densidades eletrônicas estas flutuações anulam-se, pois são praticamente as mesmas em ambos e, portanto é possível localizar outros átomos. Em certos casos favoráveis é possível localizar, mediante esta síntese, a posição dos átomos de hidrogênio. O passo seguinte é o refinamento da estrutura.

3.5. REFINAMENTO DA ESTRUTURA

As posições atômicas da estrutura molecular inicial, obtidas da primeira solução, não são resultado direto do experimento de difração, mas uma interpretação da função densidade eletrônica calculada a partir da medida das intensidades e dos ângulos de fase de alguma forma determinados inicialmente. Novas fases $\phi(\mathbf{h})$ mais acuradas podem ser calculadas para as posições atômicas, que permitem uma re-determinação da função de

densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ com uma precisão maior. Novos átomos podem ser introduzidos e algumas vezes, precisam ser removidos do modelo para o melhor ajuste da função $\rho(\mathbf{r})$. Quando o modelo atômico está completo, os átomos podem ser descritos como elipsóides (refinamento anisotrópico) e as posições de átomos de hidrogênio podem ser determinadas ou calculadas geometricamente. Todas as etapas desde a obtenção do modelo inicial até a obtenção do modelo acurado é chamado de refinamento (SHELDRICK, 1997). Proporcionalmente às intensidades coletadas, se obtêm os fatores estrutura denominados observados $|F(\mathbf{h})|_{obs}$. Baseado em transformadas de Fourier, um conjunto completo de fatores de estrutura denominados calculado $|F(\mathbf{h})|_{cal}$ é obtido a partir do modelo atômico. O refinamento é o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados $|F(\mathbf{h})|_{obs}$ e calculado $|F(\mathbf{h})|_{cal}$, realizando pequenas modificações nos parâmetros atômicos (portanto das fases $\varphi(\mathbf{h})$ calculadas) determinados para a estrutura aproximada. O princípio utilizado é o dos Mínimos Quadrados em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada através da função M dada pela Eq. (46), onde w é o peso atribuído a cada reflexão, inversamente proporcional ao desvio padrão $\sigma_{\mathbf{h}}$ que está associado à medida da reflexão \mathbf{h} . As intensidades calculadas são então comparadas com as intensidades medidas, e o melhor modelo é aquele que minimiza M (MÜLLER *et al.*, 2006).

$$M = \sum_{\mathbf{h}} w_{\mathbf{h}} \left[|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{h})|_{cal}^2 \right]^2 \quad \text{Eq. (46)}$$

O refinamento é um processo iterativo na construção do modelo cristalográfico, guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido (NAPOLITANO *et al.*, 2005; MÜLLER *et al.*, 2006). Um dos programas mais utilizados para o refinamento de pequenas moléculas é o SHELXL (SHELDRICK, 1990), cuja rotina está baseada no esquema da Figura 19.

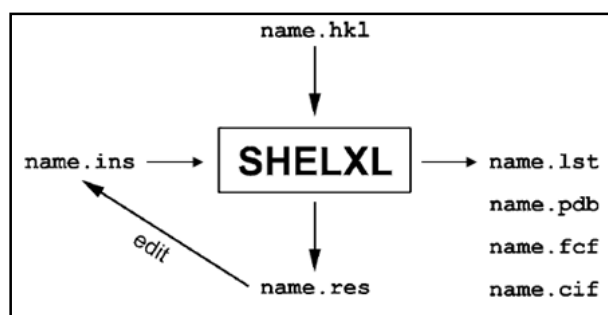


Figura 19 - Organização da rotina de refinamento de estrutura utilizando o SHELXL.

Para utilizar o SHELXL somente dois arquivos de entrada (*input*) são necessários: o arquivo de instrução *name.ins* que contém os dados do cristal, as instruções de refinamento e as coordenadas dos átomos; e o arquivo com os dados de reflexão *name.hkl* que contém as coordenadas das reflexões medidas no espaço recíproco *hkl* e as intensidades F^2 com suas incertezas associadas $\sigma(F^2)$. Todos os arquivos aqui citados estão no formato de arquivos de texto do tipo ASCII. Após alguns ciclos de refinamento com o SHELXL, são gerados dois arquivos principais. Um arquivo *name.res* com as novas coordenadas fracionárias e parâmetros de deslocamento atômicos obtidos, juntamente com os índices estatísticos utilizados na validação do modelo. O outro arquivo obtido é o *name.lst* que contém informações mais detalhadas do refinamento. Novos parâmetros podem ser incluídos ou ajustados no arquivo *name.res*, que poderá ser salvo na extensão *name.ins*, recomeçando todo o ciclo até a obtenção do modelo esperado (SHELDRICK, 1990; MÜLLER *et al.*, 2006).

Esperava-se que com a evolução da informática e dos equipamentos de coleta de dados fossem criadas estratégias automatizadas de refinamento de estruturas, mas um número crescente de estruturas tem requerido a intervenção e a percepção humana. Se o refinamento de uma estrutura não converge de um jeito normal, algumas possíveis ações podem ser executadas. Problemas durante o refinamento aparecem quando os fatores R crescem incontrolavelmente, e os parâmetros de deslocamento atômicos assumem valores absurdos, ou mudanças de parâmetros fazem a estrutura irreconhecível. Nos últimos estágios isto pode significar a extinção de alguns parâmetros ou ainda que algum parâmetro de deslocamento se torne significativamente negativo. Exclusão de átomos válidos é geralmente menos prejudicial do que a inclusão de falsos, e em qualquer caso, os átomos válidos reaparecem em mapas posteriores (CLEGG, 2009).

3.5.1. REFINAMENTO DE UMA ESTRUTURA COM DESORDEM

A estrutura cristalográfica é a média espacial de todas as moléculas sobre o volume de um cristal em um determinado momento. Em muitos casos, partes da molécula são encontradas em mais de uma orientação cristalográfica. Essa situação pode ser ocasionada pela existência de mais de uma molécula na unidade assimétrica, a ocorrência de geminação ou ainda de desordem. Moléculas desordenadas possuem fragmentos que apresentam duas ou mais orientações, ou seja, dois ou mais conjuntos de coordenadas para cada átomo. Um indicativo de estrutura desordenada são valores muito altos os chamados parâmetros de deslocamento anisotrópico, U_{anis} . Os principais

tipos de desordem são: substitucional e posicional, esta última podendo ser dinâmica ou estática.

Na desordem substitucional, um mesmo sítio em duas celas unitárias, é ocupado por dois tipos diferentes de átomos. Na desordem posicional, um átomo ocupa mais de um sítio, podendo ser em uma mesma cela unitária (desordem dinâmica devido a uma movimentação real no estado sólido) ou distribuído entre diferentes celas unitárias (desordem estática). Ambas as desordens posicionais dinâmicas e estáticas são tratadas da mesma maneira durante o refinamento. No caso de uma desordem estática discreta, a molécula pode possuir duas ou mais conformações bem definidas e energeticamente similares. Durante o refinamento poderá aparecer à sobreposição de todas estas conformações energeticamente similares uma vez que do experimento de difração de raios X, é obtida a média do conteúdo das celas unitárias de todo o cristal. A desordem dinâmica pode ser distinguida da desordem estática realizando a coleta de dados em duas temperaturas distintas, visto que a vibração térmica diminui quando a temperatura se reduz. Um caso especial de desordem, chamado *mess*, ocorre quando grandes vazios ou cavidades no interstício molecular são preenchidos por moléculas do solvente, orientadas de maneira randômica, que não contribuem no padrão de difração já que seu espalhamento é difuso. A introdução de desordem no modelo aumenta consideravelmente o número de parâmetros a serem refinados. Portanto a fim de melhorar o refinamento pode-se utilizar *restraints* e *constraints* (MÜLLER *et al.*, 2006; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Constraints são equações que relacionam ou atribuem valores numéricos fixos a dois ou mais parâmetros reduzindo o número de parâmetros independentes a serem refinados. *Restraints* são ferramentas que permitem ao cristalógrafo introduzir informações químicas e físicas provenientes de outras fontes que não o experimento de difração de raios X, no processo de refinamento. Os *restraints* são utilizados a fim de assegurar que certos parâmetros geométricos e de deslocamento térmico estejam dentro da normalidade, restringindo distâncias, ângulos de ligação e ângulos torsionais a certos valores. Os *restraints* comumente utilizados em cristalografia de pequenas moléculas estão listados em (MÜLLER *et al.*, 2006; MÜLLER, 2009). Estruturas desordenadas são freqüentemente tratadas e modeladas utilizando os softwares SHELXL-97 e PLATON (SPEK, 1990), ambos integrantes do pacote WinGX (FARRUGIA, 1999).

3.6. VALIDAÇÃO, ANÁLISE DO MODELO E DEPÓSITO NO BANCO DE DADOS CRISTALOGRAFICO

Por ser a cristalografia uma metodologia estrutural, ocorre durante as etapas de determinação, uma série de erros que interferem na validade do resultado obtido. A análise destes possíveis erros é feita durante a etapa de validação que irá avaliar a exatidão e a precisão desses resultados sendo de grande importância para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Outra preocupação está associada à qualidade da análise, e depende, entre outros fatores, da qualidade do cristal, da coleta de dados, da experiência do cristalógrafo e dos programas utilizados. Os critérios analisados são: coerência química na estrutura, o conjunto dos dados, a precisão nas distâncias e ângulos de ligação, a qualidade dos índices estatísticos, a vibração térmica dos átomos, as interações intermoleculares, a desordem no cristal e a completeza do espaço tridimensional cristalino. Índices estatísticos são utilizados para avaliar a diferença entre o conjunto de dados teóricos $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{cal}$, gerado para o modelo construído, e o conjunto de dados experimentais $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{obs}$ medido a partir do cristal que contém o erro randômico (NAPOLITANO *et al.*, 2005; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Uma avaliação estatística fazendo uso dos conjuntos $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{obs}$ e $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{cal}$ pode ser feita com Figuras de Mérito, que são índices estatísticos que indicam a qualidade de uma estrutura cristalográfica, sempre obtidos pela comparação entre os fatores de estrutura medidos experimentalmente e aqueles calculados teoricamente. O grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{obs}$ e $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{cal}$ se ajusta aos valores esperados, afetados pelos erros randômicos, pode ser avaliado através do teste do X^2 (chi-quadrado) (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; SCHWARZENBACH, 1996), dado pela expressão do *Goodness of Fit* (*Goof*) ou simplesmente S (para o SHELXL-97),

$$S = \left[\sum w \left(|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{h})|_{cal}^2 \right)^2 / m - n \right]^{1/2} \quad \text{Eq. (47)}$$

onde m corresponde ao número de observações, n ao número de parâmetros independentes refinados (G ou fator de escala, posições atômicas, parâmetros de ocupação, vibração e outros), e w corresponde ao fator peso utilizados no refinamento pelo métodos dos Mínimos Quadrados. $S > 5$ indica algum problema com um dos conjuntos $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{obs}$ ou $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{cal}$, e S significativamente menor do que a unidade sugere que o modelo é melhor do que os dados e, portanto, não tem significado físico. A unidade é seu valor ideal (MÜLLER *et al.*, 2006). Teoricamente, por ajustes no fator

peso, w , pode se chegar a valores de S próximos da unidade. Portanto, manipulando ou reescalando o fator peso, pode se artificialmente melhorar este valor. É aconselhado pelo manual do SHELXL que não se ajuste o fator peso nos estágios iniciais da resolução estrutural (pelo menos não antes que todos os átomos tenham sido incluídos no modelo) uma vez que o número de parâmetros n influenciará no valor de S (SHELDRICK, 1997). O grau de precisão do modelo cristalográfico construído e a estrutura real podem ser avaliados pelos índices de discordância (*residual factors*), calculado a partir do quantitativo total desviado entre os conjuntos $\sum |F(\mathbf{h})|_{obs}$ e $\sum |F(\mathbf{h})|_{cal}$, dado pela Eq. (48).

$$R = \frac{\sum \left| |F(\mathbf{h})|_{obs} - |F(\mathbf{h})|_{cal} \right|}{\sum |F(\mathbf{h})|_{obs}} \quad \text{Eq. (48)}$$

Para uma estrutura confiável, o valor de R deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Elevados ao quadrado todos os fatores de estrutura associados, os correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação aos correspondentes às reflexões fracas, sendo obtida assim a Eq. (49) com os índices de discordância ponderados R_w ou wR_2 .

$$R_w = \left[\frac{\sum w \left(|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{h})|_{cal}^2 \right)^2}{\sum w \left(|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 \right)^2} \right]^{1/2} \quad \text{Eq. (49)}$$

Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas em um arquivo texto comum respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF), adotado em 1991 pela *International Union of crystallography* (IUCr). Esse formato de arquivo armazena cada informação cristalográfica através de um código para o item no formato ASCII. (NAPOLITANO *et al.*, 2005). O senso químico de uma estrutura cristalina deve ser prioritário sobre todos os métodos estatísticos. Não adianta ter bons índices estatísticos se não tiver sentido químico.

Obtido o modelo cristalográfico validado e com sentido químico, são realizadas análises da geometria molecular (distâncias e ângulos entre átomos, e ângulos diedrais), além de estudos supramoleculares analisando como as moléculas se organizam no cristal (estrutura cristalina), em decorrência das interações intermoleculares. Estas interações são mais fracas do que as ligações intramoleculares (interações entre átomos em uma mesma molécula que podem ser iônica, covalente ou metálica). As interações intermoleculares (entre moléculas diferentes) incluem interações eletrostáticas fortes (entre íons ou entre íon e dipolo permanente), forças de Van der Waals e dentre estas as

forças de dispersão (forças de London), ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e outras interações envolvendo sistemas π deslocalizados ou anéis aromáticos (LI *et al.*, 2008; STEED & ATWOOD, 2009).

Com exceção das interações eletrostáticas fortes, as ligações de hidrogênio são as interações de maior energia (4-60 KJ/mol) em cristais moleculares afetando a maneira com que as moléculas são empacotadas (STEED & ATWOOD, 2009). A ligação de hidrogênio é por si só a mais relevante interação intermolecular na natureza, sendo o principal fator na determinação da estrutura da água, enovelamento de proteínas e emparelhamento das bases no *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Esta interação consiste em um átomo de hidrogênio que fica entre um átomo doador de próton (geralmente eletronegativo) e um átomo aceitador de próton (outro átomo eletronegativo com pares de elétrons isolados, ou uma ligação π) (GILLI, 2009). As ligações de hidrogênio são altamente direcionais e a energia eletrostática geralmente é o termo de maior contribuição para a sua estabilidade. As ligações de hidrogênio chamadas clássicas incluem os sistemas *O-H...O*, *N-H...O* e *O-H...N*. As chamadas não clássicas são: *C-H...O*, *O-H... π* , e *C-H... π* . Enquanto que as ligações de hidrogênio *O-H...O*, *N-H...O* vem sendo estudadas por décadas, o mesmo não pode ser dito para as interações não clássicas como *C-H...O*, *O-H... π* , que somente a algum tempo vem ganhando aceitação de ser uma genuína ligação de hidrogênio (BRANDL *et al.*, 2001; DESIRAJU, 1991).

Para a identificação destas interações é necessário a utilização de critérios tais como distância Doador / Aceptor (*D/A*) e o ângulo *D-H...A*. A distância *D...A* é um dos atributos importantes para determinar a existência deste tipo de ligação e deve ser menor que a soma dos raios de Van der Waals do átomo doador e do átomo aceptor. Assim, para uma ligação de hidrogênio entre átomos de carbono e oxigênio, se o raio de Van der Waals do átomo de oxigênio é 1,40 Å e do átomo de carbono ligado ao hidrogênio é de 1,84 Å, então a distância *C...O* deve ser menor que 3,25 Å para ter uma interação deste tipo. A distância doador/aceptor é uma condição necessária, mas não suficiente, pois como mencionado estas interações são direcionais de forma que o ângulo ao redor do átomo de hidrogênio deve ser o mais linear possível. Nestas interações a variação do ângulo aceita está entre 100° e 180° (STEED & ATWOOD, 2009; GILLI, 2009).

As ligações de hidrogênio são classificadas de acordo com sua topografia como intramolecular, intermolecular ou bifurcada, e de acordo com sua energia como fraca, moderada ou forte. Além das ligações de hidrogênio intramoleculares, embora menos

comum e muitas vezes mais fraca do que as ligações de hidrogênio intermoleculares, também podem exercer um impacto considerável sobre as propriedades moleculares. Elas incluem a estabilidade relativa dos isômeros estruturais, a distribuição de cargas nas moléculas, a reatividade e outros. Em uma típica ligação de hidrogênio $D-H\cdots A$ o átomo de hidrogênio é ligado covalentemente a um átomo eletronegativo D , e não-covalentemente a um átomo eletronegativo A . Por causa de sua longa série de interações, as ligações de hidrogênio também são encontradas entre um doador e dois aceptores, ou entre um acceptor e dois doadores. O primeiro tipo é normalmente conhecido como bifurcada (STEED & ATWOOD, 2009; GILLI, 2009).

As interações $C-H\cdots\pi$ são outro tipo de ligações de hidrogênio não clássicas que são frequentemente encontradas no arranjo supramolecular de proteínas e pequenas moléculas orgânicas contendo elétrons π deslocalizados ou anéis aromáticos. Brandl e colaboradores (2001) em uma análise das interações $C-H\cdots\pi$ em estruturas depositadas no *Protein Data Bank* (PDB) observou que a maioria delas apresentava uma distância d (mostrada na Figura 20A) de 3,6 Å entre o átomo doador e o centro de massa da ligação π ou centro de massa de um anel aromático C_g (centróide). Brandl ainda observou que para incluir 96% de todos os dados encontrados essa distância deveria ser ampliada a 4,5 Å. Como no caso das outras interações envolvendo átomos de hidrogênio, o ângulo $C-H\cdots C_g$ é importante e o valor mínimo aceito é 120°.

Ultimamente, vem ganhando atenção e destaque outro tipo interação que ocorre em sistemas aromáticos: o empilhamento π - π também conhecido como π -stacking (Figura 20B e 20C). Por definição, as interações π - π são contatos hidrofóbicos que ocorrem entre dois sistemas π deslocalizados. De acordo com estudos sobre a natureza das interações π - π , ressalta-se que a energia de interação entre as moléculas resulta do somatório de várias energias que podem ser observadas na Eq. (50) (HUNTER & SANDERS, 1990).

$$E_{Total} = E_{\text{eletrostático}} + E_{\text{indução}} + E_{\text{dispersão}} + E_{\text{repulsão}} \quad \text{Eq. (50)}$$

Segundo Hunter e Sanders (1990) a maior contribuição sobre a geometria dessas interações é devido aos efeitos eletrostáticos, decorrentes do quanto deslocado estará o sistema de anéis e quais são os anéis interagentes. Como pode ser observado na equação, também existem outros fatores que contribuem energeticamente. Ressalta-se que pelas informações cristalográficas não se pode ter acesso a essas energias, mas a

distância que separa as moléculas pode ser um parâmetro que forneça uma idéia do quão forte é a interação.

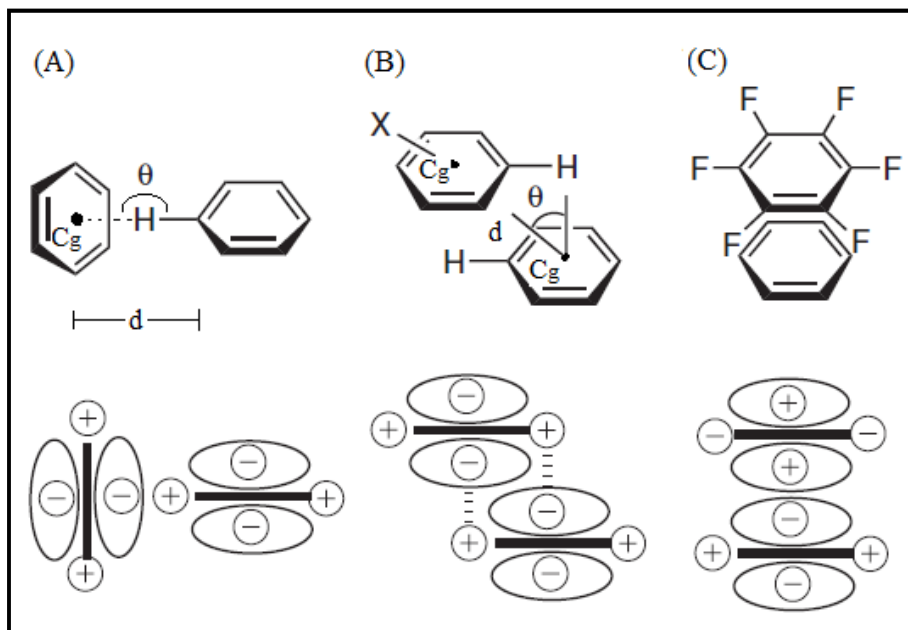


Figura 20 - Geometria das interações entre anéis aromáticos. (A) Interação vértice-face ou forma T. (B) Empilhamento face a face deslocado. (C) Empilhamento face a face.

Uma das distâncias que podem ser utilizadas para identificar uma interação π - π é à distância interplanar, ou seja, a distância entre dois planos que são formados por sistemas aromáticos. Como pode ser observado na Figura 20B, as moléculas não se arranjam de maneira alinhada uma sobre a outra, pois isto resultaria em uma repulsão entre elétrons π . Assim as moléculas estão ligeiramente deslocadas, sendo que este deslocamento apresenta um ângulo aproximado de 20° (STEED & ATWOOD, 2009). Com isto, outro parâmetro é a distância entre centróides C_g , é comumente utilizado para estudar as interações π - π . O fato deste não ser um contato perpendicular implica que sua distância sempre seja maior do que a encontrada por um contato interplanar. Geralmente as distâncias $C_g \dots C_g$ apresentam um intervalo de 3,4 a 3,8 Å (HUNTER *et al.*, 1990). Porém esta faixa de distâncias intecentróides pode assumir limites inferiores e superiores diferentes destes valores (STEED & ATWOOD, 2009).

Após toda a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato CIF, pode ser depositado no banco de dados apropriado. Para pequenas moléculas geralmente se utiliza o CCD mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC). O *Protein Data Bank* (PDB) é utilizado para proteínas e macromoléculas biológicas.

CAPÍTULO IV

ESTUDO DAS SULFONAMIDAS 4-N[(FENIL)SULFONILAMIDA-ACETOFENONA] E 4-N[(2,5-DICLOROFENIL)SULFONILAMIDA-ACETOFENONA]

4.1. INTRODUÇÃO

Compostos contendo grupos sulfonamidas $-SO_2NH-$ são a muito tempo conhecidos por serem poderosos inibidores da anidrase carbônica e estão entre os mais amplamente utilizados agentes antibacteriais do mundo principalmente devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade e excelente atividade contra doenças bacterianas comuns (ÖZBEK *et al.*, 2007). As sulfonamidas interferem com o uso do *p*-aminobenzoic acid (PABA) na biossíntese do ácido tetraidrofólico essencial para o crescimento e fator vital para o metabolismo bacteriano (WOLFF, 1996). O grupo sulfonamida ocorre em numerosos compostos biologicamente ativos, que inclui drogas antimicrobiais, antitireóidais, antitumorais e drogas antimalariais (OZDEMIR *et al.*, 2010; SEO, *et al.*, 2010), além do seu papel estabelecido de drogas anti-diuréticas e antiglaucomas que surgiram recentemente (KASIMOGULLARI *et al.*, 2010). Várias sulfonamidas aromáticas substituídas e heterocíclicas tem sido sintetizadas e avaliadas para seus possíveis usos terapêuticos antiglaucoma (REMKO *et al.*, 2010).

Sulfonamidas são também potentes inibidores das cisteína proteases. Esta propriedade pode tornar possível sua aplicação contra a doença de Alzheimer, artrite e alguns tipos de cânceres (ROUSH *et al.*, 1998; ROUSH *et al.*, 2001). Uma série de derivados de chalconas tipo sulfonamidas foi sintetizada e por José Domínguez (DOMINGUEZ *et al.*, 2005) (Figura 21) onde foram pesquisadas as habilidades de inibir a formação da β -hematina *in vitro*. Foram realizados ainda estudos de atividade contra as culturas do parasito *P. falciparum*.

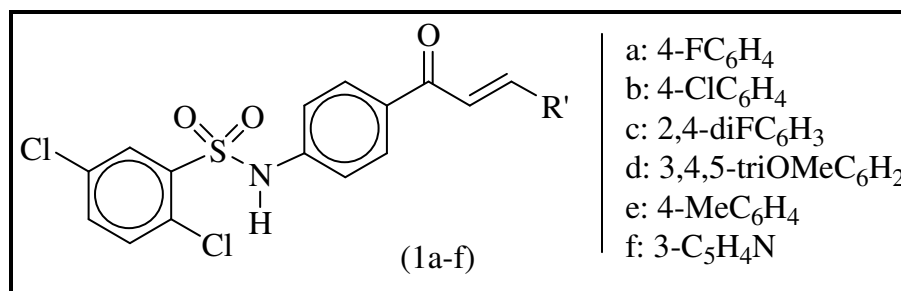


Figura 21 - Chalconas do tipo sulfonamidas.

Segundo José Domínguez e colaboradores (DOMINGUEZ *et al.*, 2005), inibição da formação da β -hematina foi minimizada no anel aromático do meio das chalconas como o apresentado pelos compostos 1a, 1b e 1c, aumentando com os compostos 1d (IC₅₀ 0,48 μ M) e 1f (IC₅₀ 0,50 μ M) com a substituição do 3,4,5-trimetoxi e 3-piridinil, respectivamente. O composto mais ativo foi a 1 [4'-N(2'',5''-diclorofenil)sulfonil-amidafenil]-4-(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (composto 1e), efetivo como antimalarial pela inibição da cultura do parasita *P. falciparum* (1 μ M). Este estudo abriu uma nova possibilidade para o desenvolvimento de drogas antimalariais a partir de derivados de sulfonamidas para inibir a formação de β -hematina e o desenvolvimento da cultura do parasita *P. falciparum*, que poderia ajudar na diminuição da rápida resistência às drogas que atuam somente em um único sítio.

Vários compostos com o grupamento sulfonamida, sejam eles cíclicos, complexados em metais, ou chalconas do tipo sulfonamida tem sido caracterizados por métodos cristalográficos, sendo frequentemente encontrado estruturas resolvidas nos grupos espaciais $P2_1$, $P2_1/c$, $P2_1/n$, e $P2_1/a$, como as resolvidas nos *papers* (HANGAN *et al.*, 2010; SEO *et al.*, 2010; OZDEMIR *et al.*, 2009; REMKO *et al.*, 2010). Interações intermoleculares envolvendo sistemas π e entre anéis aromáticos são frequentemente observadas neste tipo de estrutura.

4.2. SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CRISTALIZAÇÃO DAS SULFONAMIDAS ESTUDADAS

Os reagentes utilizados nas sínteses dos compostos 4 e 6 das Figura 22 e 23 respectivamente, foram o cloreto de benzenosulfonil (2), cloreto de 2,5-diclorobenzenosulfonil (5), *p*-aminoacetofenona (3) ambos fornecidos pela Acros Organics. Os solventes utilizados durante todo o processo de síntese e purificação foram acetona, *n*-hexano e diclorometano 99,5%, fornecidos por Synth, Tec Lab e Dinâmica, respectivamente. Todas as reações foram realizadas em triplicata.

O composto 4-N(fenil)-sulfonilamida-acetofenona (4) foi sintetizado a partir de uma reação equimolar (aproximadamente 1 mmol) entre 0,135 mL do cloreto de benzenosulfonil (2) e 0,140g de 4-aminoacetofenona (3) solubilizados em 5 mL de diclorometano durante um período de 6 horas a uma temperatura de 343K conforme o esquema da Figura 22. Foi utilizado um reator de batelada de vidro de 50 mL com um condensador acoplado e aquecimento por meio de banho de água com ativação por ondas ultra-sônicas.

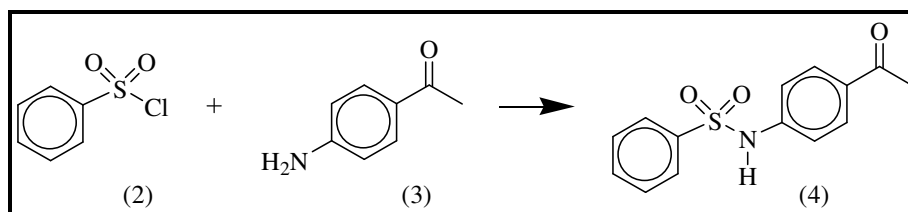


Figura 22 – Esquema de reação do composto 4-N(fenil)-sulfonilamida-acetofenona (4).

A síntese se iniciou com uma solução translúcida que com o passar do tempo e aumento da temperatura, foi adquirindo uma coloração amarelada. A reação se encerra com a rápida evaporação do diclorometano e com a formação de um precipitado amarelo de forte odor devido ao cloreto de benzenosulfonil (2). O precipitado obtido foi lavado com n-hexano, com a intenção de retirar todo o cloreto de benzenosulfonil restante deste sólido, restando apenas a p-aminoacetofenona (3) e o produto (4), misturados. Em seguida, o precipitado restante foi solubilizado em uma mistura acetona e água (1:1) que após a evaporação da acetona, surgiram cristais em forma de agulhas do composto (4) com alto grau de pureza quando analisados em Cromatografia Gasosa (CG). O rendimento médio obtido para esta reação foi de 54% com as seguintes massas respectivas: 0,155; 0,149; e 0,146 gramas. Os cristais foram filtrados e submetidos à recristalização com acetona a temperatura ambiente.

O composto 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona] (6) foi obtido por uma reação também equimolar (1mmol) entre 0,250g do cloreto de 2,5-diclorobenzeno-sulfonil (5) com 0.140g de 4-aminoacetofenona (3), solubilizados em 5 mL de acetona a uma temperatura de 333K, utilizando um agitador magnético até a vultuosa formação de precipitado em aproximadamente 4 horas conforme o esquema de reação da Figura 23.

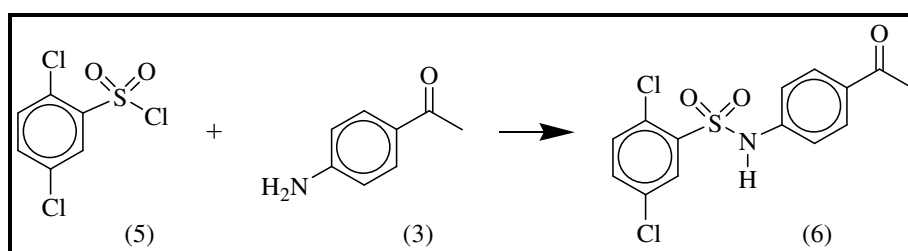


Figura 23 – Esquema de reação do composto 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona] (6).

Após o término da reação, o solvente foi evaporado em uma capela, e o precipitado obtido foi lavado com metanol a temperatura ambiente para arraste de qualquer impureza restante. O precipitado foi solubilizado com uma mistura de

tetraidrofurano (THF) e metanol (1:1). Após um dia em repouso o THF evaporou e o precipitado formou cristais incolores de tamanho adequado apresentando alta pureza após análise em CG. O rendimento médio obtido foi de 55% com as seguintes massas de composto obtido: 0,199; 0,188; e 0,192 gramas.

4.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS SULFONAMIDAS 4-N[(FENIL)SULFONILAMIDA-ACETOFENONA] E 4-N[(2,5-DICLOROFENIL)SULFONILAMIDA-ACETOFENONA]

Para o composto 4-N[(fenil)sulfonilamida-acetofenona] (compostos 4), foram obtidos os monocristais na forma de prismas retangulares de cor laranja, e para o composto 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona] (composto 6) foram obtidos os monocristais de incolores, conforme representados respectivamente na Figura 24. Os melhores monocristais com faces planas e bem definidas foram selecionado com o auxílio de um microscópio acoplado a um polarizador de luz, sendo em seguida encaminhado para coleta de dados no difratômetro do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP) (Figura 16A). A coleta de dados foi realizada pelos Professores Dr. Carlos Alberto Simone, e Dr. Felipe Terra Martins utilizando um difratômetro modelo Kappa de quatro círculos Enraf Nonius FR590 com fonte de raios X de radiação $K\alpha$ de Molibdênio com λ igual a 0.71073 Å, monocromador de grafite, e detector do tipo CCD com câmera plana de 95 mm.



Figura 24 – Fotografias dos monocristais dos compostos 4 e 6 respectivamente tiradas em um microscópio ótico.

Inicialmente foi realizado o procedimento padrão para o cálculo da matriz de orientação que relaciona o sistema de coordenadas do equipamento com o sistema de coordenadas do cristal. Assim, a partir da matriz de orientação, são determinados previamente onde estarão os picos de difração a serem medidos, possibilitando realizar a coleta de dados, que consiste na medida de intensidade destes picos. O software Collect (HOOFT, 1998) foi utilizado para a coleta de dados sendo medidas 9368

reflexões com 3006 reflexões únicas e 2214 observadas com $\theta < 27,49^\circ$ para o composto 4-N[(fenil)sulfonilamida-acetofenona] (compostos 4). O programa HKL Scalepack (OTWINOWSKI, 1997) foi utilizado para o refinamento da cela e os programas HKL Denzo e o Scalepack (OTWINOWSKI, 1997) foram utilizados para a redução dos dados realizando correções dos fatores de Lorentz, polarização, extinções primárias e secundárias, e outros.

Uma vez que a simetria métrica (parâmetros de cela unitária) é conhecida (determinada pelo DENZO), as intensidades são então convertidas nos fatores estrutura normalizados $E(\mathbf{h})$ e em seguida é feita a estatística de Wilson destes fatores. A partir da distribuição probabilística destas intensidades é determinado se a estrutura é centrossimétrica ou não. Se for centrossimétrica, haverá enormes contribuições para a solução da estrutura uma vez que (conforme visto na seção 2.7) se a estrutura for centrosimétrica, as fases das ondas difratadas serão ou zero ou π . O fato de ser centrossimétrico já restringe vários grupos pontuais conforme descrito na seção 2.1.2.

Conhecendo a simetria do padrão de difração (simetria de laue), parte-se agora para o estudo das ausências sistemáticas que possibilitam (conforme a seção 3.3) determinar os elementos de simetria translacionais que possam estar presentes no cristal. Com base em todas estas informações (métrica, simetria de laue, estatística de Wilson e ausências sistemáticas), foi determinado o grupo espacial do composto. Este composto foi inicialmente refinado no grupo espacial $P2_1/a$ (número 14 da *ITC*) cujo sistema cristalino associado é o monoclinico com rede Primitiva P , sendo um grupo centrosimétrico com grupo pontual e grupo de Laue $2/m$ (seção 2.1). Este grupo espacial apresenta planos de deslizamento a $1/4$, e a $3/4$ da cela unitária perpendicular ao eixo b , e alguns *screw axis* paralelos ao eixo b .

Conforme apresentado na seção 2.1.3, o grupo espacial $P2_1/a$ não é um grupo convencional. Ao resolver a estrutura no grupo espacial $P2_1/a$ e executar a sub-rotina *addsym* do Platon, o programa sugere um grupo espacial alternativo que é o grupo convencional $P2_1/c$. Este grupo espacial foi então transformado para o grupo $P2_1/c$ a partir da matrix transformação representada na Eq. (51), juntamente com a operação de transformação. Os parâmetros de rede antes da transformação eram $a = 12.5179(6) \text{ \AA}$, $b = 8.3615(4) \text{ \AA}$, e $c = 13.0007(5) \text{ \AA}$ com $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 98.118(3)^\circ$. O modelo que estava sendo refinado inicialmente tinha o código de simetria $\bar{x} + 1/2, y + 1/2, \bar{z}$.

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c \\ -b \\ a \end{pmatrix} \quad \text{Eq. (51)}$$

A nova cela unitária tem como parâmetros $a' = 13.0007(5)$ Å, $b' = 8.3615(4)$ Å, e $c' = 12.5179(6)$ Å com $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 98.118(3)^\circ$. Apartir deste ponto, o modelo é refinado partindo da molécula com o novo código de simetria $\bar{x}, y+1/2, \bar{z}+1/2$. Ao transformar o grupo espacial $P2_1/a$ em $P2_1/c$ a única diferença que ocorre nos parâmetros de cela unitária, é que o parâmetro a do primeiro grupo se transforma em c' do segundo grupo, e o parâmetro c se transforma em a' . O volume da cela unitária permanece o mesmo após a transformação. Ao fazer esta transformação é gerado então um novo arquivo de instrução *name.ins* e um novo arquivo com as reflexões *name.hkl*, que são utilizados pelo SHELX conforme a seção 3.5.

A estrutura foi resolvida com o SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008) utilizando os métodos diretos descritos na seção 2.7. Após a resolução estrutural, obteve-se o mapa de densidade eletrônica com a posição dos átomos de carbono, oxigênio, enxofre e nitrogênio do compoto em estudo usando como base os mapas de Fourier e Fourier diferença. Inicialmente as posições destes átomos foram refinadas isotropicamente pelo método de mínimos quadrados de matriz completa, minimizando a diferença entre os fatores de estrutura observados e calculados em F^2 usando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Posteriormente os átomos foram refinados anisotropicamente e tiveram os nomes normalizados de acordo com as recomendações IUPAC. Nas etapas posteriores do refinamento, os átomos de hidrogênio começaram a aparecer nos mapas de diferença de Fourier, porém para o tratamento dos mesmos padronizou-se que os átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbonos seriam colocados em posições idealizadas (*riding model*). Os átomos de hidrogênio ligados a um carbono aromático foram afixados a uma distancia de 0.93 Å, com parâmetro isotrópico 20% maior em relação aos átomos que estão ligados. Já os átomos de carbono pertencentes ao grupo metil C_{sp3} , foram inseridos a uma distância fixa 0.96 Å com um deslocamento térmico 50% superior ao átomo de carbono metílico. Em adição, apenas os átomos de hidrogênio H1 ligado ao nitrogênio N1 das sulfonamidas foram localizados nos mapa de Fourier diferença e tiveram suas posições e parâmetros térmicos isotropicamente refinados.

Após o término do refinamento, foi utilizado o Platon (SPEK, 1990) para validar os dados cristalográficos e para análise das geometrias intramoleculares e os contatos

intermoleculares. Assim foram utilizados os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997), Mercury 1.1.2 (MACRAE *et al.*, 2006) para análise e elaboração das representações gráficas das estruturas. Grande parte dos programas utilizados fazem parte do pacote de programas do WinGX (FARRUGIA, 1999). A representação ORTEP desta estrutura com átomos não hidrogenóides representados por elipsóides a um nível de 30% de probabilidade, e átomos de hidrogênio demonstrados como esferas de raios arbitrários está na Figura 25. Os dados cristalográficos e informações de geometria intramolecular estão respectivamente nas Tabelas 5, 6 e 7.

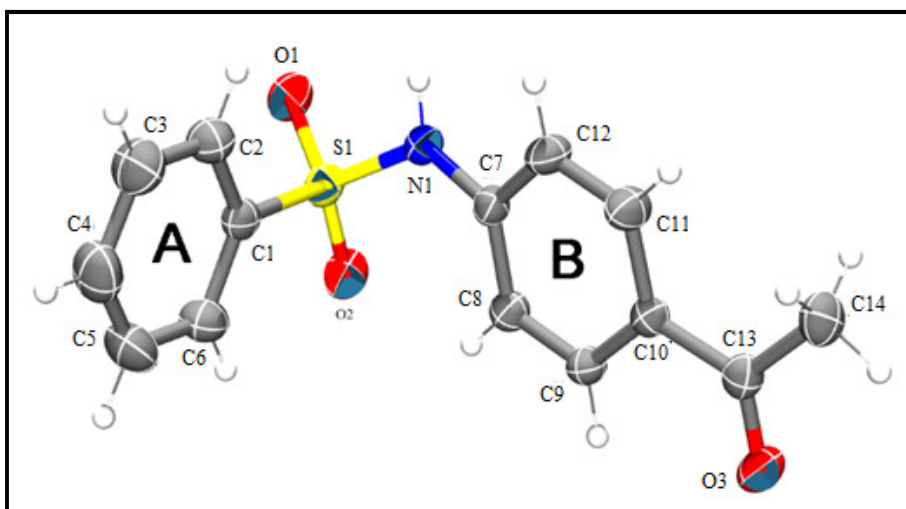


Figura 25 - Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade do composto 4. Os átomos não hidrogenóides estão nomeados de acordo com a IUPAC.

Para o composto 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona] (composto 6), foram medidas 5653 reflexões com 2972 reflexões únicas e 2463 observadas com $\theta < 26,37^\circ$. O grupo espacial inicialmente encontrado para esta estrutura foi o $P2_1/n$. Porém este não é um grupo espacial convencional apesar de ser um dos grupos espaciais mais comuns (seção 2.1.3). O grupo espacial convencional neste caso é o $P2_1/c$. Não tem nada de errado em refinar uma estrutura em $P2_1/n$ que é equivalente ao $P2_1/c$. No passado, era melhor utilizar o $P2_1/n$ porque se utilizava somente termos diagonais para refinar negligenciando a correlação entre os termos. Esta era a causa dos refinamentos instáveis no $P2_1/c$. Isto foi resolvido com o advento do refinamento pela matrix completa (*Full Matrix*). Os parâmetros de rede desse cristal que apresentou o grupo espacial $P2_1/n$ era $a = 13.3622(2) \text{ \AA}$, $b = 8.1542(2) \text{ \AA}$, $c = 14.6222(2) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 111.995(1)^\circ$. O código de simetria do modelo que estava sendo inicialmente refinada

era $\bar{x}+1/2, y+1/2, \bar{z}+1/2$. A Figura 26 representa a mudança do grupo espacial $P2_1/n$ em $P2_1/c$.

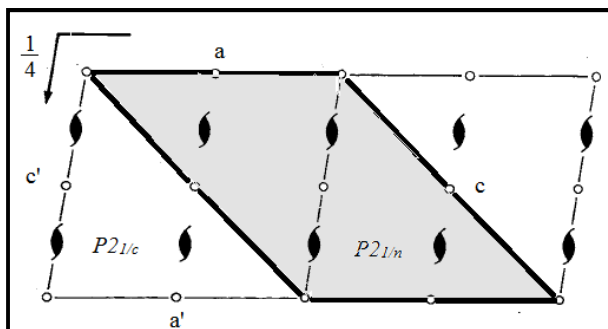


Figura 26 - Celas unitárias pertencentes aos grupos espaciais $P2_1/c$ e $P2_1/n$ que podem ser definidos na mesma rede monoclinica.

Pela Figura 26 se observa que para transformar a cela unitária $P2_1/n$ em $P2_1/c$ deve ser realizada a seguinte transformação: $a' = a$, $b' = -b$ e $c' = -a - b$. A matrix transformação e as operações que representa tal transformação é mostrada na Eq. (52).

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ -1 & 0 & -1 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a \\ -b \\ -a - c \end{pmatrix} \quad \text{Eq. (52)}$$

A nova cela unitária tem como parâmetros $a' = 13.3622(2) \text{ \AA}$, $b' = 8.1542(2) \text{ \AA}$ e $c' = 15.6845(3) \text{ \AA}$ com o novo ângulo $\beta = 120.184(1)^\circ$. Após transformar para $P2_1/c$ o novo código de simetria ficou $\bar{x}, y+1/2, \bar{z}+1/2$. Ao realizar esta transformação observa-se a mudança no parâmetro c da cela unitária que aumentou de 14.6222 para 15.6845 \AA e o aumento do ângulo beta de 111.99° a 120.18° , mantendo o mesmo volume da cela inicial.

Este composto apresenta dois átomos de cloro, e enxofre que são átomos relativamente grandes e com maiores quantidades de elétrons sendo átomos que contribuem para a absorção de raios X e podem influenciar no experimento. Esta influência é observada pelo valor do coeficiente de absorção linear μ . Quando o valor desta variável é superior a 0,5 geralmente é aconselhável realizar correções por absorção. Mas como foi apresentado na seção 3.2, a absorção também é influenciada pelas dimensões do cristal (caminho óptico). Segundo a IUCR, se o produto da média das dimensões do cristal vezes o coeficiente μ forem maiores que 1 é aconselhável executar correção por absorção utilizando métodos adicionais (analítico ou numéricos). Correção por absorção geralmente é desnecessário se este valor for menor do que 0,1. Neste caso

será gerado um novo arquivo *hkl* corrigido, que terá influência direta nos valores finais do refinamento apesar do valor de μ não sofrer influência. Para este composto o produto das dimensões média do cristal versus μ foi menor do que o recomendado pela IUCR não sendo realizada a correção por absorção utilizando métodos adicionais. A estrutura do composto 6 foi resolvida com o SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008) utilizando os Métodos Diretos descritos na seção 2.7 e foi refinada utilizando o método dos Mínimos Quadrados com matriz completa com o SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Os átomos não hidrogenóides foram refinados anisotropicamente e os átomos de hidrogênios foram colocados em posições calculadas (*riding model*). A imagem da unidade assimétrica do composto 6 na forma de uma representação ORTEP com elipsóides representando o deslocamento térmico a um nível de 30% de probabilidade está na Figura 27.

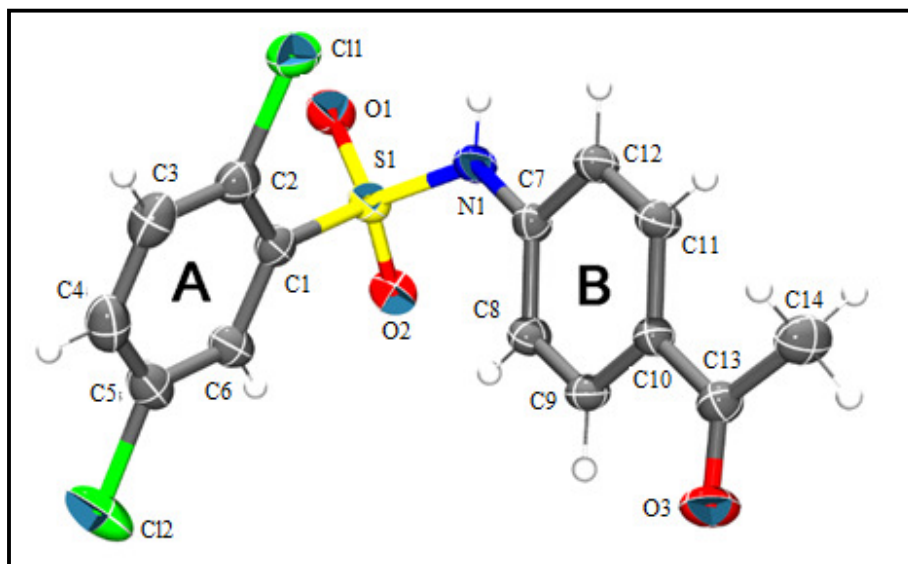


Figura 27 - Representação ORTEP da unidade assimétrica do composto 6 $C_{14}H_{11}O_3NSCl_2$ com elipsóides a 30% de probabilidade. Os átomos não hidrogenóides estão nomeados de acordo com a IUPAC.

Os dados cristalográficos obtidos da resolução dos compostos do tipo sulfonamidas 4 e 6 estão apresentados na Tabela 5. Por esta tabela, se observa que os valores dos parâmetros de cela unitária são muito próximos para os dois compostos que estão cristalizados no mesmo grupo espacial, $P2_1/c$, apresentando porém, um volume de cela ligeiramente maior para o composto 6 em função dos átomos de hidrogênio substituídos pelos átomos de cloro nas posições 2 e 5 do anel fenila do esqueleto (fenil)benzenosulfonamida em relação ao composto 4. O valor de μ também está associado aos átomos de cloro que por terem mais elétrons absorvem mais. O parâmetro $F(000)$ fisicamente representa o número de elétrons presentes na cela unitária.

Tabela 5 - Dados cristalográficos dos compostos das aril-sulfonamidas 4 e 6

	Composto 4	Composto 6
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ NS	C ₁₄ H ₁₁ O ₃ NSCl ₂
Massa molecular	275.31	344.20
Temperatura da coleta	293(2) K	293(2) K
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Parâmetros de cela unitária	a = 13.0007(5) Å b = 8.3615(4) Å c = 12.5179(6) Å β = 98.118(3)°	a = 13.3622(2) Å b = 8.1542(2) Å c = 15.6845(3) Å β = 120.184(1)°
Volume	1347.13(1) Å ³	1477.24(5) Å ³
Z / Densidade calculada	4 / 1.357 (mg/m ³)	4 / 1.548 (mg/m ³)
Cor	Laranja	Incolor
Dimensões do cristal	0.35 x 0.4 x 0.4 mm	0.25 x 0.35 x 0.4 mm
Coefficiente de absorção (μ)	0.243 mm ⁻¹	0.588 mm ⁻¹
F(000)	576	704
Intervalo de θ para coleta de dados	3.29° a 27.49°	2.99° a 26.37°
Intervalo dos índices limites	-16 ≤ h ≤ 16 -10 ≤ k ≤ 8 -15 ≤ l ≤ 16	-16 ≤ h ≤ 16 -10 ≤ k ≤ 10 -19 ≤ l ≤ 19
Reflexões coletadas / independentes / R(int)	9368 / 3006 / 0.0462	5653 / 2972 / 0.0255
Completeza para θ _{max}	97.3 %	98.3 %
Dados com I > 2σ(I) / restraints / parâmetros	2214 / 0 / 177	2463 / 0 / 195
Goodness-of-fit on F ² (Goof)	1.025	1.083
R ₁ (obs) / wR ₂ (obs)	0.0483 / 0.1284	0.0490 / 0.1364
R ₁ (all) / wR ₂ (todos os dados)	0.0692 / 0.1467	0.0579 / 0.1441
Coefficiente de extinção	0.03 (2)	0.09 (1)
Δρ _{máx} / Δρ _{mín}	0.246 eÅ ⁻³ / -0.396 eÅ ⁻³	0.385 eÅ ⁻³ / -0.508 eÅ ⁻³

Na análise dos parâmetros intramoleculares foram abordados comprimentos e ângulos de ligação, conformação das sulfonamidas e os seus substituintes e os efeitos da deslocalização eletrônica ao longo da estrutura. Os aspectos intermoleculares de cada composto foram analisados de modo a enfatizar as interações mais fortes, como as ligações de hidrogênio, e como as mesmas influenciam no arranjo supramolecular de cada estrutura. Ao final de cada relato estrutural, a ocorrência de interações fracas, e as suas contribuições para o arranjo espacial também foram analisadas. As Tabelas 6, 7 apresentam as distâncias interatômicas e os ângulos de ligação intramoleculares com seus respectivos desvios padrão, para todos os átomos não hidrogenóides (com exceção para o átomo de hidrogênio *HI* e que foi encontrado por mapa de Fourier diferença, e os

átomos *H2* e *H5* do composto 4 que são substituídos pelos átomos de cloro *Cl1* e *Cl2* no composto 6) refinados independentemente para os compostos 4 e 6.

Tabela 6 - Distâncias interatômicas para os compostos 4 e 6

Ligação entre os átomos	Distâncias para o composto 4 (Å)	Distâncias para o compostos 6 (Å)	Diferença dos comprimentos (Å)
S1-O1	1.428(2)	1.425(2)	0.003(4)
S1-O2	1.425(2)	1.428(2)	0.003(4)
S1-N1	1.633(2)	1.625(2)	0.008(4)
S1-C1*	1.761(2)	1.780(2)	0.019(4)
C1-C2*	1.386(3)	1.398(3)	0.012(6)
C2-C3*	1.374(4)	1.385(4)	0.011(8)
C2-H2	0.930(0)	-	-
C2-Cl1	-	1.721(2)	-
C3-C4	1.375(4)	1.372(4)	0.003(8)
C4-C5	1.364(4)	1.373(4)	0.009(8)
C5-H5	0.930(0)	-	-
C5-Cl2	-	1.733(3)	-
C5-C6	1.384(4)	1.382(3)	0.002(7)
C6-C1*	1.375(3)	1.389(3)	0.014(6)
N1-C7	1.410(2)	1.406(3)	0.004(5)
N1-H1	0.85(2)	0.81(3)	0.04(5)
C7-C12	1.383(3)	1.393(3)	0.010(6)
C7-C8	1.391(3)	1.393(3)	0.002(6)
C8-C9	1.378(3)	1.379(3)	0.001(6)
C9-C10	1.392(3)	1.395(3)	0.003(6)
C10-C11	1.390(3)	1.393(3)	0.003(6)
C10-C13	1.483(3)	1.485(3)	0.002(6)
C11-C12	1.375(3)	1.379(3)	0.004(6)
C13-C14	1.496(3)	1.495(3)	0.001(6)
C13-O3	1.216(2)	1.214(3)	0.002(5)

*Distâncias entre átomos com valores mais discrepantes.

Analisando a Tabela 6, observa-se que as diferenças entre estes comprimentos de ligações são relativamente pequenas um em relação ao outro estando dentro do erro padrão associado a cada ligação, com exceção das ligações sinalizadas por *, que estão envolvidas nas diferenças conformacionais dos compostos 4 e 6 conforme apresentados na Figura 28. Nota-se uma pequena diferença entre os comprimentos de ligação entre o átomo de hidrogênio *H1* e nitrogênio *N1*. Esta ligação é maior no composto 4 do que no

composto (6) e esta diferença está associada ao padrão ligeiramente diferenciado das ligações de hidrogênio para os dois compostos conforme será apresentado mais adiante.

Tabela 7 - Ângulos de ligação dos compostos 4 e 6

Ângulos de ligação (°)	Ângulos para o composto 4	Ângulos para o composto 6	Ângulos de ligação (°)	Ângulos para o composto 4	Ângulos para o composto 6
O1-S1-O2	120.0(1)	119.4(1)	C4-C5-C6	120.6(2)	121.1(2)
O1-S1-N1	104.0(1)	105.7(1)	C4-C5-H5	119.7	-
O2-S1-N1	109.0(1)	109.4(1)	C6-C5-H5	119.7	-
O1-S1-C1	109.1(1)	109.4(1)	C4-C5- C12	-	119.8(2)
O2-S1-C1*	108.1(1)	105.3(1)	C6-C5- C12	-	119.1(2)
N1-S1-C1*	105.8(1)	107.0(1)	C5-C6-C1	118.7(2)	119.7(2)
C7-N1-S1*	127.0(1)	125.9(1)	C12-C7-C8	119.3(2)	119.5(2)
C7-N1-H1	117.0(1)	117.0(2)	C12-C7-N1	117.5(2)	117.3(2)
S1-N1-H1	110.2(2)	112.0(2)	C8-C7-N1	123.1(2)	123.2(2)
C6-C1-C2	121.2(2)	119.3(2)	C9-C8-C7	119.8(2)	120.1(2)
C6-C1-S1*	120.2(2)	116.9(2)	C8-C9-C10	121.4(2)	121.0(2)
C2-C1-S1*	118.5(2)	123.7(2)	C11-C10-C9	117.7(2)	118.3(2)
C3-C2-C1	118.7(2)	119.6(2)	C11-C10-C13	122.4(2)	121.9(2)
C3-C2-H2	120.6	-	C9-C10-C13	119.8(2)	119.8(2)
C1-C2-H2	120.6	-	C12-C11-C10	121.4(2)	121.2(2)
C3-C2- C11	-	118.7(2)	C11-C12-C7	120.2(2)	119.9(2)
C1-C2- C11	-	121.7(2)	O3-C13-C10	120.7(2)	121.2(2)
C4-C3-C2	120.6(3)	120.8(2)	O3-C13-C14	119.4(2)	119.6(2)
C3-C4-C5	120.1(3)	119.5(2)	C10-C13-C14	119.8(2)	119.2(2)

*Ângulos entre átomos com valores mais discrepantes.

Na Tabela 7, de maneira geral, se observa que os ângulos para os dois compostos apresentam valores relativamente próximos, cujas diferenças entre eles se encontram dentro do erro associado de cada ângulo, com exceção novamente dos ângulos sinalizados por *. Os principais ângulos diedrais para os compostos 4 e 6 estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Ângulos diedrais mais relevantes para os compostos 4 e 6

Ligação entre os átomos	Ângulos diedrais para o composto 4 (°)	Ângulos diedrais para o compostos 6 (°)
H1-N1-S1-O2	160(2)	143(2)
H1-N1-S1-O1	31(2)	13(2)
H1-N1-C7-C12	-1(2)	-3(2)
H1-N1-C7-C8	-178(2)	-177(2)

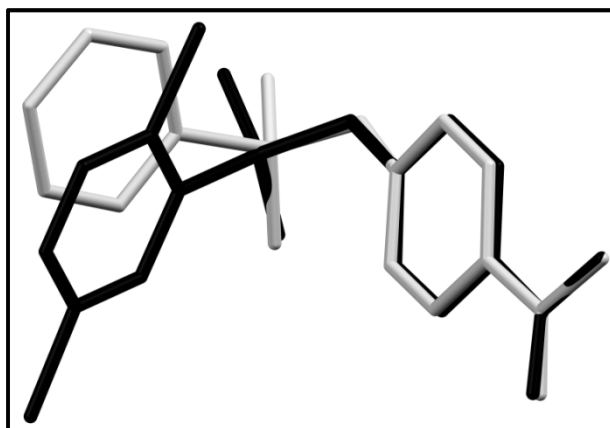


Figura 28 - Sobreposição das sulfonamidas 4 (cinza) e 6 (preto) com os átomos de hidrogênio omitidos.

Mesmo que haja diferenças moleculares significativas entre os dois compostos determinados, as aril-sulfonamidas 4 e 6, estes são similares em termos da sua geometria intramolecular (Figura 28). As sobreposições de seus esqueletos moleculares exibem a similaridade conformacional entre os dois compostos, com exceção da ligeira rotação no eixo da ligação sulfonamida (S1-N1). Uma observação interessante vem desta equivalência estrutural. Os átomos de cloro ligados aos carbonos C2 e C5 do anel A não alteram significativamente a estrutura do composto 6 quando comparado com o composto 4 que não é substituído no anel A. Os parâmetros geométricos das sulfonamidas 4 e 6 foram submetidos a testes no programa MOGUL (BRUNO *et al.*, 2004). Todos os valores geométricos concordam com outros trabalhos reportando estruturas de sulfonamidas (MARTINS *et al.*, 2009, DREBUSHCHAK *et al.*, 2007). Um aspecto intramolecular notável observado em outras sulfonamidas bioativas relacionadas que foram encontradas em ambas as estruturas 4 e 6 são os ângulos entre os dois anéis aromáticos próximos de 90% conforme avaliação feita utilizando o programa CRYSTALS (BETTERIDGE *et al.*, 2003). Os planos entre os anéis (A) e (B) formam um ângulo de 88,27(8)° no composto (4) e 75,72(8)° no composto 6.

Não somente as estruturas moleculares, mas também os arranjos supramoleculares das sulfonamidas 4 e 6 se assemelhavam bastante. Em concordância com os esquemas de empacotamento similares, ambos compostos cristalizaram no grupo espacial $P2_1/c$ com dimensões de cela unitárias comparáveis. Analisando as estruturas supramoleculares dos compostos 4 e 6, foi possível constatar a existência de várias ligações de hidrogênio clássicas e não clássicas e interações do tipo π - π *stacking*,

contribuindo para a estabilização do empacotamento cristalino dos compostos conforme apresentados nas próximas figuras e tabelas.

Para o composto 4, o empacotamento da estrutura cristalina é favorecido por uma ligação de hidrogênio convencional $N1-H1...O3^i$ entre a molécula da unidade assimétrica e a molécula gerada pelo código de simetria $[x, -1+y, z]$ e por uma ligação de hidrogênio não clássica $C9-H9...O1^{iii}$ com o código de simetria $[x, 1+y, z]$ na direção $[010]$ do eixo b , conforme representada Figura 29 e descritas na Tabela 9 como interação 1 e 3 respectivamente. Para a sulfonamida 4 ainda foram encontrados uma ligação de hidrogênio não clássica $C5-H5...O1^{ii}$ com o código de simetria $[1-x, 1/2+y, 1/2-z]$ ao longo da direção $[100]$ que compartilha o mesmo átomo aceptor ($O1$) da interação 2, sendo portanto uma ligação de hidrogênio bifurcada, e uma ligação de hidrogênio não clássica e intramolecular $C8-H8...O2$ que estão descritas na Tabela 9 como interações 2 e 4 respectivamente. A interação 5 da Tabela 9, está representada na Figura 30 e será detalhada mais adiante com a descrição do dímero encontrado.

Tabela 9 - Ligações de hidrogênio que contribuem para o arranjo supramolecular da sulfonamida 4

Interação	D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
1	N1-H1...O3 ⁱ	0.85(2)	2.03(3)	2.879(2)	173(2)
2	C5-H5...O1 ⁱⁱ	0.93	2.42	3.332(4)	165
3	C9-H9...O1 ⁱⁱⁱ	0.93	2.56	3.486(2)	172
4	C8-H8...O2	0.93	2.35	3.008(2)	127
5	C4-H4...Cg _B ^{iv}	0.93	2.86	3.779	168

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

Para a interação 1, foram refinados todos os ângulos e distâncias utilizando o SHELXL. As interações 2, 3, 4 e 5 foram encontradas com o auxílio do software Platon (SPEK, 1990) a partir do subprograma *HBONDS*, apresentando apenas os erros associados as distâncias entre o doador e o aceptor. Para a interação 1 que é uma ligação de hidrogênio convencional do tipo $N-H...O$, os ângulos e distâncias entre doador aceptor estão dentro dos padrões convencionais cuja a distância entre doador e aceptor varia entre 2,8 e 3,2 Å e o ângulo varia entre 130° e 180° (seção 3.6). As interações 2 e 3 são ligações de hidrogênio não convencionais do tipo $C-H...O$ que também estão dentro dos padrões tabelados. Apesar das distâncias entre doador e aceptor nas interações 2 e 3 serem um pouco maiores do que na interação 1, estas ainda contribuem fortemente para a estabilização do arranjo molecular como representado na Figura 29.

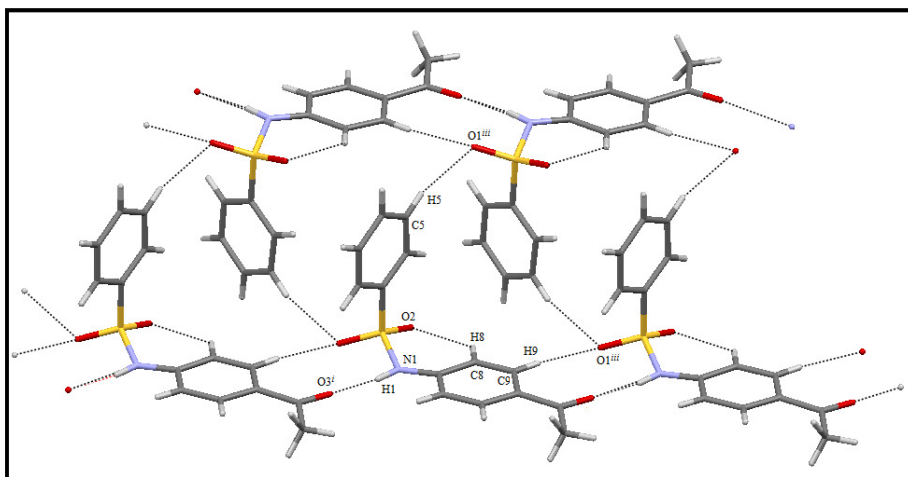


Figura 29 - Cadeias unidimensionais infinitas do composto 4 com crescimento ao longo da direção [010]. Códigos de simetria: i = x, -1+y, z; ii = 1-x, 1/2+y, 1/2-z; iii = x, 1+y, z.

Os ângulos entre doador e aceitador são muito próximos de 180° , ou seja, são interações muito direcionais que asseguram a força desta interação. As interação 4 da Tabela 9 é uma ligação de hidrogênio não clássica do tipo $C-H...O$ que apesar de ser pouco direcional devido ao ângulo de 127° , ainda contribui de certa maneira no arranjo conformacional encontrado para a sulfonamida 4. Além de todas as interações até aqui descritas, o composto 4 ainda apresenta duas ligação de hidrogênio não clássicas do tipo $C-H...π$, ocorrendo entre os átomos $C4$, $H4$ e o centro de massa do anel B (C_{gB}^{iv}) de uma molécula gerada pelo código de simetria $[1-x, 1-y, -z]$, descrita na Tabela 9 e apresentada na Figura 30, cujas distâncias e angulos estão dentro dos padrões conforme descrito na seção 3.6.

Existe ainda uma interação entre os centros de massa dos anéis aromáticos (C_{gA}) da unidade assimétrica e C_{gA}^{iv} da molécula gerada pela simetria $[1-x, 1/2+y, 1/2-z]$ do tipo $π-π$ *stacking* com uma distância entre os centróides C_{gA} e C_{gA}^{iv} de $4,203 \text{ \AA}$ e um ângulo θ de 19° (seção 3.6). Esta distância está um pouco acima das distâncias que são frequentemente encontradas (seção 3.6), mas devido as ligações $C-H...π$ descritas anteriormente e a presença do dímero, acabam contribuindo energeticamente no arranjo supramolecular encontrada para o composto conforme representada nas Figuras 30 e 31.

Na Figura 31, está apresentada a cela unitária do composto 4, sendo cada cela constituída por 4 moléculas ($Z=4$) sendo que a unidade assimétrica é representada por uma molécula inteira ($Z'=1$ conforme apresentado na seção 2.1.1). Portanto as outras moléculas desta cela unitária são geradas pelas seguintes operações de simetria $[xyz]$, $[-x, y+1/2, -z+1/2]$, $[-x, -y, -z]$ e $[x, -y+1/2, z+1/2]$ conforme a *ITC* para o grupo espacial

$P2_1/c$ ao qual ela pertence. Na Figura 31 se observa ainda um centro de simetria no arranjo entre estas moléculas, que é uma característica deste grupo espacial. Como foi visto na seção 3.3 a presença de um centro de simetria pode ser determinada pela estatística de Wilson (*Wilson Plot*).

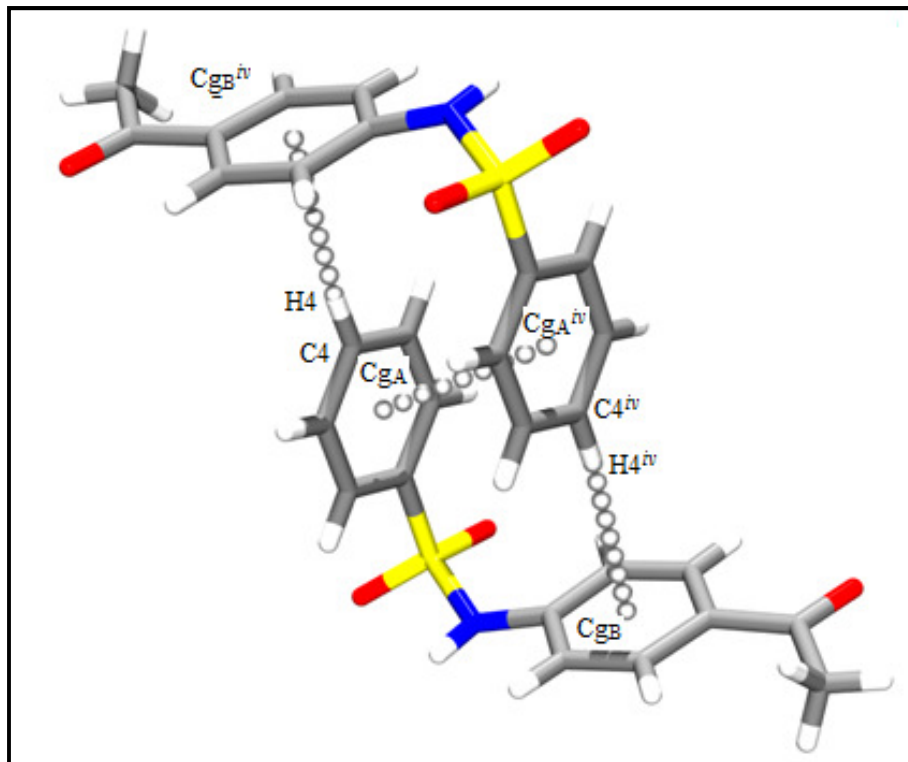


Figura 30 – Dímero formado pelas interações do tipo $C-H...pi$ e empilhamento $pi...pi$ da sulfonamida 4. Código de simetria: $iv = 1-x, 1-y, -z$.

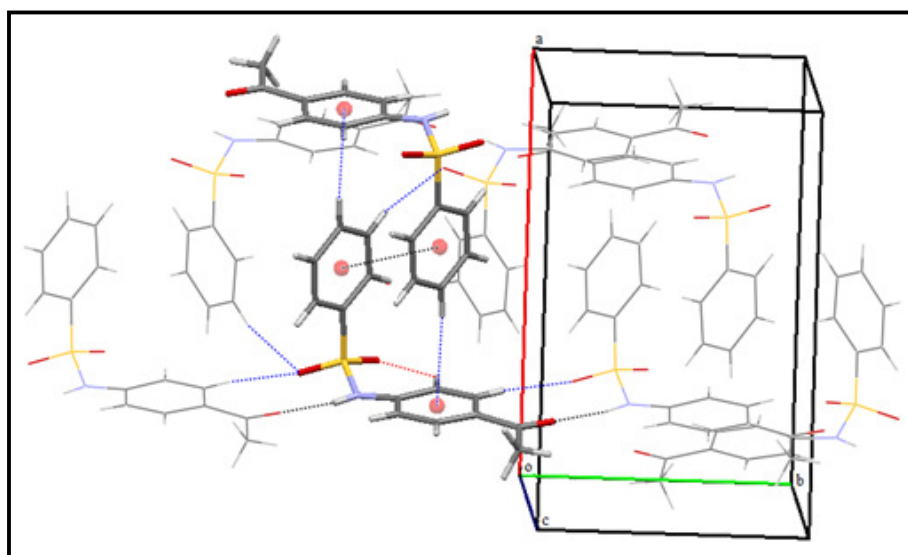


Figura 31 - Todas as interações intermoleculares descritas na Tabela 9 para a sulfonamida 4, com o destaque para o dímero formado pelas interações $pi-pi$ *stacking* e $C-H...pi$.

Para a sulfonamida 6, o empacotamento da estrutura cristalina é favorecido por uma ligação de hidrogênio clássica $N1-H1...O3^{iii}$ entre a molécula da unidade assimétrica e a molécula gerada pela simetria $[x, 1+y, z]$, e por uma ligação de hidrogênio não clássica $C12-H12...O3^{iii}$ com código de simetria $[x, 1+y, z]$ na direção $[010]$, representada na Figura 32 e descritas na Tabela 10 como interações 6 e 7 respectivamente. Na Tabela 10 também é apresentada a interação 8 que é uma ligação de hidrogênio do tipo $C-H...π$ que contribui para a presença do dímero também encontrado para o composto 6.

Tabela 10 - Ligações de hidrogênio da sulfonamida 6

Interação	D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A(°)
6	$N1-H1...O3^{iii}$	0.81(3)	2.11(3)	2.903(2)	166(2)
7	$C12-H12...O3^{iii}$	0.93	2.64	3.388(2)	137
8	$C4-H4...C_{gB}^v$	0.93	2.63	3.538	161

Códigos de simetria: $iii = x, 1+y, z$; $v = 1-x, -y, 1-z$.

As interações 6 e 7 são ligações de hidrogênio do tipo bifurcada, que compartilham o mesmo átomo doador (O3) conforme apresentada na Figura 32 cujos ângulos e distâncias apresentados na Tabela 10, estão dentro dos padrões geralmente encontrado (seção 3.6).

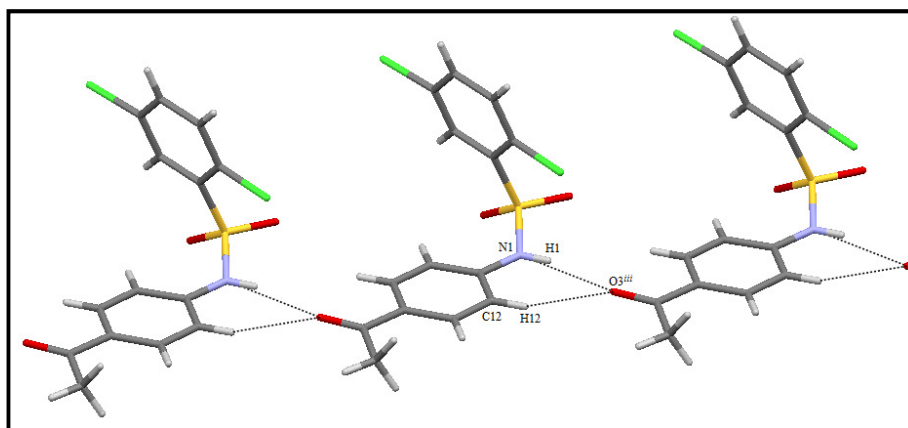


Figura 32 - Cadeias unidimensionais infinitas do composto 6 com crescimento ao longo da direção $[010]$. Códigos de simetria: $iii = x, 1+y, z$.

A sulfonamida 6 também apresenta duas ligação de hidrogênio não convencional do tipo $C-H...π$ (demonstradas na 33) ocorrendo entre os átomos $C4-H4...C_{gB}^v$, sendo o C_{gB}^v o centróide do anel aromático B da molécula gerada pela operação de simetria $[1-x, -y, 1-z]$, descritas na Tabela 10, estando dentro dos padrões geralmente encontrado (seção 3.6). Existe ainda outra interação do tipo $π-π$ *stacking* entre os anéis aromáticos C_{gA} da unidade assimétrica e C_{gA}^v do equivalente gerado pela simetria $[1-x, -y, 1-z]$ com uma distância entre os centróides C_{gA} e C_{gA}^v de 4,020 Å e um ângulo θ de 20°. Esta

distância está um pouco acima das distâncias que são frequentemente encontradas (seção 3.6), mas devido aos átomos de cloro simétricos em relação ao anel aromático, a sobreposição destes anéis é favorecida fazendo com que o centro de massa entre os átomos de cloro *Cl1* e *Cl2* sobreponha exatamente no centro de massa entre os átomos *C3^v* e *C4^v* do anel aromático, fazendo com que a diferença de cargas parciais nestes anéis contribua para uma interação eletrostática efetiva conforme descrito na seção 3.6 e representado na Figura 33B.

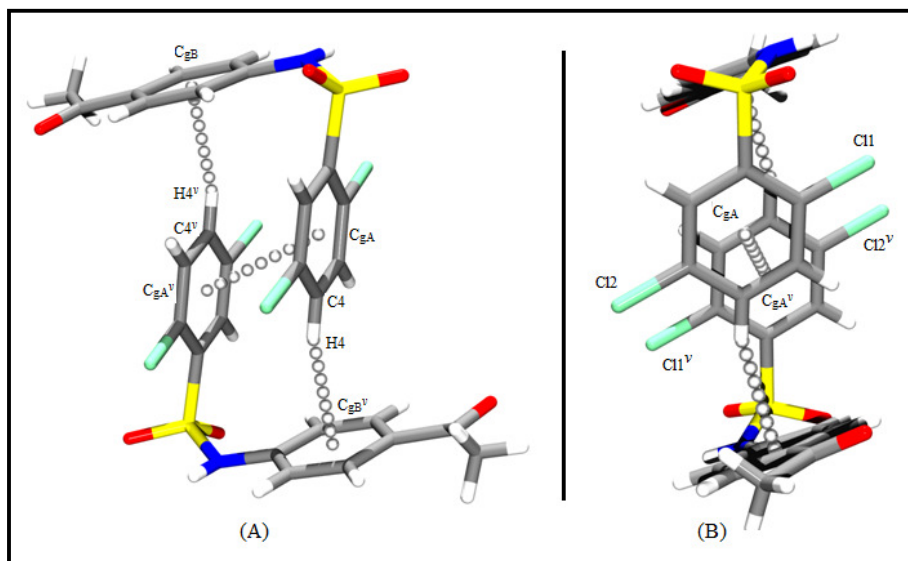


Figura 33 - Interações do tipo *C-H...π* e empilhamento $\pi...π$ da sulfonamida 6 em (A), e em (B), as mesmas interações visualizadas ao longo da direção [011]. Código de simetria: $v = 1-x, -y, 1-z$.

Por cristalografia de raios X, são obtidas as posições dos átomos em uma molécula e as posições espaciais destas moléculas no cristal. Com base nas posições, se calculam os ângulos e as distâncias entre estes átomos, e com base no conhecimento químico e físico, é possível fazer interpretações dos empacotamentos devido a interações intermoleculares, como foi discutido aqui até agora. Porém especificamente para o composto 6, que contém os átomos de cloro substituídos nos carbonos 2 e 5 (em relação ao composto 4), analisando o seu empacotamento, se observa algum tipo de interação entre estes átomos de cloro e os anéis aromáticos das moléculas próximos a ele, como demonstrado na Figura 34 uma vez que as distâncias entre estes átomos e os centróides são aceitáveis, e os ângulos são muito direcionais. Os átomos de cloro são muito eletronegativos e tem uma grande capacidade de atrair elétrons para si. A presença destes átomos em posições opostas um em relação ao outro, promovem uma alteração no padrão de delocalização dos elétrons π do anel aromático, diminuindo a

carga parcial negativa existente no centro do anel aromático conforme a seção 3.6. A partir deste momento, um átomo de cloro proveniente de outra molécula próxima a este átomo, poderia interagir com este centróide por efeitos eletrostáticos, contribuindo favoravelmente para a estabilidade do empacotamento cristalino.

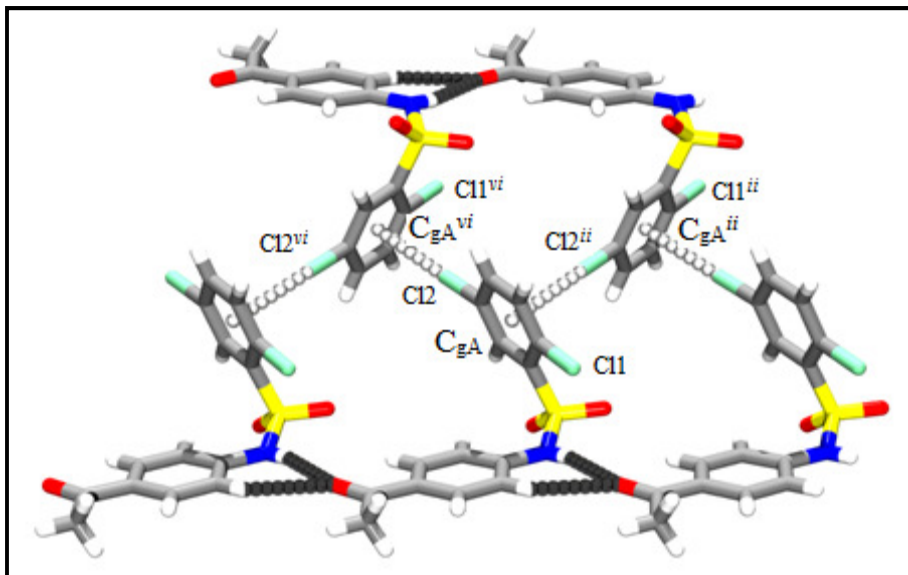


Figura 34 - Interação halogênio- π que ocorre somente na sulfonamida 6. Código de simetria: $ii = 1-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$; $iv = 1-x, 1-y, -z$.

Na Figura 34, as interações halogênio- π estão representadas na cor branca e em preto estão representadas as ligações de hidrogênio bifurcada representadas pelas interações 6 e 7 da Tabela 10. A distância entre o Cl2 e o centróide C_{gA}^{iv} é de $3,541 \text{ \AA}$, com um ângulo θ de 19° (seção 3.6). Na Figura 35, está demonstrada a cela unitária do composto 6 com suas 4 moléculas empacotadas segundo as simetrias tabeladas para o grupo espacial $P2_1/c$ presentes na ITC. São apresentadas também todas as interações intermoleculares até agora descritas para a sulfonamida 6, destacando-se o dímero formado pelas interações π - π *stacking* e $C-H \dots \pi$.

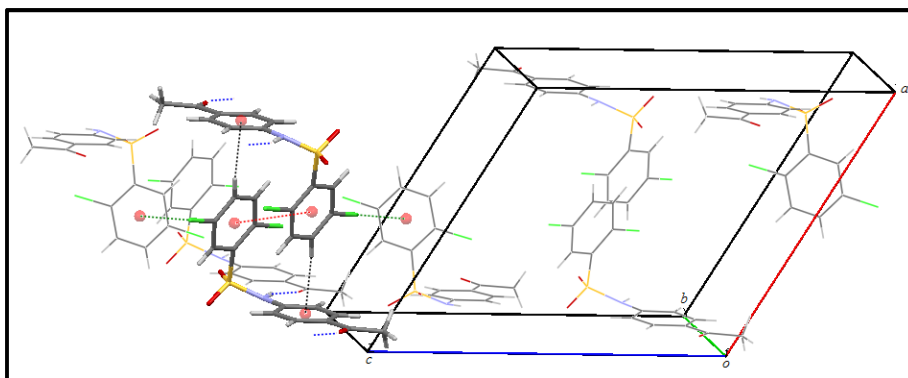


Figura 35 - Todas as interações intermoleculares descritas na Tabela 10 incluindo as interações halogênio- π para a sulfonamida 6, com o destaque para o dímero formado pelas interações π - π *stacking* e $C-H \dots \pi$.

No arranjo supramolecular de ambas as sulfonamidas (compostos 4 e 6), uma cadeia infinita unidimensional é formada por moléculas relacionadas por simetria ao longo da direção [010]. Desta maneira, cada cadeia é composta por somente um enantiomorfo. No composto (4), esta cadeia é mantida em contato através de uma ligação de hidrogênio clássica $N1-H1...O3^i$ com código de simetria $[x, -1+y, z]$ e uma ligação de hidrogênio não clássica $C9-H9...O1^{ii}$ com código de simetria $[1-x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z]$, enquanto que as ligações de hidrogênio bifurcadas $N1-H1...O3^i$ e $C12-H12...O3^i$ conecta tais moléculas adjacentes da cadeia unidimensional do composto 6. A mudança no padrão de ligação de hidrogênio pode ser vista como um resultado do deslocamento molecular do composto 6 em direção ao plano (100) quando comparado com 4 conforme apresentado nas Figuras 36 e 37 respectivamente.

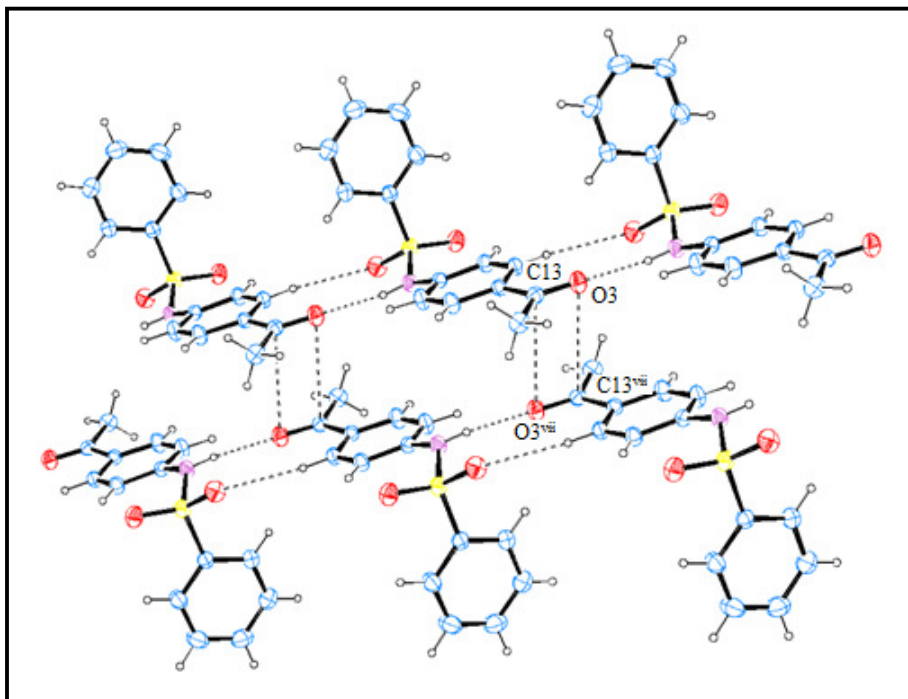


Figura 36 - Cadeias infinitas unidimensionais que crescem ao longo da direção [010] para a sulfonamida 4, ressaltando o dipolo formado por $O3...C13$. Código de simetria: $vii = -x, 2-y, -z$.

Tal deslocamento é relacionado com a formação da interação halogênio- π entre as moléculas relacionadas pela simetria *screw axis* 2_1 no composto (6). A ocorrência deste contato intermolecular é suportado com base na pequena distância (3,528 (7) Å) de separação entre o átomo $C12$ da unidade assimétrica e o centroide do anel A (C_{gA}^{iv}) de molécula gerada pelo código de simetria $[1-x, 1-y, -z]$. Além disso, cada cadeia composta por um enantiomorfo é empilhada paralela a direção [100] com a cadeia vizinha composta pelo outro enantiomorfo (no caso da estrutura 4), ou com a cadeia do

mesmo enantiomorfo (no caso da estrutura 6) dando origem a uma rede bidimensional que está apresentada nas Figuras 36 e 37 respectivamente. Em ambos os casos, estas cadeias empilhadas em [100] crescem em direções opostas paralelas ao eixo b. Adicionalmente, ao longo da direção [010], a ligação de hidrogênio $C5-H5...O1^{iii}$ com código de simetria $[x, 1 + y, z]$, conecta as moléculas relacionadas pela simetria *screw axis* 2_1 da estrutura (4) montadas em diferentes cadeias compostas de um só enantiomorfo.

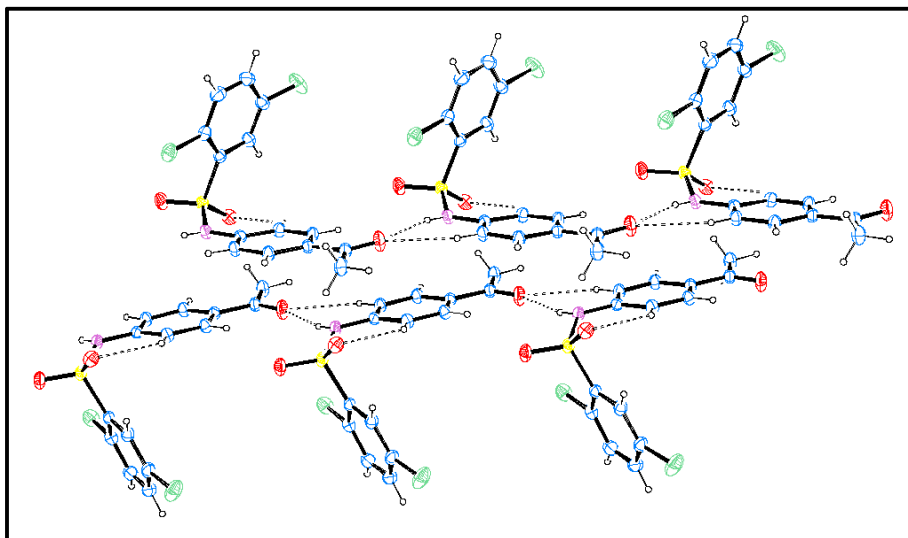


Figura 37 - Cadeias infinitas unidimensionais que crescem ao longo da direção [010] para a sulfonamida 6.

A interação $C12...(C_{gA}^{iv})$ do tipo halogênio- π é a principal diferença entre as estruturas cristalinas das arilsulfonamidas 4 and 6. Além de conectar as cadeias tridimensionais empilhadas [100] e [010] ao longo do eixo c, estas interações halogênio- π , juntas com o contato do tipo dipolo-dipolo $O3...C13^{vii}$ com código de simetria $[-x, 2 - y, -z]$ com distância entre $O3...C13^{vii}$ de 3,42 Å que ocorre entre os grupos carbonila das moléculas relacionadas por um centro de inversão no compostos 4 empilhadas paralelamente a direção [100], são responsáveis pelas mais significantes diferenças conformacionais entre os dois compostos aqui descritos.

Existe uma flexibilidade na ligação que conecta os dois anéis aromáticos, que apresenta uma ligeira rotação no eixo de ligação $N1-S1$ do composto 6, quando a conformação do composto 4 é usada como referencia. Os valores dos ângulos diedrais $X-N1-S1-Y$ (Tabela 8) desviam em aproximadamente 15% entre as duas sulfonamidas, que está em acordo com a rotação acima descrita. Ocorrem interações do tipo dipolo-dipolo $O2...C13^{vii}$ na estrutura 4. Adicionalmente, ambas as estruturas são também

estabilizadas por interações do tipo $C-H...π$ e interações $π-π$. As duas sulfonamidas são caracterizadas pela formação de dímeros inversamente relacionados através dos contatos $C4-H4...C_{gB}^{iv}$ e $C_{gA}...C_{gA}^{iv}$ (Figura 30). Estes dímeros podem ser considerados as unidades de construção de ambas os empacotamentos cristalinos, enquanto que seus padrões de interação diferem entre as estruturas 4 e 6. Contribuindo para estabilização do dímero em 6, a maior estabilização é alcançada devido a interação $Cl2...(C_{gA}^{iv})$ que ocorre entre os dímeros. O empacotamento dos dímeros é similar em 4, mas não ocorre uma estabilização adicional quando comparada com 6.

Em conclusão, a substituição de dois hidrogênios na posição 2 e 5 do anel A, por átomos de cloro não foi capaz de alterar fortemente a conformação e a arquitetura intramoleculares dos dois compostos de arilsulfonamidas. As interações halogênio- $π$ em 6 desempenham um papel discreto em sua conformação que pouco difere da conformação do composto 4. Isso revela que as informações estruturais para montar tais compostos em sua fase de cristal estão na estrutura molecular do (fenil) benzenosulfonamida. Maiores detalhes estruturais podem ser vistos no arquivo CIF (Anexo I), preparado de acordo com as instruções da *Acta Crystallographica Section C*, um periódico científico publicado pela IUCr.

4.4. CARACTERIZAÇÕES POR MÉTODOS COMPLEMENTARES

A análise qualitativa de um espectro de infravermelho (IV) possibilita evidenciar a presença de vários grupos funcionais, uma vez que a radiação infravermelha *IV* causa o aumento da amplitude de vibração das ligações covalentes entre átomos e grupos de átomos de compostos orgânicos. Como os grupos funcionais de moléculas orgânicas incluem átomos ligados por arranjos específicos, a absorção da energia *IV* por uma molécula orgânica ocorrerá de modo característico dos tipos de ligação e de átomos presentes nos grupos funcionais específicos daquela molécula. Essas vibrações são quantizadas, e enquanto ocorrem, os compostos absorvem a energia de *IV* em regiões particulares da porção infravermelha do espectro. Em um espectro de infravermelho a frequência de uma dada vibração de estiramento pode estar relacionada a dois fatores: as massas dos átomos ligados e a rigidez relativa da ligação. Os átomos leves vibram com frequências maiores do que os mais pesados e as ligações triplas vibram em frequências maiores que as ligações duplas que vibram em frequências maiores que as ligações simples (SOLOMONS, 2003; SILVERSTEIN *et al.*, 2005)

Nem todas as vibrações moleculares resultam na absorção de energia *IV*. Para uma vibração ocorrer com absorção de energia *IV*, o momento de dipolo deve variar durante a vibração. A possibilidade de dois compostos diferentes apresentarem o mesmo espectro de *IV* é extremamente pequena. Por isso o espectro *IV* é chamado de “impressão digital” da molécula (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Os espectros de *IV* do composto 4 e 6 foram coletados na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} no espectrômetro Spectrum-100 da Perkin-Elmer empregando pastilhas de brometo de potássio *KBr* (1mg da amostra para 100 mg de *KBr*). Os espectros foram registrados a temperatura ambiente. O espectro de *IV* obtido para o composto 4-N[(fenil)sulfonilamida-acetofenona] (sulfonamida 4), está representado na Figura 38, e o espectro de *IV* do composto 4-N[(2,5-diclorofenil)sulfonilamida-acetofenona] (sulfonamida 6) está na Figura 39.

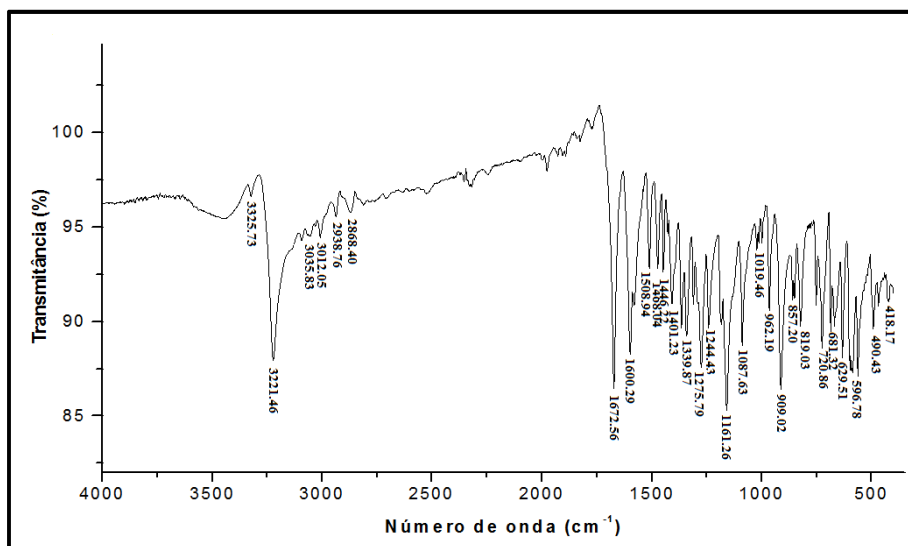


Figura 38 – Espectro de absorção na região do *IV* para o composto 4.

No espectro de *IV* da sulfonamida 4, mostrado na Figura 38, foram observadas as seguintes bandas de absorção características: a frequência de absorção forte em $1672,56 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=O}$, cetona) corresponde ao estiramento de um grupo carbonila; as absorções de intensidade média $1401,23 \text{ cm}^{-1}$ e $1508,94 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=C}$, ArH), e a absorção próxima a $3035,83 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=H}$, ArH) é compatível com a presença de anel aromático; as absorções fracas próximas a $2868,40 \text{ cm}^{-1}$ e $2938,76 \text{ cm}^{-1}$ (ν_{C-H}) são compatíveis a estiramento de ligações *C-H* para carbono sp^3 ; as bandas de absorção fortes $1161,26 \text{ cm}^{-1}$ e média $1339,87 \text{ cm}^{-1}$ corresponde à região de absorção de um grupo sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{N}-$); a absorção de forte intensidade em $3221,46 \text{ cm}^{-1}$ é característica do grupo

amina (NH), com nitrogênio ligado a hidrogênio. Estas informações estão dispostas na Tabela 11.

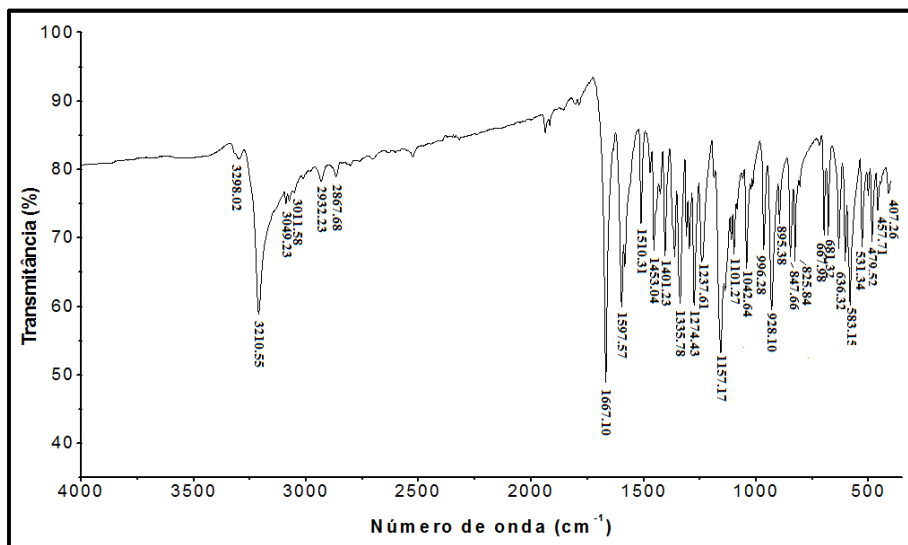


Figura 39 - Espectro de absorção na região do IV para o composto 6.

No espectro de IV da sulfonamida 6 ($C_{14}H_{13}O_3NSCl_2$), mostrado na Figura 39, foram observadas as seguintes bandas de absorção características: a frequência de absorção forte em $1667,10\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=O}$, cetona) corresponde ao estiramento de um grupo carbonila; as absorções de intensidade média $1401,23\text{ cm}^{-1}$ e $1510,31\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=C}$, ArH), e a absorção próxima a $3049,23\text{ cm}^{-1}$ (ν_{C-H} , ArH) é compatível com a presença de anel aromático; as absorções fracas próximas a $2867,68\text{ cm}^{-1}$ e $2932,23\text{ cm}^{-1}$ (ν_{C-H}) são compatíveis a estiramento de ligações C-H para carbono sp^3 ; as bandas de absorção fortes em $1157,17\text{ cm}^{-1}$ e média $1335,78\text{ cm}^{-1}$ corresponde à região de absorção de um grupo sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{N}-$); a absorção de forte intensidade em $3210,55\text{ cm}^{-1}$ é característica do grupo amina (NH), com nitrogênio ligado a hidrogênio. Na Tabela 11 encontram-se alguns dados do espectro de infravermelho.

Tabela 11 - Dados do espectro IV das aril-sulfonamidas 4 e 6

Ligação	Tipo específico de ligação	Faixa de absorção (cm^{-1}) para o composto 4	Faixa de absorção (cm^{-1}) para o composto 6
C-H	alquil, $C_{sp^3}-H$	2868,40 – 2938,76	2867,68 – 2932,23
	Ar-H	3035,85	3049,23
N-H	Amina	3221,46	3210,55
C-C	C-C conjugado com C=O	1600,29	1587,57
	C=C aromático, $C_{sp^2}-C_{sp^2}$	1401,23 – 1508,94	1401,23 – 1510,31
C=O	carbonila α,β -insaturada	1672,56	1667,10
SO₂-N	Sulfonamida	1161,26 – 1339,87	1157,17 – 1335,78

Convém destacar que o composto 6 apresentou uma faixa de absorção ligeiramente menor para o grupo carbonila quando comparado ao mesmo grupo do composto 4. Esta pequena diferença está relacionada com a interação de hidrogênio do tipo bifurcada existente no composto 6. Dessa forma, os espectros de infravermelho aqui apresentados, corroboram com a presença dos grupos funcionais da estrutura proposta.

CAPÍTULO V

ESTUDO DO COMPOSTO ANÁLOGO DE CHALCONA (1E,4E)-1-(4-NITROFENIL)-5-(2,6,6-TRIMETILCICLOHEX-1-ENIL)-PENTA-1,4-DIEN-3-ONA

5.1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais para a cura de patologias constitui-se de um costume antigo, do qual se originou a Química Medicinal, e atualmente, se relaciona com vários ramos da Química, principalmente no que se diz respeito ao desenvolvimento de novos fármacos. O termo chalcona foi primeiramente utilizado pelo químico polonês Stanislaw Kostanecki, que em 1899, desenvolveu um trabalho pioneiro na síntese de compostos naturais coloridos, os flavonóides (DHAR, 1981). A ocorrência natural de flavonóides se dá em plantas que apresentam funções fisiológicas diversas, tais como atrativas a polinizadores, protetoras da radiação UV e até mesmos repelentes de insetos. Devido a isto, suas aplicações em auxílio do homem são os mais diversificados, como pesticidas, protetores solares e aditivos alimentares (CLIMENT *et al.*, 2004). Estes compostos podem ser obtidos naturalmente através de frutas, caule e folhas de diversas plantas superiores, sendo produzidos nas mesmas através de duas rotas biossintéticas: a rota do ácido chiquímico e a rota do acetato via ácido malônico. Em ambas as rotas citadas formam-se chalconas, consideradas precursoras dos flavonóides (SIMÕES, 2001; ALBERTON, 2007).

Chalconas são compostos de grande interesse químico e farmacológico por possuírem diversas atividades biológicas que já foram reportadas na literatura. Como exemplos, destacam-se estudos de atividades multi-biológicas como anti-inflamatórios, antimalarial e antileishmanial (LIU *et al.*, 2003), efeitos anti-mutagênicos (CABRERA *et al.*, 2007), anti-tumoral (HARBORNE & WILLIAMS, 2000) e atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* (ANTO *et al.*, 1995). Quimicamente, as chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) são definidas como cetonas α,β -insaturadas em que tanto a carbonila como o fragmento olefínico estão ligados à anéis aromáticos (CLIMENT *et al.*, 1995). Na Figura 40 tem-se um esquema do núcleo fundamental de uma chalcona (LÓPEZ *et al.*, 2001). Chalconas são obtidas sinteticamente por diferentes tipos de reação, porém, o método mais utilizado é a condensação de Claisen-Schmidt entre aldeídos (7) e cetonas aromáticas (8), obtendo chalconas (9) conforme representado na Figura 40. Este tipo de

reação normalmente ocorre a baixas temperaturas, utilizando hidróxidos alcalinos como catalisadores por um período de 12 a 15 horas em solventes polares (CLIMENT *et al.*, 1995).

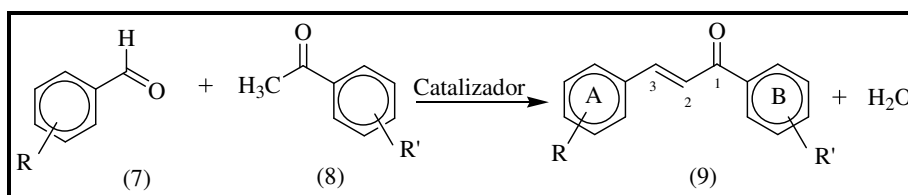


Figura 40 - Reação de condensação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas sintéticas, e núcleo fundamental de uma chalcona (9).

O mecanismo da reação de Claisen-Schmidt detalhado está esquematizado na Figura 41. A primeira etapa da reação consiste na formação do íon enolato a partir da cetona aromática que possui átomos de hidrogênio ligados diretamente ao carbono α (carbono ligado ao carbono da carbonila), que em meio básico estabelece um equilíbrio de dimerização ceto-enólico com o respectivo íon enolato. Este, por sua vez, atua como nucleófilo e ataca o carbono carbonílico do aldeído aromático, formando o íon alcóxido (segunda etapa) que atuará como base, captando um próton de uma molécula de água (terceira etapa). Na quarta e última etapa, o intermediário formado sofre eliminação por desidratação, formando um composto estabilizado por ressonância, a chalcona (SOLOMONS, 2003).

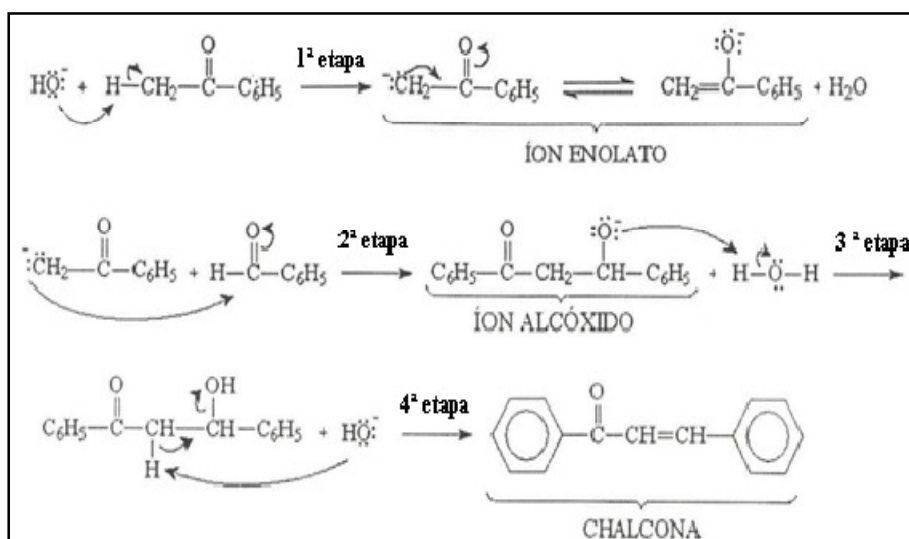


Figura 41 - Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt.

Como reação de condensação Claisen-Schmidt envolve a reação de um íon enolato com outro composto carbonílico, então, caso sejam utilizados mais de um composto com hidrogênios enolizáveis (hidrogênios do carbono α), poderão ser formados uma mistura de produtos de condensação. Para favorecer a formação de um

único produto geralmente se utiliza um derivado de aldeído aromático que não possua hidrogênios enolizáveis e outro composto carbonílico que os possui. Se a chalcona obtida ainda possuir átomos de hidrogênio α , poderá ocorrer nova condensação com outra molécula de composto carbonílico (SOLOMONS, 2003).

As chalconas podem existir nas formas dos isômeros *E* e *Z* (Figura 42), sendo o isômero *E*, considerado termodinamicamente mais estável e encontrado na maioria das chalconas já isoladas da natureza (LARSEN et al., 2005). De acordo com LARSEN (2005), geralmente, na recristalização de uma mistura de isômeros *E-Z* de chalconas irá prevalecer o isômero *E* como o único estereoisômero. Estudos para a diferenciação de atividade biológica de chalconas *E* e *Z* já são relatados na literatura, sendo que os resultados encontrados indicam uma diferença mínima de atividade entre os isômeros, o que leva a conclusão de que os mesmos são biologicamente equipotentes (DHAR, 1981; LARSEN et al., 2005).

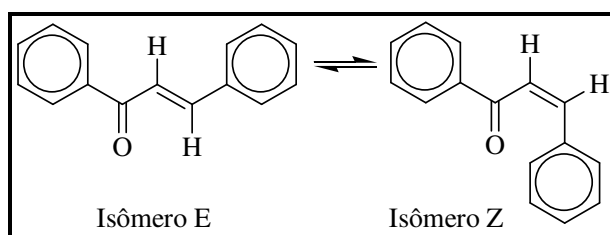


Figura 42 - Relação de isomerização das chalconas *E* e *Z*.

A Licochalcona A (Figura 43), um tipo de chalcona oxigenada que foi isolada da planta *Glycyrrhiza inflata*, foi inicialmente proposta como novo agente antimalarial em 1994 e muitos derivados deste composto natural foram recentemente sintetizados e reconhecidos como antimalariais e antileishmaniais em potencial, utilizando a modelagem molecular e testes *in vitro* contra os parasitas intactos do *Plasmodium falciparum* (LIU et al., 2003; VALLA et al., 2006).

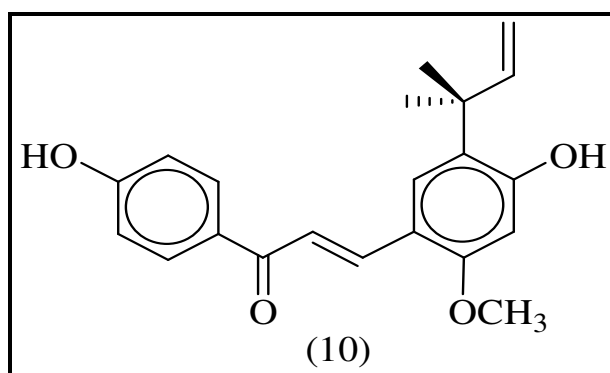


Figura 43 - Estrutura química da Licochalcona A.

Partindo de α -ionona (11) ou β -ionona (12) (Figura 44), Alain Valla e colaboradores (2006) sintetizaram vários compostos derivados de enamionas (13). Estes compostos são descritos como enaminas de 1,3-dicetona e foram obtidos por um novo processo de anelação aromática a partir de α ou β -iononas (11, 12) e N,N-dimetilpropan-2-amina com rendimentos entre 40 e 90%. Alguns destes compostos sintetizados podem ser considerados como chalconas do tipo retinóides, possuindo estrutura análoga à licochalcona A (10), sendo que essas novas enamionas inicialmente sintetizadas permitiram obter compostos retinóides inéditos substituídos por um anel aromático conforme representado na Figura 44 (VALLA *et al.*, 2006).

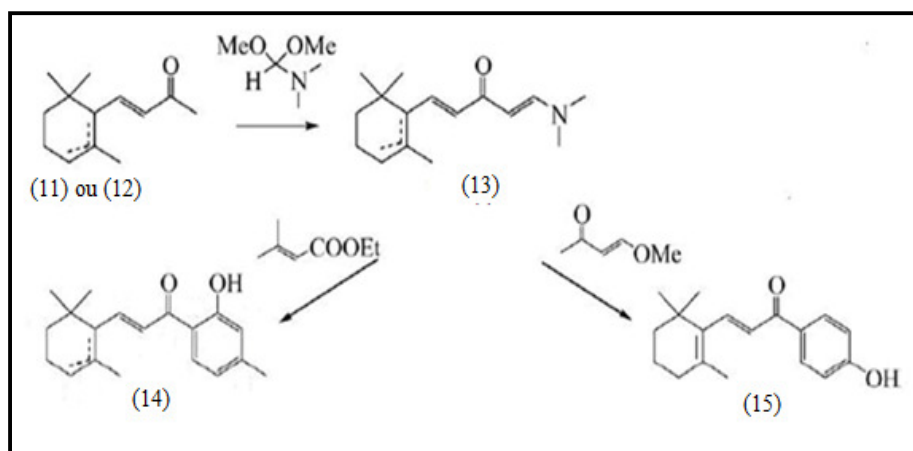


Figura 44 - Chalconas do tipo retinóide obtidas a partir de enamionas.

De acordo com Alain Valla e colaboradores (2006), a chalcona do tipo retinóide (15) foi o composto sintetizado mais ativo com baixo IC_{50} , sendo que, de acordo com LIU e colaboradores (2003), compostos com IC_{50} abaixo de $10 \mu M$ são considerados como detentores de uma atividade muito boa, mesmo que seus resultados sejam mais altos do que para o antimalárico cloroquina (VALLA *et al.*, 2006; LIU *et al.*, 2003). A denominação “retinóide” é usada para caracterizar qualquer substância natural ou sintética que possa ser absorvida por um organismo, sendo que, após ser metabolizada no mesmo, liga-se e ativa receptores específicos, estimulando respostas biológicas específicas. Estas substâncias são consideradas, por definição, análogas à vitamina A (16), também conhecida como retinol, a qual é derivada de pigmentos carotenóides, como o β -caroteno, e quando metabolizada pode gerar metabólitos como o retinal (17) e o ácido retinóico (18) (COSTA, 2004). A Figura 45 apresenta a estrutura química da vitamina A e seus derivados metabólicos, retinal e ácido retinóico.

A β -ionona (12) é um fotoquímico encontrado em muitas frutas e vegetais que tem demonstrado um efeito anti-cancerígeno e atividades antitumoral pacientes com

melanoma e câncer de mama, cólon e próstata. Os compostos α e β -ionona (compostos 11 e 12) são produtos derivados de óleos essenciais com amplo uso em indústrias de sabão e perfumes (ZHOU *et al.*, 2009).

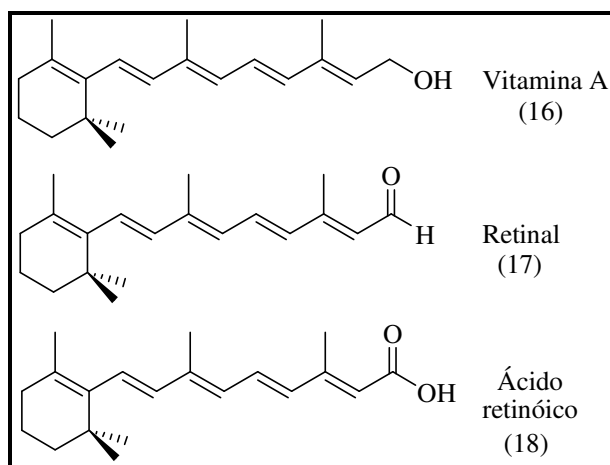


Figura 45 - Estruturas químicas da vitamina A, retinal e ácido retinóico.

A β -ionona (E)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexenil)-3-buten-2-ona (12) é um importante precursor na síntese da vitamina A (16) do ácido retinóico (18) e de outros carotenóides. As iononas são produzidas comercialmente por processos catalíticos homogêneos envolvendo várias operações, conforme representadas na Figura 46.

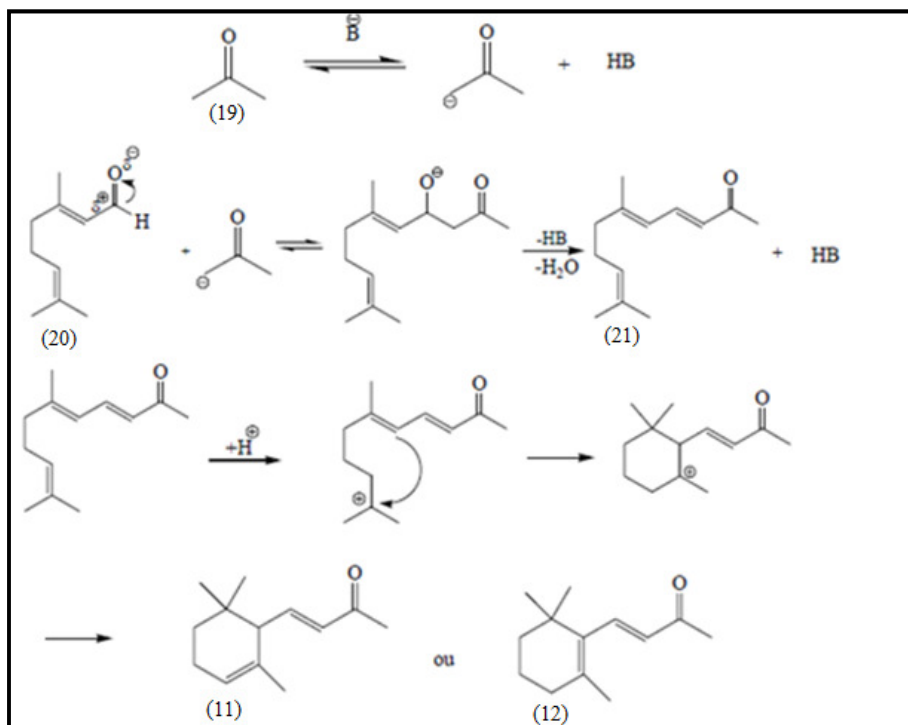


Figura 46 - Mecanismo de condensação aldólica entre citral e acetona para a obtenção da α ou β -ionona.

O primeiro passo da síntese consiste na condensação aldólica entre o citral (3,7-dimethyl-2,6-octadienal) (20) e a acetona (propanona) (19) para a produção de pseudoionona (6,10-dimetil-3,5,9-undeca-trien-2-ona) (21) catalisada por hidróxidos alcalinos como hidróxido de bário aquoso e hidróxido de sódio alcoólico. O segundo passo da síntese de iononas é a ciclização da pseudoionona (21) por catalisadores ácidos formando as iononas. O tipo de ácido usado como catalisador nesta segunda etapa, é que irá predizer qual dos isômeros das iononas será formado. O isômero alfa (11) é obtido na presença de ácidos fracos, como o ácido fosfórico, enquanto que usando como catalisador um ácido forte, como ácido sulfúrico, forma o isômero β (12). Os mecanismos de condensação aldólica entre o citral e a acetona para a obtenção das pseudoiononas e de ciclização em meio ácido das pseudoiononas (21) a iononas (11 e 12), estão apresentados na Figura 46 (NODA-PÉREZ *et al.*, 2005).

Jimming Zhou e colaboradores (2009) realizaram estudos de *Structure Activity Relationship* (SAR) para 43 análogos de chalconas sintetizados a partir de iononas (α , β e 4-hidroxi- β -ionona) (ZHOU *et al.*, 2009), cujos testes *in vitro* sugeriam substancial atividade antitumoral contra as linhagens de células para câncer de próstata (ZHOU *et al.*, 2010). Os análogos de chalconas baseados na β -ionona demonstraram considerável atividade citotóxica contra as linhagens de células de câncer de próstata LNCaP e PC-3. Entretanto, algumas chalconas derivadas da β -ionona não apresentaram estabilidade suficiente (ZHOU *et al.*, 2009; ZHOU *et al.*, 2010). A síntese do composto análogo de chalcona foi baseado em DOMÍNGUEZ e colaboradores (2005).

5.2. SÍNTESE, PURIFICAÇÃO E CRISTALIZAÇÃO DO COMPOSTO ANÁLOGO DE CHALCONA ESTUDADO

Partindo de 500 μ L de β -ionona (12), foi proposta a síntese do composto análogo de chalconas do tipo retinoíde $C_{20}H_{23}NO_3$ (23), com nomenclatura IUPAC (*1E,4E*)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ona. Esta reação foi baseada no trabalho de Manfrin (2008) que estudou a reação de formação deste composto utilizando diferentes catalisadores e diferentes temperaturas. Para a síntese deste composto, foi utilizada a reação otimizada de melhor rendimento. Os reagentes utilizados foram β -ionona sintética 96%, *p*-nitrobenzaldeído 99%, ambos fornecidos pela Acros Organics. Como catalisador Foi utilizado o hidróxido de lítio monohidratado P.A., fornecido pela Vetec. Os solventes utilizados durante todo o processo de

síntese e purificação foram metanol 99,8%, etanol 96°GL e diclorometano 99,5%, fornecidos por Synth, Tec Lab e Dinâmica, respectivamente.

O composto *(1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)-penta-1,4-dien-3-ona* (23) foi sintetizado a partir de uma reação equimolar (aproximadamente 2,45 mol) entre 500 μ L de β -ionona (12), e 370,7 mg de *p*-nitrobenzaldeído (22) via reação de Claisen-Schmidt conforme o esquema de reação da Figura 47. O *p*-nitrobenzaldeído foi solubilizado em 5 mL de metanol grau reagente sendo em seguida adicionado uma solução com o catalisador hidróxido de lítio dissolvida em 0,3 mL de água destilada. A reação processou-se em um reator batelada de vidro, agitado magneticamente, imerso em “banho Maria” e acoplado a um condensador de bolas. A reação foi realizada em triplicata a temperatura de 55°C, o tempo de reação de 90 minutos, com uma quantidade de catalisador de 2,2% de hidróxido de lítio em peso (10,38 mg) em função da massa de β -ionona utilizada.

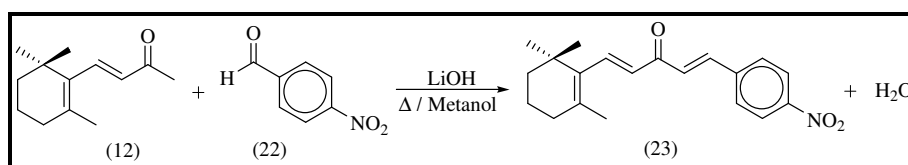


Figura 47 - Análogos de chalconas sintetizados a partir do composto β -ionona.

No início da reação, a mistura reacional apresentou uma coloração amarelada, que com o passar do tempo foi se escurecendo adquirindo tonalidades alaranjadas, com a presença de um precipitado denso. A reação se encerra a partir da neutralização do pH da mistura com solução aquosa de ácido clorídrico 0,10 mol/L diluída em água destilada. Após separar o produto precipitado da parte líquida por filtração simples, o líquido remanescente foi submetido à extração líquido-líquido com diclorometano em um funil de separação, sendo extraído até a fase aquosa apresentar uma coloração levemente amarelada. O diclorometano usado como solvente foi evaporado em evaporador rotativo sob vácuo e o produto foi recristalizado em etanol grau reagente, sendo posteriormente filtrado e quantificado por pesagem. O rendimento médio obtido para esta reação foi de 82,2% com as seguintes massas respectivas: 0,695; 0,699; e 0,693 g.

A Figura 48 tem-se a representação do mecanismo de reação do composto 23 utilizando o catalisador Hidróxido de Lítio mono hidratado. A reação se inicia com a formação do íon enolato (24) pela abstração de um próton alfa da β -ionona (12) a partir do hidróxido de lítio monohidratado. Outro motivo para o aumento do rendimento é o fato de

que o estado de transição (24) formado quando se usa $LiOH.H_2O$ como catalisador é estabilizado pela geração de um anel de seis membros devido à inserção do cátion lítio neste ciclo, pois o mesmo faz coordenação com o íon enolato e com o oxigênio da carbonila do aldeído. A coordenação do cátion lítio com o oxigênio da carbonila do aldeído faz aumentar o poder eletrofílico deste grupo, fator que facilita ainda mais o ataque nucleofílico do íon enolato para formar o ânion aldolato (25). O composto (23) se forma a partir da desidratação deste ânion.

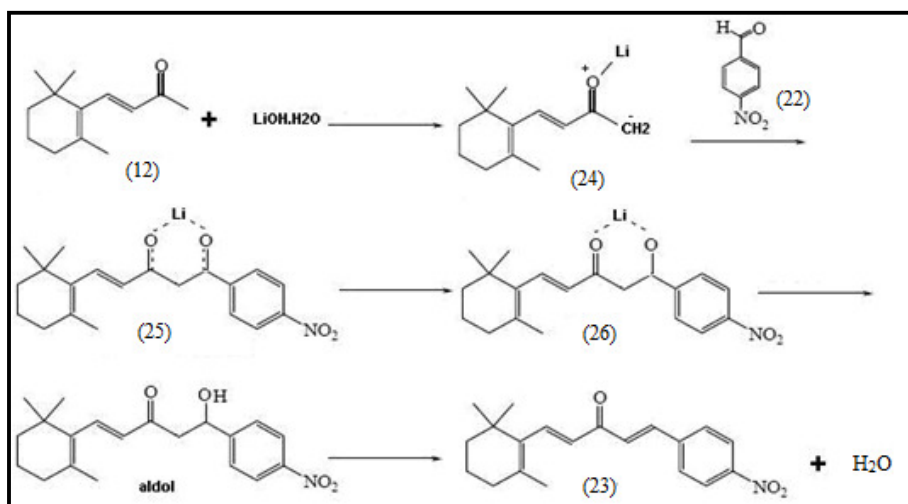


Figura 48 - Mecanismo de reação do composto 23 ($C_{20}H_{23}NO_3$) utilizando o catalisador $LiOH.H_2O$.

Os produtos obtidos após a recristalização do precipitado foram solubilizados em metanol e submetidos à análise por cromatografia em fase gasosa. As análises foram feitas em um CG da marca VARIAN, modelo 3900, com uma coluna capilar Factor Four 1 ms de 15 m de comprimento; 0,25 mm de diâmetro interno; 0,25 μ m de espessura do filme e detector do tipo ionização de chama, com as seguintes condições de análise: (a) Taxa de aquecimento da coluna: 20 K/min; (b) Temperatura inicial na coluna: 353 K; (c) Tempo na temperatura inicial: 1 min; (d) Temperatura final da coluna: 373 K; (e) Tempo na temperatura final: 4 min; (f) Temperatura do injetor: 523 K; (g) Temperatura do detector: 573 K; (h) Fluxo de nitrogênio na coluna: 5,0 mL/min; (i) Relação de split: 100. Na Figura 49 está o cromatograma do composto (23) obtido após sucessivas purificações por recristalização, apresentando um tempo de retenção de 9,32 minutos. Para o crescimento do monocristal foi utilizado o sistema de difusão indireta de vapor utilizando o os solventes etanol e hexano, conforme a Figura 50.

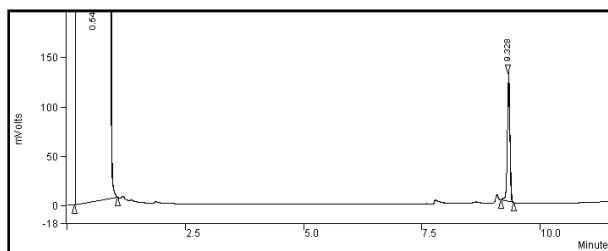


Figura 49 - Cromatograma do composto 23 ($C_{20}H_{23}NO_3$).

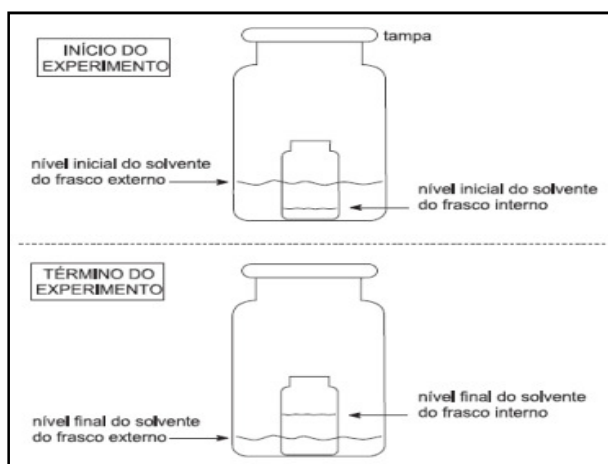


Figura 50 - Sistema montado para crescimento de monocrystal por difusão indireta de vapor

Neste sistema, o produto após ser purificado por recristalização e analisado em Cromatografia Gasosa, foi solubilizado em etanol até atingir a condição de supersaturação com o auxílio de aquecimento. Esta solução foi colocada em um béquer pequeno, que em seguida cuidadosamente colocada em um béquer maior contendo hexano como solvente. Este sistema estava hermeticamente fechado (CUNHA, 2008). Após três semanas, observou a formação de monocristais que após análise em microscópio com luz polarizada, constatou-se que os mesmos teriam condições de serem coletados para análise cristalográfica.

5.3. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO COMPOSTO (1E,4E)-1-(4-NITROFENIL)-5-(2,6,6-TRIMETILCICLOHEX-1-ENIL)-PENTA-1,4-DIEN-3-ONA

Para o composto 23, foram obtidos monocristais de coloração alaranjada e forma de prismas conforme a fotografia da Figura 51. Os melhores monocristais foram selecionados com o auxílio de um microscópio acoplado a um polarizador de luz, sendo em seguida encaminhado para coleta de dados em um difratômetro de raios X. Os dados cristalográficos deste composto foram coletados inicialmente a uma temperatura de

293K durante a escola de verão (*ACA Summer Course in Small Molecule Crystallography*) realizada na *Indiana University of Pennsylvania* na cidade de Indiana no ano de 2009, utilizando um difratômetro modelo Kappa de quatro círculos Bruker APEX-II com fonte de raios X de radiação $K\alpha$ de Molibdênio com λ igual a 0,71073 Å, monocromador de grafite, e detector do tipo CCD.

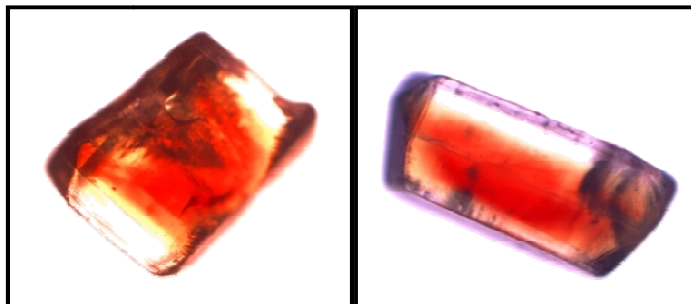


Figura 51 – Fotografia obtida em microscópio ótico do monocristal do análogo de chalcona do tipo retinóide (23).

O software Bruker APEX2 (BRUKER, 1997) foi utilizado para a coleta de dados sendo medidas 16991 reflexões com 3211 reflexões únicas e 2166 observadas no intervalo $2,31^\circ < \theta < 25,12^\circ$, sendo considerado reflexões observadas, as reflexões cuja intensidade foi maior ou igual a duas vezes o correspondente desvio padrão ($I \geq 2\sigma(I)$). O programa SAINT (BRUKER, 1997) foi utilizado para o refinamento da cela e o programa SORTAV (BLESSING, 1995) foi utilizado para a redução dos dados. Não foi realizada correção por absorção por métodos adicionais, uma vez que o coeficiente de absorção linear μ encontrado para o composto era pequeno (0.08 mm^{-1}).

A estrutura foi resolvida pelos Métodos Diretos de multissolução (descrito na seção 2.7.) utilizando o software SIR92 (GIACOVAZZO *et al.*, 1993). Após a resolução estrutural, obteve-se o mapa de densidade eletrônica com a provável posição dos átomos de carbono, o oxigênio da carbonila e o grupo nitro do composto (23) usando como base os mapas de Fourier e Fourier diferença. O mapa de densidade eletrônica inicialmente obtido indicava picos de fortes intensidades para os átomos de oxigênio do grupo nitro e da carbonila, e também picos consideráveis para os átomos de carbono presentes na estrutura. Aparentemente, a resolução da estrutura seria trivial, pois os dados de coleta eram bons e o mapa de densidade eletrônica obtido após a primeira resolução utilizando o programa SHELXS-97 não apresentava muitos problemas. Após alguns ciclos de refinamento foi observada a Figura 52, que apresentava quatro picos intensos sendo que $Q_1 = 4.17$; $Q_2 = 3.10$; $Q_3 = 1.93$; $Q_4 = 1.71$. Todos estes picos apresentavam distâncias condizentes com a distância entre átomos de carbonos. Denominando os três picos mais

intensos de átomos de carbonos, o que estaria em acordo com a estrutura esperada, o refinamento começa a se tornar instável. Várias tentativas de refinamento foram aplicadas, e todas elas condiziam para uma desordem estrutural no anel do ciclo hexeno (C12 ao C17) podendo fazer sentido a seguinte hipótese: poderiam estar coexistindo duas conformações do mesmo composto no mesmo cristal. Ou seja, como o experimento de raios X coleta a média das densidades eletrônicas na cela unitária, poderiam estar presentes as duas estruturas coexistindo e contribuindo para os grandes elipsóides observados no anel, uma vez que por ser um anel de seis carbonos e não aromático com uma dupla ligação em uma das ligações existe uma grande tensão no anel do ciclo hexeno que contribui para os altos elipsóides provenientes dos “fatores de vibração térmica”.

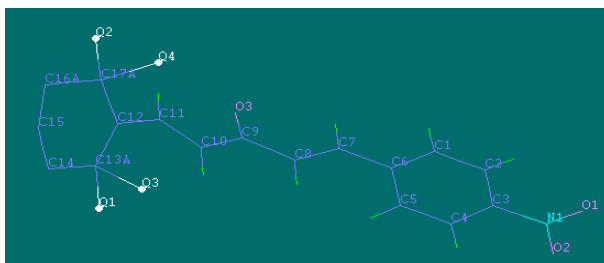


Figura 52 - Representação do modelo obtido com os picos Q1 até Q4 significativos.

Com a finalidade de verificar esta desordem e tentar obter índices cristalográficos melhores, outro lote de monocristais de composto obtido nas mesmas condições de cristalização, foi coletada a temperatura de 100K. Nesta temperatura, o movimento atômico é reduzido tendo como consequência que estruturas coletadas a baixas temperaturas são menos afetadas por desordem. Esta nova coleta foi realizada utilizando um difratômetro modelo Kappa de quatro ciclos Bruker APEX-II com fonte de raios X de radiação $K\alpha$ de Molibdênio com λ igual a 0.71073 \AA , monocromador de grafite, e detector do tipo CCD.

Infelizmente os resultados encontrados para o refinamento utilizando os dados da coleta a baixa temperatura não foram melhores do que os dados da coleta a temperatura ambiente, porém estes dados e os resultados obtidos a partir destes dados possibilitaram o melhor entendimento da desordem contribuindo em sua modelagem. Além disso, os valores geométricos encontrados de distância, ângulos e ângulos diedrais para os dados da coleta realizada a 100K puderam ser comparados com os resultados geométricos obtidos da coleta a 298K.

Foram utilizados os mesmos programas e procedimentos de refinamento tanto para os dados cristalográficos coletados a 100K como para os dados coletados a temperatura ambiente. Inicialmente as posições dos átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio foram refinadas isotropicamente pelo método de mínimos quadrados de matriz completa, minimizando a diferença entre os fatores de estrutura observados e calculados em F^2 usando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Posteriormente os átomos foram refinados anisotropicamente e tiveram os nomes normalizados de acordo com as recomendações IUPAC. Após o término do refinamento, utilizou-se o Platon (SPEK, 1990) para validação e análise dos dados cristalográficos. Os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997), Mercury 1.1.2 (MACRAE *et al.*, 2006) foram utilizados para análise e elaboração das representações gráficas das estruturas. A desordem modelada obtida da coleta a 100 k está representada na Figura 53 em uma representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade e átomos de hidrogênio mostrados como esferas de raios arbitrários. A representação ORTEP da desordem modelada obtida a temperatura ambiente está representada na Figura 53.

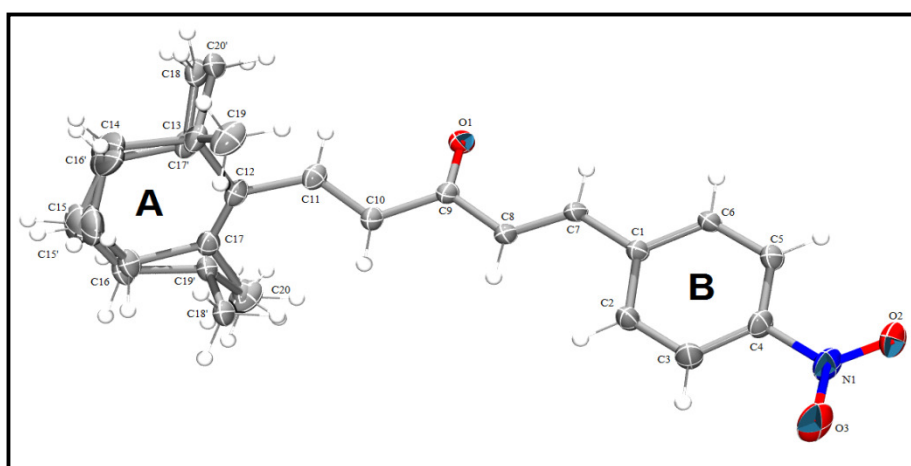


Figura 53 - Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade da desordem modelada para a coleta realizada a 100K.

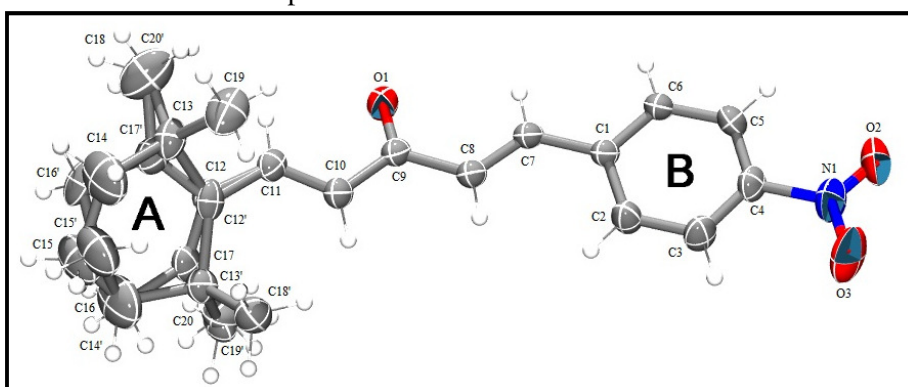


Figura 54 - Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade da desordem modelada para a coleta realizada a 298K.

Como pode ser observado, existem duas diferentes conformações coexistindo no mesmo monocristal. Com a coleta de dados a baixa temperatura, constatou-se que a desordem é do tipo estática (seção 2.5.1), uma vez que na desordem dinâmica, existe uma forte dependência com a temperatura. Nas Figuras 55 e 56, está à representação ORTEP das duas conformações encontradas no monocristal com elipsoides a um nível de 30% de probabilidade. Esta desordem pode ser decorrente da presença de duas conformações da molécula do composto 23 bem definidas e energeticamente similares que coexistem no cristal.

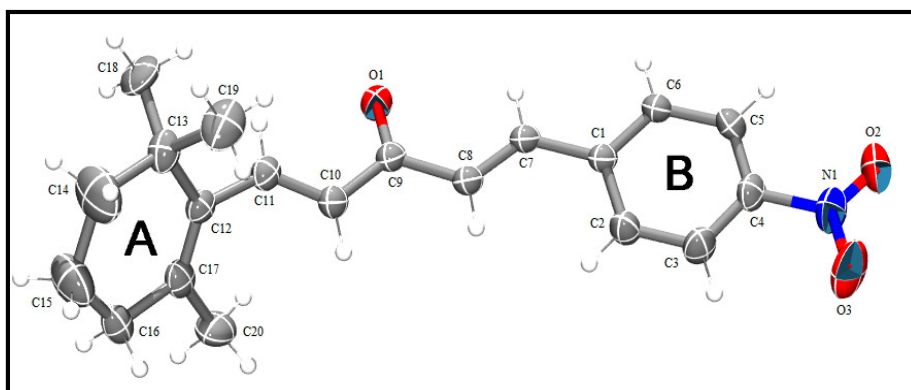


Figura 55 - Representação ORTEP da conformação 1 do composto 23 coletado a temperatura de 298K.

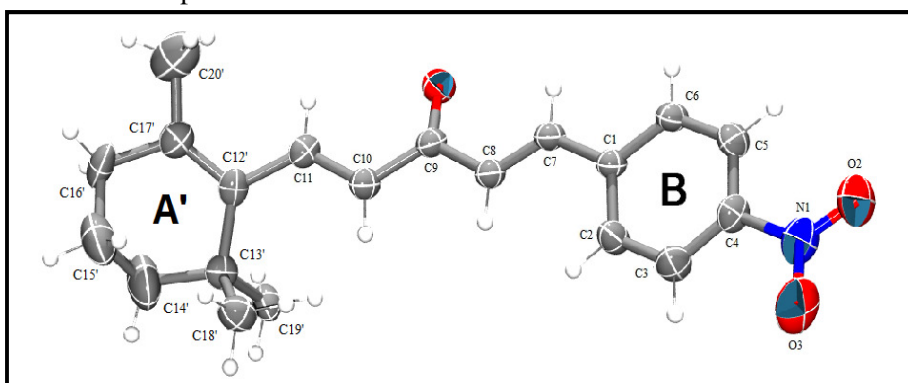


Figura 56 - Representação ORTEP da conformação 2 do composto 23 coletado a temperatura de 298K.

Na Tabela 12 estão apresentadas todas as informações cristalográficas para o composto 23 comparando-se os resultados das duas coletas efetuadas a diferentes temperaturas. Toda a análise estrutural geométrica e supramolecular foi executada baseada nos resultados obtidos pela coleta a temperatura ambiente (298K) que apresentou resultados melhores para a desordem modelada.

Tabela 12 - Dados cristalográficos do composto 23 ($C_{20}H_{23}NO_3$) referentes à coleta efetuada a 293K e 100K

	Composto 23 a 293K	Composto 23 a 100K
Fórmula empírica	$C_{20}H_{23}NO_3$	$C_{20}H_{23}NO_3$
Massa molecular	325.39	325.5
Temperatura da coleta	293(2) K	100(2) K
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Parâmetros de cela unitária	a = 11.593(2) Å b = 11.715(2) Å c = 14.202(2) Å $\beta = 110.14(5)^\circ$	a = 11.279(1) Å b = 11.580(1) Å c = 14.140(1) Å $\beta = 109.60(1)^\circ$
Volume	1810.9 (5) Å ³	1740.0 (2) Å ³
Z / Densidade calculada	4 / 1.19 (mg/m ³)	4 / 1.24 (mg/m ³)
Cor	Alaranjado	Alaranjado
Dimensões do cristal	0.2 x 0.55 x 0.6 mm	0.25 x 0.2 x 0.15 mm
Coefficiente de absorção (μ)	0.08 mm ⁻¹	0.08 mm ⁻¹
F(000)	696	696
Intervalo de θ para coleta de dados	2.31° a 25.12°	2.33° a 28.30°
Intervalo dos índices limites	-13 ≤ h ≤ 13 -13 ≤ k ≤ 13 -16 ≤ l ≤ 16	-13 ≤ h ≤ 15 -15 ≤ k ≤ 15 -18 ≤ l ≤ 16
Reflexões coletadas / independentes / R(int)	16991 / 3211 / 0.0608	17521 / 4330 / 0.0626
Completeza para θ_{max}	99.7 %	98.3 %
Dados com $I > 2\sigma(I)$ / <i>restraints</i> / parâmetros	2166 / 32 / 294	3592 / 31 / 255
<i>Goodness-of-fit on F² (Goof)</i>	1.042	1.168
R ₁ (obs) / wR ₂ (obs)	0.0501 / 0.1327	0.0687 / 0.1789
R ₁ (all) / wR ₂ (todos os dados)	0.0818 / 0.1601	0.0792 / 0.1873
Coefficiente de extinção	0.008 (2)	0.006 (2)
$\Delta\rho_{max} / \Delta\rho_{min}$	0.23 eÅ ⁻³ / -0.15 eÅ ⁻³	0.40 eÅ ⁻³ / -0.27 eÅ ⁻³
Fator de ocupação da conformação 1	55.12(2)%	51.78(2) %

Na análise dos parâmetros intramoleculares foram abordados comprimentos e ângulos de ligação e conformação do composto 23. As Tabelas 13 e 14 apresentam as distâncias interatômicas e os ângulos de ligação intramoleculares com seus respectivos desvios padrão, para todos os átomos não hidrogenóides refinados independentemente para o composto 23. As distâncias interatômicas são bem próximas dos valores esperados exceto as do anel do ciclohexeno proveniente da β -ionona, que são um pouco curtas. Esta anomalia não é consequência de um refinamento induzido: como demonstrado na Figura 54, os elipsóides de vibração térmica estão desenhados numa

escala de 30% de probabilidade, mostra que os átomos C(14) C(15) e C(16) apresentam uma agitação térmica relativamente grande. Este tipo de movimento faz com que as distâncias entre as posições atômicas médias sejam menores que as correspondentes separações interatômicas médias que é na realidade a quantidade com significado químico.

Tabela 13 - Distâncias interatômicas para os átomos não hidrogenóides do composto 23

Ligação entre os átomos	Distâncias para a conformação 1 (Å)	Distâncias para a conformação 2 (Å)	Diferença dos comprimentos (Å)
N(1)-O(2)	1.208(4)	1.208(4)	-
N(1)-O(3)	1.221(4)	1.221(4)	-
N(1)-C(4)	1.465(4)	1.465(4)	-
O(1)-C(9)	1.228(3)	1.228(3)	-
C(1)-C(6)	1.384(4)	1.384(4)	-
C(1)-C(2)	1.403(4)	1.403(4)	-
C(1)-C(7)	1.462(4)	1.462(4)	-
C(2)-C(3)	1.374(4)	1.374(4)	-
C(3)-C(4)	1.372(4)	1.372(4)	-
C(4)-C(5)	1.380(4)	1.380(4)	-
C(5)-C(6)	1.368(4)	1.368(4)	-
C(7)-C(8)	1.314(4)	1.314(4)	-
C(8)-C(9)	1.474(4)	1.474(4)	-
C(9)-C(10)	1.460(4)	1.460(4)	-
C(10)-C(11)	1.324(4)	1.324(4)	-
C(11)-C(12)	1.428(1)	1.496(2)*	0.068
C(12)-C(17)	1.330(2)	1.362(2)*	0.032
C(12)-C(13)	1.533(2)	1.560(2)*	0.027
C(13)-C(14)	1.481(1)	1.476(1)*	0.005
C(13)-C(19)	1.495(8)	1.484(1) *	0.011
C(13)-C(18)	1.532(1)	1.552(1) *	0.020
C(14)-C(15)	1.455(1)	1.511(2) *	0.066
C(15)-C(16)	1.432(2)	1.357(1) *	0.115
C(16)-C(17)	1.558(1)	1.523(1) *	0.025
C(17)-C(20)	1.555(1)	1.584(1) *	0.029

*Distancias para os átomos equivalentes no composto 2.

Os ângulos intramoleculares e seus desvios para as duas conformações estão na Tabela 14, e na Tabela 15 estão apresentados os ângulos diedrais mais importantes para estas duas conformações.

Tabela 14 - Ângulos de ligação para os átomos não hidrogenoídes das conformações 1 e 2 do composto 23

Ângulos de ligação (°)	Ângulos para a conformação 1	Ângulos para a conformação 2	Ângulos de ligação (°)	Ângulos para a conformação 1	Ângulos para a conformação 2
O2-N1-O3	123.0(3)	123.0(3)	C11-C10-C9	122.2(3)	122.2(3)
O2-N1-C4	118.9(3)	118.9(3)	C10-C11-C12*	129.0(8)	129.0(8)
O3-N1-C4	118.1(3)	118.1(3)	C17-C12-C11*	122.5(1)	118.6(1)
C6-C1-C2	118.0(3)	118.0(3)	C17-C12-C13*	124.1(1)	120.6(1)
C6-C1-C7	120.0(2)	120.0(2)	C11-C12-C13*	113.2(1)	120.6(1)
C2-C1-C7	122.0(2)	122.0(2)	C14-C13-C19*	109.1(7)	105.8(1)
C3-C2-C1	121.0(3)	121.0(3)	C14-C13-C12*	110.5(9)	109.8(1)
C4-C3-C2	118.7(3)	118.7(3)	C19-C13-C12*	108.9(8)	110.7(1)
C3-C4-C5	122.0(3)	122.0(3)	C14-C13-C18*	106.4(7)	106.8(1)
C3-C4-N1	118.9(3)	118.9(3)	C19-C13-C18*	112.7(6)	108.5(9)
C5-C4-N1	119.0(3)	119.0(3)	C12-C13-C18*	109.2(9)	114.7(1)
C6-C5-C4	118.5(3)	118.5(3)	C15-C14-C13*	121.5(9)	120.2(1)
C5-C6-C1	121.8(3)	121.8(3)	C16-C15-C14*	116.2(1)	114.8(1)
C8-C7-C1	126.1(3)	126.1(3)	C15-C16-C17*	112.0(1)	118.2(8)
C7-C8-C9	123.5(3)	123.5(3)	C12-C17-C16*	121.8(1)	122.4(1)
O1-C9-C10	122.3(3)	122.3(3)	C12-C17-C20 *	123.4(1)	121.5(1)
O1-C9-C8	121.7(3)	121.7(3)	C16-C17-C20*	114.8(13)	116.1(8)
C10-C9-C8	116.0(3)	116.0(3)			

*Distâncias para os átomos equivalentes no composto 23.

Tabela 15 - Principais ângulos diedrais encontrados para o composto 23 obtidos a 298K

Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)	Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)	Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)
C9-C10-C11-C12	-178.0(1)	C14-C15-C16-C17	-6.0(2)	C11-C12'-C13'-C18'	80.0(2)
C9-C10-C11-C12'	-175.7(1)	C11-C12-C17-C20	-8.0(3)	C12'-C13'-C14'-C15'	-51.0(2)
C10-C11-C12-C17	-42.0(3)	C13-C12-C17-C20	179.8(2)	C19'-C13'-C14'-C15'	-170.7(2)
C10-C11-C12-C13	131.0(8)	C11-C12-C17-C16	171.4(2)	C18'-C13'-C14'-C15'	67.9(2)
C17-C12-C13-C19	119.1(2)	C13-C12-C17-C16	-1.0(3)	C13'-C14'-C15'-C16'	83.4(2)
C11-C12-C13-C19	-54.2(2)	C15-C16-C17-C12	4.9(2)	C14'-C15'-C16'-C17'	-65.2(2)
C17-C12-C13-C14	-1.0(2)	C15-C16-C17-C20	-176.0(2)	C11-C12'-C17'-C20'	-6.0(3)
C11-C12-C13-C14	-173.7(2)	C10-C11-C12'-C17'	161.9(2)	C13'-C12'-C17'-C20'	-177.9(2)
C17-C12-C13-C18	-126(2)	C10-C11-C12'-C13'	-27.0(3)	C11-C12'-C17'-C16'	175.4(2)
C11-C12-C13-C18	61.2(2)	C17'-C12'-C13'-C14'	10.0(2)	C13'-C12'-C17'-C16'	3.0(3)
C19-C13-C14-C15	-121.9(2)	C11-C12'-C13'-C14'	-161.7(2)	C15'-C16'-C17'-C12'	26.0(2)
C12-C13-C14-C15	-1.4(2)	C17'-C12'-C13'-C19'	128.2(2)	C15'-C16'-C17'-C20'	-152.4(2)
C18-C13-C14-C15	119.5(2)	C11-C12'-C13'-C19'	-43.0(3)		
C13-C14-C15-C16	5.0(2)	C17'-C12'-C13'-C18'	-109.0(2)		

Na Tabela 16 estão os dados das ligações de hidrogênio para as conformações 1 e 2 respectivamente, sendo todas as interações do tipo não clássicas *C-H...O*.

Tabela 16 - Ligações de hidrogênio do análogo de chalcona 23

Conformação	<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i> (Å)	<i>H...A</i> (Å)	<i>D...A</i> (Å)	<i>D-H...A</i> (°)
1	<i>C8-H8...O3^{viii}</i>	0.93	2.56	3.392(4)	150
	<i>C16-H16a...O1^{ix}</i>	0.97	2.55	3.355(3)	141
2	<i>C8-H8...O3^x</i>	0.93	2.56	3.394(3)	150
	<i>C14'-H14d...O1^{viii}</i>	0.97	2.48	3.400(2)	159
	<i>C19'-H19d...O2^{ix}</i>	0.96	2.62	3.570(3)	170

Códigos de simetria: *viii* = *x*, 1/2-*y*, -1/2+*z*; *ix* = *x*, -1/2-*y*, -1/2+*z*; *x* = *x*, -1/2-*y*, -1/2-*z*

Para a conformação 1 do composto 23 (Figura 55), observa-se a existência de duas ligações de hidrogênio não clássicas do tipo *C-H...O*, que apesar da distância relativamente longa entre o doador / aceitor, são ligações direcionais com contribuição energeticamente favorável para o empacotamento desta conformação. Estas interações estão representadas na Figura 57.

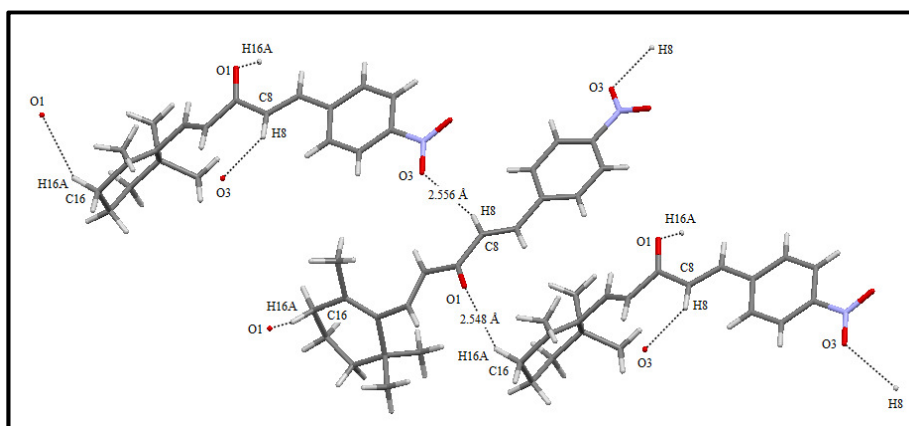


Figura 57 - Ligações de hidrogênio não clássicas para a conformação 1 do composto 23.

Para a conformação 2 do composto 23 (Figura 56), existem três ligações de hidrogênio não clássicas também do tipo *C-H...O* entre os três átomos de oxigênio da unidade assimétrica e os respectivos átomos de hidrogênio das moléculas vizinhas geradas pelos códigos de simetria descritos na Tabela 16. Estas interações estão representadas na Figura 58 e Figura 59.

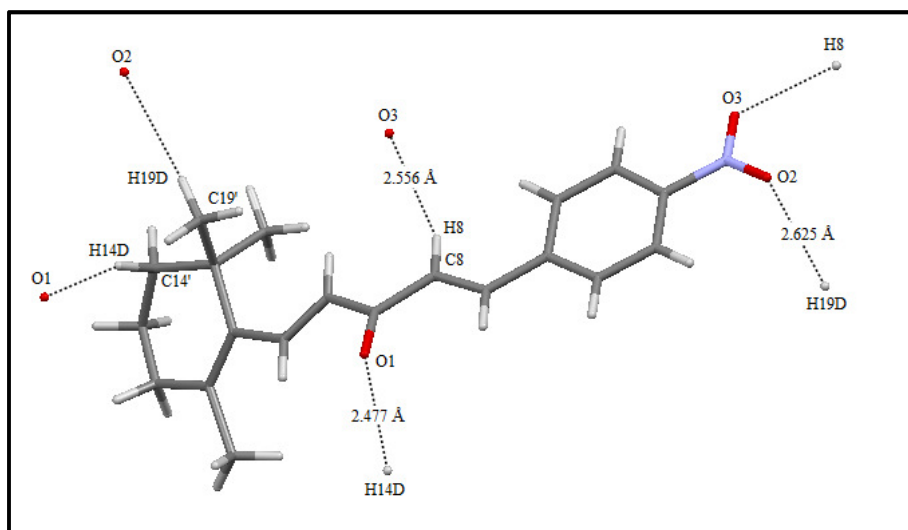


Figura 58 - Ligações de hidrogênio não clássicas para a conformação 2 do composto 23.

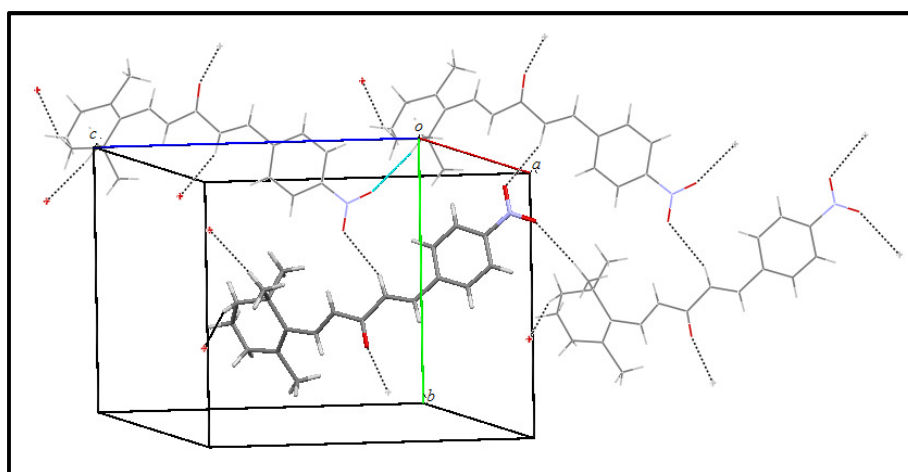


Figura 59 - Representação das interações intermoleculares para a conformação 1 do composto 23.

O empacotamento das duas conformações está representado na Figura 60, sendo a Figura 60A para a conformação 1 e a Figura 60B para a conformação 2. Como se pode observar, a diferença de empacotamento entre as duas conformações está baseada na rotação do anel de ciclo hexeno (anel A), que altera o padrão de interações de hidrogênio entre as duas conformações. Esta pequena mudança de conformação está destacada pelo círculo vermelho da Figura 60. Esta pequena mudança de conformação, faz com que as, duas metilas interajam com dois oxigênios vizinhos tendo uma ligação de hidrogênio a mais para o empacotamento da conformação 2, conforme representado na Figura 60.

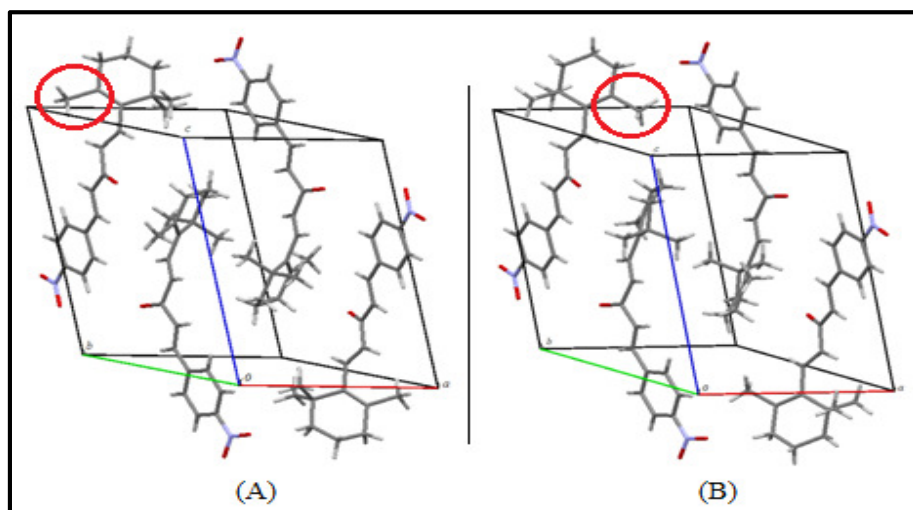


Figura 60 - Empacotamento molecular para a conformação 1 em (A) e para a conformação 2 em (B) da estrutura 23 coletada a 100k.

Em uma busca realizada em novembro de 2010 no banco de dados *CSD* por estruturas parecidas com a estrutura do composto 23, foram encontradas dois depósitos de estruturas do composto ácido retinóico (18) do autor C. H. Stam (STAM, 1972). O ácido retinóico (18) apresenta grande parte da estrutura análoga a chalcona que foi sintetizada, tendo um anel de ciclohexeno semelhante ao da β -ionona. Este autor depositou duas conformações distintas para o composto 18, cuja diferença está justamente na rotação do anel de ciclo hexeno da mesma maneira que foi encontrada na descrição da modelagem da desordem da estrutura 23 conforme apresentada na Figura 61. A estrutura da Figura 61A empacota no grupo espacial $P-1$ (STAM, 1972). Já a conformação encontrada na Figura 61B, tem empacotamento no grupo espacial $P2_1/n$ (STAN, 1972).

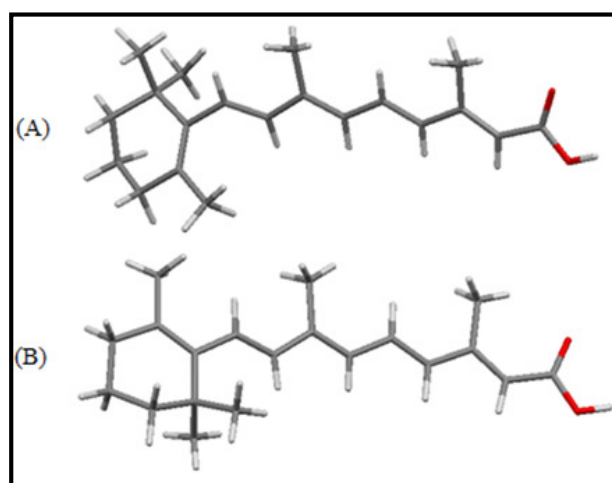


Figura 61 - Estruturas encontradas no banco de dados *CSD* do composto ácido retinóico (18) com fragmento análogo a chalcona (23) sintetizada.

As distâncias obtidas no trabalho dele são compatíveis com as distâncias obtidas para a estrutura 23 aqui resolvidas. Outras informações estruturais para do composto *(1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona* (23) pode ser visto no Anexo II deste trabalho. O arquivo *CIF* completo contendo todas as informações estruturais deste composto foi depositado no CSD com o número 818053, no qual pode ser requisitado diretamente e sem custo adicional pelo website: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

5.4. METODOLOGIAS COMPLEMENTARES

Foi realizado análise por espectroscopia de infravermelho do composto *(1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona* (23) a fim de encontrar os grupos funcionais característicos contribuindo para a caracterização do composto. O espectro de IV do composto (23) foi coletado em um espectrômetro Spectrum-100 da Perkin-Elmer do DQ UFSCAR, empregando pastilhas de *KBr* (1mg da amostra para 100 mg de *KBr*) utilizando uma faixa de 400 a 4000 cm^{-1} de espectro de absorção. Os espectros foram registrados a temperatura ambiente. O espectro de IV obtido para o composto 23 está representado na Figura 62, e os dados de absorção estão na Tabela 17.

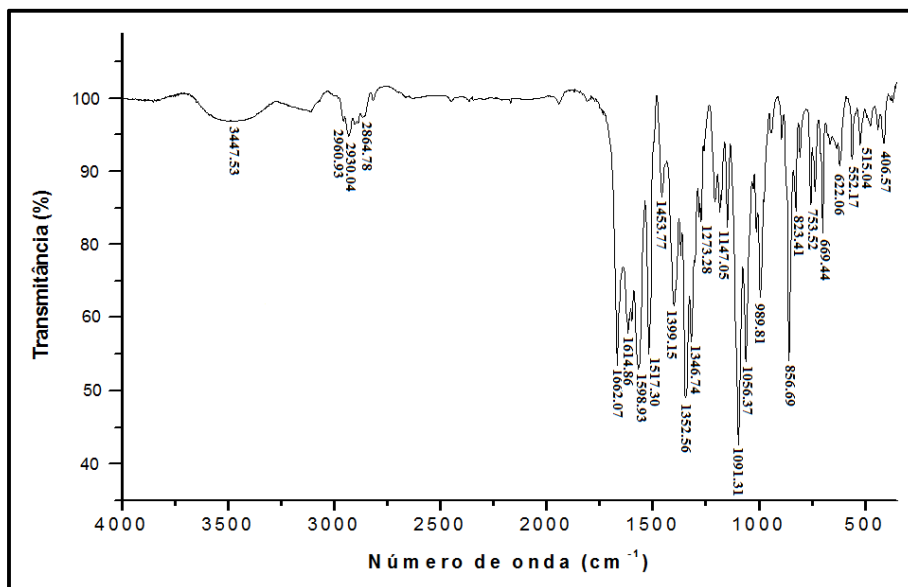


Figura 62 - Espectro de absorção na região do IV para o composto análogo de chalcona $C_{20}H_{23}NO_3$.

No espectro de IV do composto (23), mostrado na Figura 62, foram observadas as seguintes bandas de absorção características: a frequência de absorção forte em $1662,07 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=O}$, cetona) corresponde ao estiramento de um grupo carbonila; a

absorção forte $1614,86\text{ cm}^{-1}$ e a absorção fraca $1453,77\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=C}$, ArH) é compatível com a presença de anel aromático; as absorções fracas próximas a $2864,78\text{ cm}^{-1}$ e $2960,93\text{ cm}^{-1}$ (ν_{C-H}) são compatíveis a estiramento de ligações C-H para carbono sp^3 ; as bandas de absorção fortes $1352,56\text{ cm}^{-1}$ e $1517,30\text{ cm}^{-1}$ corresponde à região de absorção de um grupo nitro (NO_2); a banda de absorção $856,69\text{ cm}^{-1}$ é característica do benzeno 1,4-dissubstituído; e a banda de absorção de média intensidade em $989,81$ (ν_{C-H}) é característica de grupo vinil para ligações C-H para carbono sp^2 . Todas estas informações estão dispostas na Tabela 17.

De acordo com a literatura, a presença ou ausência de grupos carbonila é identificada nas frequências de absorção de estiramento entre $1820\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$, sendo a carbonila de alquil-cetona observada na faixa de $1770\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Como a carbonila de cetona do produto esperado encontra-se conjugada com duas duplas de uma cadeia alifática, este grupamento é mais estável devido à ressonância que pode ocorrer entre eles, o que justifica a frequência de absorção observada no espectro apresentar um valor um pouco abaixo desta faixa característica.

Tabela 17 - Dados do espectro IV do composto 23

Ligação	Tipo específico de ligação	Faixa de absorção (cm^{-1})
C-H	alquil, $C_{sp^3} - H$	2864,78 – 2960,93
	vinil, $C_{sp^2} - H$	989,81
	benzeno <i>p</i> -dissubstituído	856,69
C-C	C-C conjugado com C=O	1598,93
	C=C aromático, $C_{sp^2} - C_{sp^2}$	1453,77 – 1614,86
C=O	carbonila α,β -insaturada	1662,07
NO_2	Nitro	1352,56 – 1517,30

A estabilidade conformacional do análogo de chalcona (23) cujas conformações foram obtidas a partir da modelagem da desordem estática foi investigada teoricamente utilizando *Density Functional Theory* (DFT). A partir das duas conformações obtidas cristalograficamente (Figuras 58 e 59), foram realizados cálculos de *single point* para se determinar a diferença de energia entre as duas conformações. Para este cálculo foi utilizado o conjunto de bases 6-31G++ e o operador de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP), utilizando o programa Gaussian 03 (FRISCH *et al.*, 2003). Essa base de cálculos é adequada para moléculas pequenas que contém átomos leves (C, H, O) e foi escolhida de acordo com trabalhos que vem sendo reportados a respeito de estudos

teóricos de análogos de chalconas. A conformação 1 é 9,15 kcal/mol mais estável que a conformação 2. Essa diferença de energia potencial corrobora com as diferentes conformações encontradas durante o refinamento da desordem. A molécula então possui duas conformações energeticamente similares e bem definidas conforme apresentadas nas Figuras 55 e 56.

A difração de raios X pelo método pó também foi utilizada nesta caracterização utilizando um difratômetro automático SHIMADZU XRD-6000 do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. Foi utilizada a radiação CuK_α de um tubo com tensão de 40,0 kV e corrente de 30,0 mA. A varredura foi efetuada para intervalos de 2θ entre 10° e 60° , com passo de $0,02^\circ$ e tempo de coleta de 3 segundo. Este é um método importante porque é capaz de fornecer informações qualitativas e quantitativas sobre compostos presentes em uma amostra sólida cristalina. Esta habilidade do método está baseada no fato de que o difratograma com o padrão de difração de raios X é único para cada substância cristalina. Na Figura 63 são apresentados os dados do difratograma obtido experimentalmente pela difração de raios X pelo método pó, sobrepostos aos dados obtidos da simulação a partir dos dados da estrutura refinada de monocristal utilizando o programa Mercury (MACRAE *et al.*, 2006). Nota-se a correlação entre os dois espectros, com as devidas considerações sobre as intensidades de cada pico.

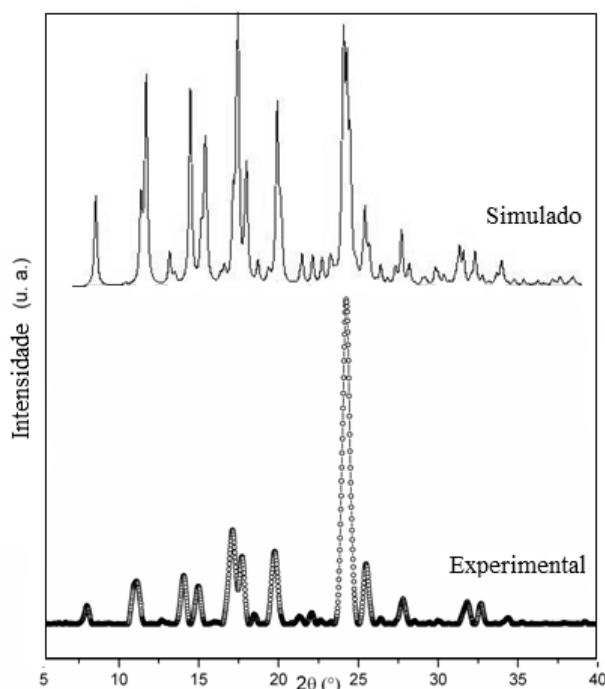


Figura 63 - Comparação do difratograma de raios X de pó para cristais do composto 23, com o padrão simulado a partir dos dados de difração de monocristal da estrutura a 298 K.

O composto 23 foi analisado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN^1H) em um equipamento espectrômetro Bruker AVANCE III de 500,13 (MHz) localizado no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG). O experimento foi realizado a uma temperatura de 298K utilizando $CDCl_3$ como solvente, e TMS como padrão de referência para o desvio químico. Foi utilizado um tempo de relaxamento de 1,000 segundo com pulso de 90° e um tempo de aquisição de nova frequência de 3,277 segundos. Na Figura 64 está apresentado o espectro de RMN^1H obtidos com na análise do composto 23, cujas informações detalhadas se encontram na Tabela 18.

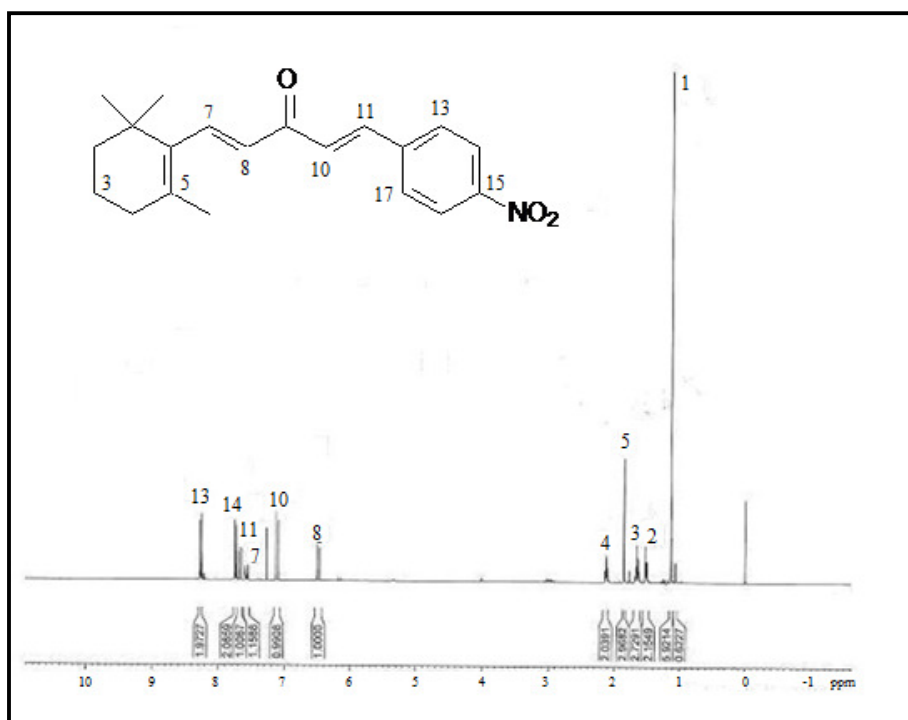


Figura 64 - Espectro de RMN^1H do produto sintetizado e correlação dos picos com a estrutura 23.

Tabela 18 – Dados de RMN^1H [500 MHz, $CDCl_3$] para o composto 23

δ_H (ppm)	Multiplicidade J(Hz)	H	δ_H (ppm)	Multiplicidade J(Hz)	H
1.13	6H, s	Me1	7.11	1H, d, 15.9	10
1.51	2H, m	2	7.57	1H, d, 16.1	7
1.65	2H, m	3	7.67	1H, d, 15.9	11
1.85	3H, s	Me5	7.73	2H, d, 8.8	14 e 16
2.12	2H, dd, 5.8 e 6.4	4	8.26	2H, d, 8.8	13 e 17
6.48	1H, d, 16.1	8			

Me: Átomos de Hidrogênio ligados a grupamento metílico.

No espectro de ^1H NMR do composto 23 foram identificados 11 sinais distintos, o que corresponde a 11 grupos de prótons quimicamente equivalentes. Por meio do fenômeno conhecido por anisotropia diamagnética, podem-se associar os sinais de altas frequências observados no espectro com os prótons ligados ao anel aromático. E como estes prótons apresentam-se próximos ao grupo nitro (retirante de elétrons), ficam mais desblindados, apresentando-se em frequências mais altas ainda. Desta forma, os sinais mais a direita no espectro de $RMN\ ^1H$ do composto sintetizado (Figura 64) podem ser relacionados aos prótons mais blindados, como os prótons do anel não aromático. Como o número de prótons ligados aos carbonos adjacentes determina a multiplicidade de um sinal, um sinal singlete deve ser um próton ligado a um carbono que não possui prótons em seus carbonos adjacentes.

Logo, os sinais de deslocamento químico 1,13 e 1,85 ppm por serem singletos não devem possuir prótons em seus carbonos imediatamente adjacentes. E o sinal a 1,13 ppm por possuir uma alta intensidade, pode ser relacionado com o grupo de prótons quimicamente equivalentes das duas metilas pertencentes ao anel retinóide do análogo de chalcona esperado. Já o sinal a 1,85 ppm pode ser relacionado aos prótons da outra metila pertencente deste mesmo anel. Os sinais de prótons que desdobram o sinal um do outro possuem a mesma constante de acoplamento, auxiliando na identificação de prótons em carbonos adjacentes. Os dois dubletes em 7,73 e 8,26 ppm com dois hidrogênios cada sinal e constante de acoplamento de 8,8 Hz são típicos de anel aromático *p*-substituído (H_{13} , H_{14} , H_{16} e H_{17}). Dois sistemas olefínicos em configuração *trans* foram caracterizados pelos dubletes em 6,48 ppm ($J = 16,1$ Hz, H_8); 7,57 ppm ($J = 16,1$ Hz, H_7); 7,11 ($J = 15,9$ Hz, H_{10}), e 7,67 ($J = 15,9$ Hz, H_{11}). Estes dados associados com os sinais complexos em 1,51 ppm (ddd, $J = 2,8; 3,2; 6,1$ Hz, H_2); 1,65 (dddd, $J = 2,8; 3,2; 6,1; 6,4$ Hz, H_2), e 2,12 ppm (dd, $J = 5,8; 6,4$ Hz, H_4) e tres grupos metilas em 1,13 ppm (6H) e 1,85 (3H), referem-se ao anel de seis membros insaturado e trimetilado, comprovando a existência de uma unidade característica das chalconas e uma unidade característica dos compostos retinóides, tal como a esperada para a estrutura proposta. O espectro de $RMN\ ^1H$ obtido na análise do composto 23 está apresentado na Figura 65, e as informações detalhadas estão na Tabela 19.

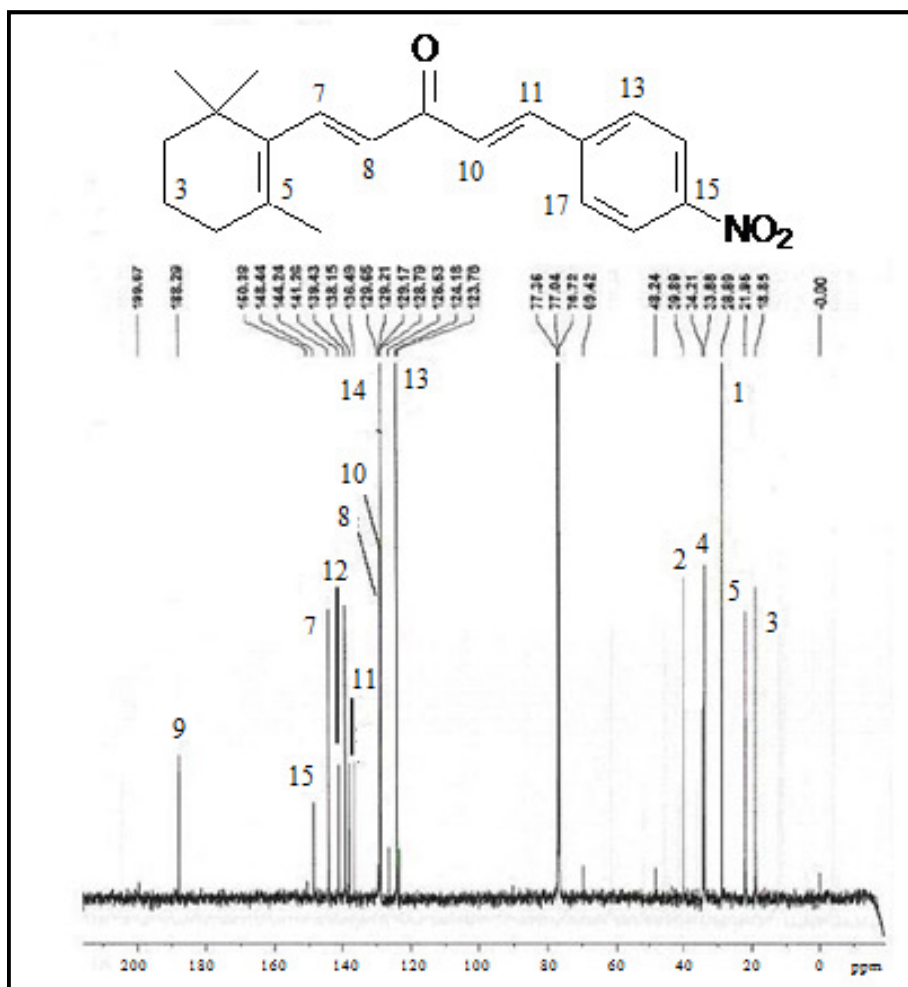


Figura 65 - Espectro de $RMN^{13}C$ do produto sintetizado e correlação dos picos com a estrutura 23.

No espectro de $RMN^{13}C$ do composto 23 foram observados 17 sinais distintos, sendo que dois destes sinais correspondem à CH_3 , 3 sinais estão associados com os grupos CH_2 , 6 sinais aos CH , 5 sinais a carbono quaternário e 1 sinal ao carbono do grupo carbonila com duas duplas conjugadas. Os sinais observados para CH_3 são sinais intensos e bem separados em relação aos sinais de C quaternário. Carbonos em ambientes de alta densidade eletrônica produzem sinais em baixas frequências, como os sinais correspondentes às metilas, que podem ser observadas a 21,9 e 28,9 ppm. Carbonos próximos a grupos retirantes de elétrons, como o grupamento nitro, produzem sinais em altas frequências, sendo o C quaternário ligado ao NO_2 observado a 148,5 ppm. A região de 128,9 ppm ^{13}C corresponde a carbonos de anel benzênico, o qual quando possui substituintes pode variar até cerca de 35 ppm para campo mais alto ou mais baixo (SILVERSTEIN *et al.*, 1994). Na região do espectro de 124,3 a 148,5 ppm são observados os sinais de carbonos pertencentes a anel aromático e Csp^2 . Os sinais

correspondentes a átomos de carbono aromáticos substituídos podem ser distinguidos dos demais átomos de carbono aromáticos pela diminuição da altura do pico, como os sinais observados a 148,5 e 141,2 ppm. O sinal observado para o carbono da carbonila encontra-se a 188,2 ppm, sendo um sinal de baixa intensidade, e por estar conjugado com duas duplas, encontra-se num valor abaixo do esperado teoricamente para este grupamento. Na Tabela 19 encontra-se um resumo das características dos 17 sinais observados no espectro.

Tabela 19 – Dados de $RMN^{13}C$ [125 MHz, $CDCl_3$ do composto 23]

δ_c (ppm)	Carbono	δ_c (ppm)	Carbono	δ_c (ppm)	Carbono
18.8	C3	124.3	C ₁₃ ,C ₁₇	139.7	C ₁₁
21.9	Me5	128.9	C ₁₄ ,C ₁₆	141.2	C ₁₂
28.9	Me1	129.3	C ₈	144.5	C ₇
33.9	C4	129.4	C ₁₀	148.5	C ₁₅
34.1	C1	136.5	C ₆	188.2	C ₉
40.0	C2	138.0	C ₅		

Me: Átomos de Hidrogênio ligados a grupamento metílico.

Dessa forma, todos estes métodos adicionais utilizados corroboram com a estrutura proposta do análogo de chalcona do tipo retinóide, *(1E, 4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2, 6, 6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona*.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A cristalografia por difração de raios X apresenta-se como uma ferramenta de alta aplicabilidade no trabalho de caracterização de compostos cristalinos, permitindo o entendimento da relação entre a estrutura e as propriedades físico-químicas dos compostos. Através dessa metodologia podem-se determinar as posições relativas de todos os átomos que constituem a molécula (estrutura molecular) e a posição relativa de todas as moléculas que constituem a cela unitária e o cristal (estrutura cristalina). Pode-se, portanto, estabelecer os ângulos e as distâncias interatômicas da estrutura cristalina, bem como as interações intermoleculares (Van der Waals, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio, entre outras interações não-covalentes). Em casos complexos, como estruturas com desordem, pseudo-simetria ou geminação, o conhecimento cristalográfico, aliado a habilidade e experiência de refinamento, são de vital importância para obter estruturas cristalinas de alta qualidade.

Neste trabalho foram propostas as sínteses de três compostos orgânicos até então inéditos do banco de dados do *CSD*, objetivando conhecer os fundamentos da cristalografia e suas principais etapas de forma aplicada. Os dados obtidos por meio de difração de raios X permitiram a determinação da estrutura molecular e cristalina de cada um dos compostos estudados. Quanto aos contatos intermoleculares enfatiza-se a presença de interações de hidrogênio fortes *O-H...O* e fracas *C-H...O* e *C-H... π* que contribuem para a estabilidade das estruturas cristalinas elucidadas. Além disso, as informações cristalográficas mostraram a existência de interações π - π , um importante contato hidrofóbico que contribui para manter o arranjo supramolecular dos dímeros encontrados nas aril-sulfonamidas 4 e 6. Especificamente para estes compostos 4 e 6 estudados, a substituição de dois hidrogênios pelos átomos de cloro não foi capaz de alterar fortemente a conformação e a arquitetura intramoleculares dos dois compostos de aril-sulfonamidas. As interações halogênio- π em 6 desempenham um papel discreto em sua conformação que pouco difere da conformação do composto 4. Isso revela que as informações estruturais para montar tais compostos em sua fase de cristal estão na estrutura molecular do (fenil) benzenosulfonamida.

Para do composto *(1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona* (23) foi encontrada uma desordem posicional estática que foi modelada sendo obtidas duas conformações bem definidas e energeticamente similares para este composto, que foram depositadas no banco de dados *CSD* com o número

818053. Durante o estudo de cada estrutura, deparou-se com várias situações estruturais cuja solução dos problemas envolvia tomada de decisões, tentativas e erros, contribuindo para o maior aprendizado da metodologia. Espera-se agora investigar teoricamente de maneira aprofundada a desordem cristalográfica aqui modelada, e encerrar com a publicação de *papers* referentes a este trabalho. Este trabalho contribuiu para o melhor entendimento dos aspectos estruturais no estado sólido dos compostos e os trabalhos citados e suas particularidades constituem uma amostragem relativamente ampla de diversos problemas cristalográficos, caracterizando a ênfase no aspecto estrutural que esta dissertação visa dar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTON H. E.; “*Influência de chalconas análogas, xantonas e monossacarídeos na glicemia em modelo experimental animal*”. Dissertação de Mestrado em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
- ALTOMARE A. A.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; “*SIR92 - A program for crystal structure solution*”. J. Appl. Cryst., 1993, v. 26, p. 343-350.
- ANTO, R.J.; SUKUMARAN, K.; KUTTAN, G.; RAO, M. N. A. “*Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds*”. Cancer Lett., 1995, v. 97, p. 33-37.
- BATTLE, G. M.; FERRENCE, G. M.; ALLEN, F. H. “*Applications of the Cambridge Structural Database in chemical education*”. J. of Appl. Cryst., 2010, v. 43, p. 1208-1223.
- BETTERIDGE, P. W.; CARRUTHERS, J. R.; COOPER, R. I.; PROUT, K.; WATKIN, D. J.; “*CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis*”. J. Appl. Cryst., 2003, v. 36, p. 1487.
- BLESSING, R. H.; “*An empirical correction for absorption anisotropy*”. Acta Cryst., 1995, A51, p. 33-38.
- BLUNDELL, T. L.; JOHNSON; “*Protein Crystallography*”. USA: Academic Press, 1976.
- BRANDL, M.; WEISS, M. S.; JABS, A.; SÜHNEL, J.; HIGENFELD, R.; “*C-H... π in proteins*”. J. Mol Biol., 2001, 307, p. 357.
- BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; KESSLER, M.; LUO, J. MOTHERWELL, W. D. S.; PURKIS, L. H.; SMITH, B. R.; TAYLOR, R.; COOPER, R. I.; HARRIS, S. E.; ORPEN, A. G. “*Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information*”. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2004, 44, p. 2133-2144.
- BRUKER; “*APEX2 (version 2.1-4)*”. Madison, Wiscosin, USA: Bruker AXS Inc, 2007.
- BRUKER; “*SAINT (version 7.34A)*”. Madison, Wiscosin, USA: Bruker AXS Inc, 2007.
- BUERGER, M. J.; “*Elementary Crystallography*”. New York: John Wiley e Sons, 1954.
- BÜRGI, H. B.; “*Motion and Disorder in Crystal Structure Analysis: Measuring and Distinguishing Them*”. Annual Reviews of Physics Chemistry, 2000, v. 51, p. 275-296.
- CABRERA, M.; SIMOENS, M.; FALCHI, G.; LAVAGGI, M. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E.; VIDAL, A.; AZQUETA, A.; MONGE, A.; CERÁIN, A. L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTOA, H.; GONZÁLEZ, M.; “*Synthetic Chalcones, Flavanones, and Flavones as Antitumoral Agents: Biological Evaluation and Structure Activity Relationships*”. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, v. 15, p. 3356–3367.
- CHATTERJEE, S. K.; “*Crystallography and the World of Symmetry*”. Berlin: Springer, 2008.
- CLEGG, W.; “*Crystal Structure Analysis: Principle and Practices*”. New York: IUCr - Oxford University Press, 2^a ed., 2009.

- CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S.; “*Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen-Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavonones of Pharmaceutical Interest*”. *Journal of Catalysis*, 1995, v. 151, p. 60-66.
- CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S.; VELTY, A.; “*Activated hydrotalcites catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. Journal of Catalysis*”. 2004, v. 221, p. 474-482.
- COSTA, S. L. “*Bases moleculares e efeitos de retinóides em células tumorais*”. *Journal of Medical and Biological Sciences*, 2004, v. 3, p. 224-242.
- CULLITY, B. D.; “*Elements of X-ray Diffraction*”. USA: Addison-Wesley Publishing Company Inc, 1956.
- CULLITY, B. D.; “*Elements of Proteins X-ray Crystallography*”. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Company Inc, 1978.
- CUNHA, S.; “*Método simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X*”. *Química Nova*, 2008, n. 4, v. 31, p. 906-909.
- DAUTER, Z.; “*Data-collection strategies*”. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 1999, n. 10, v. 55., p. 1703-1717.
- DESIRAJU, G. R.; “*The C-H...O hydrogen bond in crystals: what is it?*”. *Acc. Chemical Res.*, 1991, v. 24, p. 290.
- DHAR, D. N.; “*The chemistry of chalcones and related compounds*”. New York: Wiley - Interscience, 1981.
- DOMÍNGUEZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DOMÍNGUEZ, N. G.; GUT, J.; ROSENTHAL, P.; “*Synthesis and anti-malarial activity of sulfonamide chalcone derivatives*”. *II Farmaco*, 2005, v. 60, p. 307-311.
- DREBUSHCHAK, T. N.; CHUKANOV, N. V.; BOLDYREVA, E. V.; “*A new -polymorph of chlor-prop-amide: 4-chloro-N-(propyl-amino-carbon-yl) benzene-sulfonamide*”. *Acta Cryst. C*, 2007, v. 63, p. 355-357
- DRENTH, J.; “*Principles of Proteins X-Ray Crystallography*”. New York: Springer Verlag, 1994.
- FARRUGIA, L. J.; “*ORTEP-3 for Windows - A version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI)*”. *J. Appl. Cryst.*, 1997, v. 30, p. 565.
- FARRUGIA, L. J.; “*WinGX - suite for small molecule single crystal crystallography*”. *J. Appl. Cryst.*, 1999, v. 32, p. 837-838.
- FRISCH, M. J.; “*Gaussian 03*”. Pittsburgh: Gaussian, Inc., 2003.
- GIACOVAZZO, C.; “*A new scheme for seminvariant tables in all space groups*”. *Acta Cryst. A*, 1974, v. 30, p. 390-395.
- GIACOVAZZO, C.; “*Direct Methods in Crystallography*”. London: Academic Press, 1980.

- GIACOVAZZO, C. "*Direct Methods*" in International Tables for Crystallography vol. B, Ed. SHMUELI, U. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001.
- GIACOVAZZO, C; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M.; "*Fundamentals of Crystallography*". ed. Giacobozzo, Oxford: IUCR - Oxford University Press, 2^a ed., 2002.
- GILLI, G.; GILLI, P.; "*The Nature of Hydrogen Bond*". New York: IUCR - Oxford University Press, 1^a ed., 2009.
- GLUSKER, J. P.; LEWIS, M.; ROSSI, M.; "*Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists*". Oxford: VCH, 2^a ed., 1994.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; "*Modelagem Molecular de Fármacos*". Revista Processos Químicos, 2008, v. 4, p. 24-36.
- HAGAN, A.; BODOKI, A.; OPREAN, L.; ALZUET, G.; LIU-GONZÁLEZ, M.; BORRÁS, J.; "*Synthesis, crystallographic and spectroscopy characterization and magnetic properties of dimer and monomer ternary copper (II) complexes with sulfonamide derivatives and 1,10-phenanthroline. Nuclease activity by the oxidative mechanism*". Polyhedron, 2010, v. 29, p. 1305-1313.
- HAHN, T.; "*International tables for crystallography: space group symmetry*". USA: Springer, 5^a ed., v. A, 2005.
- HAMMOND, C.; "*The Basics of Crystallography and Diffraction*". Oxford: IUCr - Oxford University Press, 3^a ed., 2009.
- HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A.; "*Advances in flavonoid research since 1992*". Phytochemistry, 2000, v. 55, p. 481-504.
- HAUPTMAN, H. A.; KARLE, J.; "*Structure invariants and seminvariants for noncentrosymmetric space groups*". Acta Cryst., 1956, v. 9, p. 45-55.
- HAUPTMAN, H. A.; KARLE, J.; "*Seminvariants for centrosymmetric space groups with conventional centered cells*". Acta Cryst., 1959, v. 12, p. 93-97.
- HAUPTMAN, H. A.; "*Direct Methods and Anomalous Dispersion*". Nobel lecture in Chemistry, Buffalo: 1985, p. 186-210.
- HAUPTMAN, H. A.; "*The phase problem of X-ray crystallography*". Reports in Physics, 1991, p. 1427-1454.
- HOOFT, W. R. R.; "*COLLECT*". Delft: Nonius, BV, 1998.
- HUNTER, C. A.; SANDERS, J. K. M.; "*The nature of π - π interactions*". Journal of American Chemical Society, 1990, n. 14, v. 112, p. 5525-5534.
- JENSEN, W. P.; PALENIK, G. J.; SUH, I. H.; "*The history of molecular structure determination viewed through the nobel prizes*". J. Chem. Edu., 2003, v. 80, p. 753.
- KARLE, J.; HAUPTMAN, H.; "*The phase and magnitudes of structure factors*". Acta Crystallographica, 1950, v. 3, p. 181-187.

- KASIMOGULLARI, R.; BULBUL, M.; ARSLAN, B. S.; GOKÇE, B.; “*Syntheses, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide*”. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, p. 1-5.
- LARSEN, M.; “*Conformationally restricted anti-plasmodial chalcones*”. Bioorganic & Medicinal Chemical Letters, 2005, v. 15, p. 4858-4861.
- LI, Q.; LI, W.; CHENG, J.; GONG, B.; SUN, J.; “*Effect of methyl group on the cooperativity between cation- π interaction and NH...O hydrogen bonding*”. Journal of Molecular Structure, 2008, v. 867, p. 107-110.
- LIU, M.; WILAIRAT, P.; CROFT, S. L.; TAN, A. L. C.; GOA, M. L.; “*Structure Activity Relationships of Antileishmanial and Antimalarial Chalcones*”. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, v. 11, p. 2729-2738.
- LÓPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; DOMINGUEZ, J. N.; ZACCHINO, S. A.; LOBO, G.; CHARRIS-CHARRIS, J.; CORTÉS, J. C. G.; RIBAS, J. C.; DEVIA, C.; RODRIGUEZ, A. M.; ENRIZ, R. D. “*In Vitro Antifungal Evaluation and Structure Activity Relationships of a New Series of Chalcone Derivatives and Synthetic Analogues, with Inhibitory Properties Against Polymers of the Fungal Cell Wall*”. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001, v. 9, p. 1999–2013.
- MACRAE C. F.; EDGINGTON, P. R.; MC CABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; VAN DE STREEK, J.; “*Mercury: visualization and analysis of crystal structures*”. Journal of Applied Crystallography, 2006, n. 3, v. 39, p. 453-457.
- MANFRIN, C. G. “*Síntese de análogo de chalcona (1e, 4e)-1-(4-nitrofenil)-5-(2, 6, 6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona do tipo retinóide com possível aplicação anti-malarial*”. Trabalho de Conclusão de Curso, Anápolis, GO, 2008.
- MARTINS, F. T.; BOCELLI, M. D.; BONFILIO, R.; ARAÚJO, M. B.; LIMA, P. S. V.; NEVES, P. P.; VELOSO, M. P.; DORIGUETTO, A. C.; ELLENA, J.; “*Crystal engineering of an anti-HIV drug based on the recognition of assembling molecular frameworks*”. Cryst. Growth Des. 2009, v.9, p. 3235-3244.
- MÜLLER, P.; IRMER, R. H.; SPEK, A. L.; SCHNEIDER, T. R.; SAWAYA, M. R.; “*Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*” New York: IUCr - Oxford University Press, 2006.
- MÜLLER, P.; “*Practical suggestions for better crystal structures*”. Crystallography Reviews, 2009, v. 15, p. 57-83.
- NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; ELLENA, J.; CUNHA, S.; “*Caracterização de Fármacos Polimórficos*”. Revista Estudos, 2005, v. 32, p. 2021-2046.
- NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J. C.; MASCARENHAS, Y. P.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; “*Análise da difração dos raios X*”. Revista Processos Químicos, 2007, v. 1, p. 35-45.

NODA-PÉREZ C.; HENRIQUES, C. A.; MONTEIRO, J. L. F.; ANTUNES, O. A. C.; “*Effect of acetone/citral molar ratio and reaction conditions in the aldol condensation of citral with acetone catalyzed by a Mg, Al - mixed oxide*”. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2005, v. 223, p. 83-90.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W.; “*Processing of X-ray diffraction data collection in oscillation mode*” in Methods in Enzimologia: Macromolecular Cryst., Part A. Ed. CARTER JR, C. W.; Sweet, R. M.; New York: Academic Press, 1997, v. 276, p. 307-326.

ÖZBEK, N.; KARTICIOGLU, H.; KARACAN, N.; BAYKAL, T; “*Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide*”. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, v. 15, p. 5105-5109.

OZDEMIR, U. O.; GUVENÇ, P.; SAHIN, E.; HAMURCU, F.; “*Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel (II), cobalt (II) complexes*”. Inorganica Chimica Acta, 2009, v. 362, p. 2613-2618.

REMKO, M.; KOZISEK, J.; SEMANOVÁ, J.; GREGÁN, F.; “*Synthesis, crystal and molecular structure of two biologically active aromatic sulfonamides and their hydrochloride salts*”. Journal of Molecular Structure, 2010, v. 973, p. 18-26.

ROUSH, W. R.; GWALTNEY, S. L.; CHENG, J.; SCHEIDT, K. A.; MCKERROW, J. H.; HANSELL, E. “*Vinyl sulfonate esters and vinyl sulfonamides: Potent, irreversible inhibitors of cysteine proteases*”. Journal American Chemical Society, 1998, v. 120, p. 10994-10995.

ROUSH, W. R.; CHENG, J.; KNAPP-REED, B.; ALVAREZ-HERNANDEZ, A.; MCKERROW, J. H.; HANSELL, E.; ENGEL, J. C. “*Potent second generation vinyl sulfonamide inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain*”. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2001, v. 11, p. 2759-2765.

SCHWARZENBACH, D. “*Crystallography*”. Chichester: J. Wiley e Sons, 1996.

SEO, W. D.; RYU, Y. B.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, C. W.; RYU, H. W.; JANG, K. C.; PARK, K. H.; “*Evaluation of anti-pigmentary effect of synthetic sulfonylamino chalcone*”. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, v. 45, p. 2010-2017.

SHELDRICK, G. M.; “*SHELXS-97 Program for the solution of crystal structures*”. Germany: University of Gottingen, 1990.

SHELDRICK, G.M. “*The SHELX-97 Tutorial*”. 1997.

SHELDRICK, G. M.; “*A short history of SHELX*”. Acta Crystallographica Section A, 2008, v. 64, p. 112-122.

SHMUELI, U.; “*Theories and Techniques of Crystal Structure Determination*”. New York: Oxford University Press - IUCr, 2007.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; “*Spectrometric identification of organic compounds*”. New York: John Wiley & Sons Inc, 7^a ed., 2005.

SIMÕES, C. M. O.; “*Farmacognosia: da planta ao medicamento*”: Ed. UFSC, 3^a ed., 2001.

- SOLOMONS, T. W. G.; *“Organic Chemistry”*. New York: John Wiley, 8^a ed., 2003.
- SPEK, A. L.; *“PLATON/PLUTON”*. Acta Cryst. A, 1990, v. 46.
- STAN, C. H.; Acta Crystallogr Section B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem., 1972, v. 28, p. 2936.
- STEED, J. W.; ATWOOD, J. L.; *“Encyclopedia of Supramolecular Chemistry”*. New York: Wiley, 2000.
- STEED, J. W.; ATWOOD, L. J.; *“Supramolecular Chemistry”*. Weinheim: Wiley-VHC, 2009.
- STOUT, G. H.; JENSEN, L. H.; *“X-Ray Structure Determination”*. New York: Wiley-Interscience, 2^a ed., 1989.
- USÓN, I.; SHELDRIK, G. M.; *“Advances in direct methods for protein crystallography”*. Biophysical Methods, 1999, v. 9, p. 643-648.
- VALLA, A.; VALLA, B.; CARTIER, D.; GUILLOU, R.; LABIA, R.; FLORENT, L.; CHARNEAU, S.; SCHREVEL, J.; PORTIER, P.; *“New syntheses and potential antimalarial activities of new retinoid-like chalcones”*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2006, v. 41, p. 142-146.
- WILSON, A. J. C.; *“The probability distribution of X-ray intensities”*. Acta Cryst., 1949, v. 2, p. 318-321.
- WOLFF, M. E.; *“Medicinal Chemistry and Drug Discovery”*, Laguna Beach: Wiley, 5^o ed., v. 2, 1996.
- ZHOU, J.; GENG, J.; WU, J. H.; *“Syntheses and potential anti-prostate cancer activities of ionone-based chalcones”*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, v. 19, p. 1183-1186.
- ZHOU, J.; GENG, J.; WU, J. H.; *“Synthesis and in vitro characterization of ionone-based chalcones as novel antiandrogens effective against multiple clinically relevant androgen receptor mutants”*. Invest New Drugs, 2010, v. 28, p. 291-298.

ANEXO I. Arquivo CIF dos compostos aril sulfonamidas

```
##\#CIF_1.1

# CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE
# Created on 2011-03-10 at 22:35:15
# Using CIFtbx version 2.6.2 16 Jun 1998

# Dictionary name : cif_core.dic
# Dictionary vers : 2.3
# Request file   : c:\wingx\files\acta.reqdat
# CIF files read : new dreduc sortav struct

#----- SECTION 1. GLOBAL INFORMATION -----#

data_molecule_I
_vrf_PUBL024_GLOBAL
;
PROBLEM: The number of authors is greater than 5.

RESPONSE:

There are six authors on this paper; WBF, AQA, FTM, CNP, CL, and HBN.
That all have made significant scientific contributions to the work
reported,
and that all share responsibility and accountability for the results.
The contributions of each of these authors was as
described below and all seven played significant roles as follows:

Synthesis, purification and preparation of crystals.      AQA, CNP
Collection of the full data sets used in the analysis
and preliminary solutions of the structures.              CL, FTM, WBF
Refinements and preparation of first CIFs                 WBF, HBN
Preparation of Draft 1 of Comment text.                   WBF, AQA, CNP
Preparation of Figures.                                   WBF, FTM
Improvements of the draft of submission.                  HBN, FTM, CL
Final Checks against the IUCr check routines.            WBF, HBN
Submission and dealing with referees and proofs.          HBN
;

#----- AUDIT DETAILS -----#

_audit_creation_date      2011-03-10
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_audit_conform_dict_name  cif_core.dic
_audit_conform_dict_version 2.4
_audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic
_audit_update_record      ?

# SUBMISSION DETAILS

_publ_contact_author_name      'Hamilton B. Napolitano'
_publ_contact_author_address
;
Science and Technology Center
State University of Goi\as
An\apolis, GO 75132-903
Brazil
;
_publ_contact_author_email     hamilton@ueg.br
_publ_contact_author_fax       '55(62)33281156'
_publ_contact_author_phone     '55(62)33281156'

_publ_requested_journal        'Acta Cryst C'
_publ_contact_letter
;
```

Date of checkcif: March 10rd,2011
Date of Submission:

We have the pleasure to send the manuscript "Discrete role of chlorine substitutions in the conformation and supramolecular architecture of arylsulfonamides" in order to be submitted to Acta Crystallographica Section C as a regular structural paper. I certify that all authors have seen and approved of this submission.

The CIF has passed the Chester CHECKCIF routines and all possible Alerts have been responded to. The CIF also gives a satisfactory PRINTCIF file.

When you reply by e-mail with your reference number I will return the Copyright Transfer Form.

The Structure Factor Listing (in CIF format) and any artwork (Schemes, Figures) as HPGL, PostScript, TIFF or encapsulated PostScript files will be transferred to Chester by ftp as instructed in Notes for Authors 1.9.

Yours sincerely
Hamilton B. Napolitano

;
_publ_requested_category FO

#----- TITLE AND AUTHOR LIST-----#

_publ_section_title
;
Discrete role of chlorine substitutions in the conformation and supramolecular architecture of arylsulfonamides

;
_publ_section_title_footnote
; ?
;

loop_
_publ_author_name
_publ_author_address

'Fernandes, William B.'
;
Science and Technology Center,
State University of Goi\'as
An\'apolis, GO 75132-903
Brazil

;
'Arag\~ao, Angelo Q.'
;
Science and Technology Center,
State University of Goi\'as
An\'apolis, GO 75132-903
Brazil

;
'Martins, Felipe T.'
;
Institute of Chemistry,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil

;
'Noda-Perez, Caridad'
;
Institute of Chemistry,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil

; 'Lariucci, Carlito'
;
Institute of Physics,
Federal University of Goi\`as
Goi\`ania, GO 74001-970
Brazil

; 'Napolitano, Hamilton B.'
;
Science and Technology Center,
State University of Goi\`as
An\`apolis, GO 75132-903
Brazil

_publ_section_synopsis

; Two arylsulfonamide derivatives, differing for two chlorine
substitutions at one of their two phenyl rings,
were characterized and a discrete role of chlorine substitutions
in the conformation and supramolecular architecture was established.

_publ_section_abstract

; Two arylsulfonamide derivatives, differing on two chlorine
substitutions at one of their two phenyl rings,
were synthesized and characterized
in order to establish structural relationships and the chlorine
role in the conformation and crystal assembly.
The arylsulfonamides C₁₄H₁₃O₃NS (I) and C₁₄H₁₁O₃NSCl₂ (II) are characterized by forming inversion-related dimmers.
These dimmers are similarly packed in both structures
despite the chlorine substitutions.
The substitution of two hydrogens at the positions 2
and 5 of one phenyl ring by chlorine
atoms was not able to alter strongly
the conformation and the intermolecular architecture of two
sulfonamide analogues. It reveals that the structural information
to assemble such compounds in their crystal phases is in the
(phenyl)benzenesulfonamide molecular framework.

_publ_section_comment

; Compounds containing a sulfonamide group SO₂NH are known to be powerful
inhibitors against carbonic anhydrases. They are among the most widely used
antibacterial agents in the world, mainly due to their low cost, low toxicity
and excellent activity against common bacterial diseases (Ozbek *et al*.,
2007). The sulfonamide group occurs in many biologically active compounds,
including antimicrobial , antithyroid , antitumor and antimalarial drugs
(Ozdemir *et al*., 2009; Seo *et al*., 2010; Dominguez, 2005;
Connor, 1998; Hanson, 1999). In addition, several substituted aromatic and
heterocyclic sulfonamides have been synthesized and evaluated for their
potential therapeutic uses as antiglaucoma agents (Remko *et al*., 2010).

In this study, two arylsulfonamide derivatives differing on two chlorine
substitutions at one of their two phenyl rings were synthesized and
characterized by X-ray diffraction technique, in order to establish structural
relationships and the chlorine role in the conformation and crystal assembly.
Based on such knowledge, pharmacological profiles of these compounds could be
further rationalized.

Even though there are significant molecular differences between the two
determined compounds here, sulfonamides (I) and (II) are similar in terms

of intra-molecular geometry (Fig. 1). A superimposition of their molecular backbones shows the conformational similarity between the two compounds (Fig. 2), except for a slight rotation on the sulfamyl bridge bond axis (see the discussion below). An interesting observation comes up from this structural equivalence: chlorine atoms bonded to carbons C2 and C5 of ring A do not alter roughly the intramolecular structure (II) when compared to (I) which has not substituent at ring A. As a practice in analyzing the intramolecular features of small molecules determined by the X-ray diffraction technique, the geometric parameters of sulfonamides (I) and (II) were submitted to a Mogul check (Bruno *et al.*, 2004). All geometrical values agree with those of other reported sulfonamide structures (e.g. Perlovich *et al.*, 2011; Martins *et al.*, 2009; Drebushchak *et al.*, 2007; Drebushchak *et al.*, 2006). The angle between the two aromatic rings being near 90° is a remarkable intramolecular feature observed about other related bioactive sulfonamides that were found in both structures (I) and (II). The planes through phenyl A and B form an angle of 88.27(8)° in (I) and 75.72(8)° in (II). These similar angle values suggested that this fact is related to hindrance effects involving the two rings A and B, although the assignment of structural features as a result of only intermolecular forces is a very difficult exercise.

Indeed, not only the molecular structures but also the supramolecular assemblies of sulfonamides (I) and (II) are resembled. In agreement with similar packing schemes, both compounds have crystallized in the space group $P2_1/c$ with comparable cell dimensions ((I) $a = 13.0007(5)$ Å, $b = 8.3615(4)$ Å, $c = 12.5179(6)$ Å and $\beta = 98.118(3)^\circ$; (II) $a = 13.3622(2)$ Å, $b = 8.1542(2)$ Å, $c = 15.6845(3)$ Å and $\beta = 120.184(1)^\circ$).

In both sulfonamides structures, infinity one-dimensional chains are formed along the [010] direction by translation symmetry-related molecules (Fig. 3). In this way, each chain is composed by only one enantiomorph. In (I), these chains are kept in contact through the classical $N1-H1...O3^i$ [symmetry code: (i) $x, y + 1, z$] hydrogen bond and the non-classical $C9-H9...O1^{ii}$ [symmetry code: (ii) $x, y - 1, z$] one, while the bifurcated $N1-H1...O3^i$ and $C12-H12...O3^i$ hydrogen bond interactions connect such ribbons in (II). Geometrical parameters of these hydrogen bond interactions are shown in Tables 1 and 2. Each chain made up of one enantiomorph is stacked parallel to the direction [100] on the top of a neighboring ribbon composed only by either the same enantiomorph (in the case of the structure of sulfonamide (II)) or the other one (in the case of the structure of sulfonamide (I)), bringing in a two-dimensional network. In both cases, these [100]-stacked chains grow in opposite directions parallel to the b axis.

The hydrogen bond patterns, that assemble the one-dimensional chains, differ between (I) and (II), as it was aforementioned. This can be viewed as a result of displacing molecules of (II) onto the (100) plane when compared to (I) (Fig. 4). Such displacement is related to the formation of a halogen- π interaction between the 2_1 -screw axis symmetry-related molecules of (II). The occurrence of this intermolecular contact is supported on the basis of the considerably short distance between C12 and the centroid of ring A ($Cg(A)$) (3.528 (7) Å). It is string to state that this halogen- π interaction $C12...Cg(A)^{iii}$ [symmetry code: (iii) $-x + 1, y - 1/2, -z - 1/2$], and the halogen-halogen ones $Cl1...Cl2^{iv}$ [symmetry code: (iv) $x, -y + 1.5, z + 1/2$] and $Cl1...Cl1^v$ [symmetry code: (v) $-x + 1, -y + 2, -z$], all three interactions occurring only in (II), are the main differences between the crystal structures of the two sulfonamides.

Besides the three-dimensional connection of the [100]-stacked [010]-chains along the c axis, these halogen- π and halogen-halogen interactions, together with the dipole-dipole $O2...C13^{vi}$ [symmetry code: (vi) $-x + 2, y - 1/2, -z + 1/2$] contact occurring between the sulfonyl and carbonyl groups of 2_1 -screw axis symmetry-related molecules of (II) stacked parallel to the [100] direction, are responsible for the most significant conformational difference between the two compounds reported in this study: there is a conformational flexibility on the bridge connecting two phenyl rings, which features a slight rotation on the $N1-S1$ bond axis of (II) if the sulfamyl moiety conformation of (I) is used as a reference. The values of the dihedral angles

X-N1-S1-Y (Table 3) deviate by approximately 15% between the two sulfonamides, which is in agreement with the rotation aforementioned.

No dipole-dipole O2...C13 interaction occurs in the structure (I). In this structure, along the direction [010], the C5-H5...O1^{vii} [symmetry code: (vii) - x + 1, y - 1/2, - z + 1.5] hydrogen bond also connects 2~1~-screw axis symmetry-related molecules of (I) assembled into different one-dimensional chains made up of only one enantiomorph.

Additionally, both structures are also stabilized by C-H... π and π ... π interactions. The two sulfonamides are characterized by forming inversion-related dimmers. The contacts C4-H4...Cg(B)^{iix} [symmetry code: (iix) - x + 1, - y, - z + 1] and Cg(A)...Cg(A)^{iix} assemble these pairs of molecules in (I). Likewise, the contacts C4-H4...Cg(B)^{ix} [symmetry code: (ix) - x + 1, - y + 1, - z] and Cg(A)...Cg(A)^{ix} play such role in (II) (Fig. 5). These dimmers can be considered the building units of both crystal architectures, while their interaction patterns differ between the structures (I) and (II). Contributing to stabilize the dimmers of (II), there are two halogen-halogen Cl1...Cl2^{ix} contacts between inversion-related molecules kept in contact by the face-to-face and face-to-edge stacking interactions. In this structure, further stabilization is achieved due to the Cl2...Cg(A)ⁱⁱⁱ and Cl1...Cl2^{iv} interactions occurring between the dimmers. These two interactions assemble the dimmers two-dimensionally parallel to the b and c axes in (II). The packing of the dimmers is similar in (I), but no significant additional stabilization occurs when compared to (II).

In conclusion, it was possible to point out the existence of several classical and non-classical hydrogen bonds and π - π stacking interactions contributing to stabilize the crystal packing of both compounds. Although the substitution of two hydrogens at positions 2 and 5 of ring A by chlorine atoms was not able to alter strongly the conformation and the intermolecular architecture of two sulfonamide analogues, despite halogen- π , halogen-halogen and dipole-dipole interactions present only in the (II) crystal structure, it plays a discrete role in its conformation that slightly differs from (I). This reveals that the structural information to assemble such compounds in their crystal phases is in the (phenyl)benzenesulfonamide molecular framework.

;

_publ_section_exptl_prep

;

The compounds (4-N(phenyl-sulphonylamide-acetophenone)) (I) and 4-N [(2, 5-dichlorophenyl)sulfonyl-amide] acetophenone (II) were obtained by the equimolar coupling between benzene sulfonyl chloride or 2, 5-dichlorobenzene sulfonyl chloride and 4-amineacetophenone in dichloromethane or acetone as solvent. The reactions were performed at 343K for about six hours. The precipitate was re-crystallized in suitable solvents to obtain the single crystals. The reaction yields were 54 and 55% for compound (I) and (II), respectively.

;

_publ_section_exptl_refinement

;

Crystallographic data for compounds (I) and (II) were collected using an Enraf Nonius diffractometer at room temperature. A summary of the crystal and collection data is given in Table 1. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All C-H hydrogens were placed geometrically and refined using riding model, with Uiso(H) = 1.2 Ueq (C, or N). The C-H distances were fixed for CH₃ groups at 0.96 Å, for aromatic groups at 0.93 Å. The hydrogen H1 bonded to nitrogen was found from the difference Fourier map and its positional parameters were refined freely.

;

_publ_section_acknowledgements

;

The authors thank Prof. Dr. Carlos A. Simone for data the collections, and the Brazilian Federal Agency CAPES for financial support.

;

_publ_section_references

;

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacobozzo, C. & Guagliardi, A. (1993). *J. Appl. Cryst.* **26**, 343-350.
- Bruno, I. J., Cole, J. C., Kessler, M., Luo, J., Motherwell, W. D. S., Purkis, L. H., Smith, B. R., Taylor, R., Cooper, R. I., Harris, S. E. & Orpen, A. G. (2004). *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **44**, 2133-2144.
- Connor, E. E. (1998). *Prim. Care Update Ob. Gyn.* **5**, 32-35.
- Drebushchak, T. N., Chukanov, N. V. & Boldyreva, E. V. (2006). *Acta Cryst.* **E62**, 04393-04395.
- Drebushchak, T. N., Chukanov, N. V. & Boldyreva, E. V. (2007). *Acta Cryst.* **C63**, o355-o357.
- Dominguez, J. N., Leon, C., Rodrigues, J., Domingues, N. G., Gut, J. & Rosenthal, P. (2005). *IL Farmaco* **60**, 307-311.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837-838.
- Hanson, P. R., Probst, D. A., Robinson, R. E. & Yau, M. (1999). *Tetrahedron Lett.* **40**, 4761-4764.
- Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.* **39**, 453-457.
- Martins, F. T., Bocelli, M. D., Bonfilio, R., Ara'ujo, M. B., Lima, P. S. V., Neves, P. P., Veloso, M. P., Doriguetto, A. C. & Ellena, J. (2009). *Cryst. Growth Des.* **9**, 3235-3244.
- Nonius (2000). *COLLECT*. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography*, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307-326. New York: Academic Press.
- Ozbek, N., Katircioglu, H., Karacan, N. & Baykal, T. (2007). *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 5105-5109.
- Ozdemir, U. O., Guvenc, P., Sahin, E. & Hamurcu, F. (2009). *Inorg. Chim. Acta* **362**, 2613-2618.
- Perlovich, G. L., Ryzhakov, A. M., Tkachev, V. V. & Hansen, L. K. (2011). *Cryst. Growth Des.* **11**, 1067-1081.
- Remko, M., Kozisek, J., Semanova, J. & Gregan, F. (2010). *J. Mol. Struct.* **973**, 18-26.
- Seo, W. D., Ryu, Y. B., Curtis-Long, M. J., Lee, C. W., Ryu, H. W., Jang, K. C. & Park, K. H. (2010). *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 2010-2017.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112-122.

;

_publ_section_figure_captions

;

Figure 1. A view of the molecular structures (I) and (II), showing the

atom and ring-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 30% probability level and H atoms are shown as spheres of arbitrary radii.

Figure 2. A superimposition of the sulfonamides (I) (gray) and (II) (black). Hydrogen atoms were omitted for clarity.

Figure 3. Infinity one-dimensional chains of a) (I) and b) (II) growing along the [010] direction. [Symmetry codes: (i) $x, y + 1, z$; (ii) $x, y - 1, z$; (vi) $-x + 2, y - 1/2, -z + 1/2$].

Figure 4. The halogen- π interaction occurring only in the structure (II). [Symmetry code: (iii) $-x + 1, y - 1/2, -z - 1/2$].

Figure 5. The C-H... π and π ... π interactions in the structures of a) (I) and b) (II). [Symmetry codes: (iix) $-x + 1, -y, -z + 1$; (ix) $-x + 1, -y + 1, -z$].

_publ_section_table_legends

;

Table 1. Hydrogen-bond distances (\AA) and angles ($^\circ$). The characters D and A refer to hydrogen donor and acceptor, respectively. Symmetry codes: (i) $x, y + 1, z$; (ii) $x, y - 1, z$.

Table 2. Hydrogen-bond distances (\AA) and angles ($^\circ$). The characters D and A refer to hydrogen donor and acceptor, respectively. Symmetry code: (i) $x, y + 1, z$.

Table 3. Selected dihedral angles ($^\circ$) of (I) and (II).

;

#----- CHEMICAL INFORMATION-----#

_chemical_name_systematic

;

4'-N [(phenyl)sulfonyl-amide] acetophenone

;

_chemical_formula_moiety 'C14 H13 N1 O3 S1'

_chemical_formula_sum 'C14 H13 N O3 S'

_chemical_formula_weight 275.31

#----- CRYSTAL DATA-----#

_space_group_crystal_system monoclinic

_space_group_name_H-M_alt 'P 1 21/c 1'

_space_group_name_Hall '-P 2ybc'

loop_

_space_group_symop_operation_xyz

'x, y, z'

'-x, y+1/2, -z+1/2'

'-x, -y, -z'

'x, -y-1/2, z-1/2'

_cell_length_a 13.0007(5)

_cell_length_b 8.3615(4)

_cell_length_c 12.5179(6)

_cell_angle_alpha 90

_cell_angle_beta 98.118(3)

_cell_angle_gamma 90

_cell_volume 1347.13(10)

_cell_formula_units_Z 4

_cell_measurement_reflns_used 5393

_cell_measurement_theta_min 2.91

_cell_measurement_theta_max 27.485

_cell_measurement_temperature 293(2)

_exptl_crystal_description prism

```

_exptl_crystal_colour          colourless
_exptl_crystal_size_max       0.4
_exptl_crystal_size_mid       0.4
_exptl_crystal_size_min       0.35
_exptl_crystal_density_diffn  1.357
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000          576
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.243
_exptl_absorpt_correction_type none

#----- EXPERIMENTAL DATA-----#

_exptl_special_details
;
?
;
_diffn_ambient_temperature    293(2)
_diffn_radiation_type         MoK\alpha
_diffn_radiation_wavelength   0.71073
_diffn_source                  'Enraf Nonius FR590'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type KappaCCD
_diffn_measurement_method     'CCD rotation images, thick slices'
_diffn_detector_area_resol_mean 9
_diffn_reflns_number          9368
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0462
_diffn_reflns_av_unetI/netI    0.0385
_diffn_reflns_theta_min       3.29
_diffn_reflns_theta_max       27.49
_diffn_reflns_theta_full      25.5
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.973
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.99
_diffn_reflns_limit_h_min     -16
_diffn_reflns_limit_h_max     16
_diffn_reflns_limit_k_min     -10
_diffn_reflns_limit_k_max     8
_diffn_reflns_limit_l_min     -15
_diffn_reflns_limit_l_max     16
_diffn_reflns_reduction_process
;
Scaled and merged with Sortav
R.H. Blessing, (1987) Cryst. Rev. 1, 3-58
R.H. Blessing, (1989) J. Appl. Cryst. 22, 396-397
;

#-----STRUCTURE SOLUTION-----#

_atom_sites_solution_primary   direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom

#-----REFINEMENT DATA-----#

_refine_special_details
;
Refinement of F^2^ against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F^2^, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F^2^. The threshold expression of
F^2^ > 2\s(F^2^) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F^2^ are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;
_reflns_number_total           3006
_reflns_number_gt              2214
_reflns_threshold_expression    >2\s(I)

```

```

_refine_ls_structure_factor_coef      Fsqd
_refine_ls_matrix_type                full
_refine_ls_R_factor_all               0.069
_refine_ls_R_factor_gt                0.0483
_refine_ls_wR_factor_ref              0.1467
_refine_ls_goodness_of_fit_ref        1.025
_refine_ls_restrained_S_all           1.025
_refine_ls_number_reflns              3006
_refine_ls_number_parameters           177
_refine_ls_number_restraints           0
_refine_ls_hydrogen_treatment         mixed
_refine_ls_weighting_scheme            calc
_refine_ls_weighting_details
      'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0766P)^2^+0.3229P] where
P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_refine_ls_shift/su_max                0
_refine_ls_shift/su_mean               0
_refine_diff_density_max               0.246
_refine_diff_density_min               -0.396
_refine_diff_density_rms               0.042
_refine_ls_extinction_method           SHELXL
_refine_ls_extinction_coef             0.030(8)
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
S S 0.1246 0.1234 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

#----- COMPUTER PROGRAMS USED -----#

_computing_data_collection              'Collect (Nonius, 2000)'
_computing_cell_refinement
      'HKL Scalepack (Otwinowski & Minor, 1997)'
_computing_data_reduction
      'HKL Denzo and Scalepack (Otwinowski & Minor, 1997)'
_computing_structure_solution           'SIR92 (Altomare <i>et al</i>., 1993)'
_computing_structure_refinement         'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics
'Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997) Mercury (Macrae <i>et al</i>., 2006)'
_computing_publication_material
      'WinGX publication routines (Farrugia,
1999)'

#-----ATOMIC COORDINATES AND DISPLACEMENT PARAMETERS-----#

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
  _atom_site_type_symbol
S1 0.28211(4) 0.17624(6) 0.71698(4) 0.0559(2) Uani d . 1 . . S
O1 0.25289(14) 0.33631(18) 0.73879(14) 0.0722(5) Uani d . 1 . . O
O2 0.29545(13) 0.0609(2) 0.80164(12) 0.0707(5) Uani d . 1 . . O
O3 0.12667(13) -0.61566(18) 0.48557(13) 0.0682(4) Uani d . 1 . . O

```

N1 0.19035(13) 0.1157(2) 0.62299(14) 0.0553(4) Uani d . 1 . . N
 H1 0.1663(19) 0.195(3) 0.584(2) 0.066 Uiso d . 1 . . H
 C1 0.39650(16) 0.1802(2) 0.65658(16) 0.0533(5) Uani d . 1 . . C
 C2 0.39932(19) 0.2771(3) 0.5673(2) 0.0696(6) Uani d . 1 . . C
 H2 0.3417 0.3376 0.5393 0.084 Uiso calc R 1 . . H
 C3 0.4889(2) 0.2821(4) 0.5208(2) 0.0856(8) Uani d . 1 . . C
 H3 0.4917 0.3459 0.4604 0.103 Uiso calc R 1 . . H
 C4 0.5743(2) 0.1936(4) 0.5626(3) 0.0898(8) Uani d . 1 . . C
 H4 0.6347 0.1985 0.5309 0.108 Uiso calc R 1 . . H
 C5 0.5705(2) 0.0986(4) 0.6505(3) 0.0911(9) Uani d . 1 . . C
 H5 0.6287 0.0397 0.6788 0.109 Uiso calc R 1 . . H
 C6 0.48082(19) 0.0891(3) 0.6981(2) 0.0728(7) Uani d . 1 . . C
 H6 0.4777 0.0224 0.7569 0.087 Uiso calc R 1 . . H
 C7 0.18028(14) -0.0372(2) 0.57524(15) 0.0473(4) Uani d . 1 . . C
 C8 0.21204(16) -0.1768(2) 0.63070(16) 0.0537(5) Uani d . 1 . . C
 H8 0.2482 -0.1713 0.7002 0.064 Uiso calc R 1 . . H
 C9 0.18986(15) -0.3233(2) 0.58241(16) 0.0507(5) Uani d . 1 . . C
 H9 0.2116 -0.416 0.62 0.061 Uiso calc R 1 . . H
 C10 0.13564(14) -0.3354(2) 0.47862(15) 0.0472(4) Uani d . 1 . . C
 C11 0.10813(19) -0.1941(3) 0.42331(17) 0.0629(6) Uani d . 1 . . C
 H11 0.0737 -0.1991 0.353 0.075 Uiso calc R 1 . . H
 C12 0.13066(18) -0.0473(2) 0.47025(17) 0.0620(5) Uani d . 1 . . C
 H12 0.1125 0.0456 0.4312 0.074 Uiso calc R 1 . . H
 C13 0.10407(15) -0.4947(2) 0.43357(16) 0.0514(5) Uani d . 1 . . C
 C14 0.03893(18) -0.5070(3) 0.32538(17) 0.0645(6) Uani d . 1 . . C
 H14A 0.0273 -0.6176 0.307 0.097 Uiso calc R 1 . . H
 H14B 0.0743 -0.4563 0.2721 0.097 Uiso calc R 1 . . H
 H14C -0.0266 -0.455 0.3276 0.097 Uiso calc R 1 . . H

loop_

_atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 _atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_12
 _atom_site_aniso_U_13
 _atom_site_aniso_U_23

S1 0.0663(4) 0.0490(3) 0.0515(3) -0.0054(2) 0.0056(2) -0.0056(2)
 O1 0.0854(11) 0.0533(9) 0.0774(11) -0.0009(7) 0.0098(8) -0.0196(8)
 O2 0.0904(11) 0.0707(10) 0.0494(8) -0.0129(8) 0.0038(7) 0.0034(7)
 O3 0.0851(11) 0.0452(8) 0.0727(10) -0.0006(7) 0.0059(8) 0.0009(7)
 N1 0.0599(10) 0.0428(9) 0.0609(10) -0.0011(7) 0.0007(7) -0.0015(8)
 C1 0.0569(10) 0.0471(10) 0.0534(11) -0.0043(8) -0.0006(8) -0.0022(8)
 C2 0.0688(14) 0.0679(14) 0.0713(14) 0.0025(11) 0.0072(11) 0.0178(11)
 C3 0.0857(18) 0.0902(19) 0.0842(18) -0.0042(15) 0.0236(14) 0.0192(15)
 C4 0.0646(15) 0.102(2) 0.106(2) -0.0042(14) 0.0236(14) -0.0026(18)
 C5 0.0639(15) 0.097(2) 0.108(2) 0.0174(14) -0.0007(14) 0.0047(18)
 C6 0.0726(14) 0.0694(15) 0.0724(15) 0.0089(11) -0.0029(11) 0.0118(12)
 C7 0.0473(9) 0.0428(10) 0.0518(10) -0.0029(7) 0.0071(7) -0.0003(8)
 C8 0.0597(11) 0.0496(11) 0.0489(10) -0.0006(8) -0.0021(8) 0.0015(8)
 C9 0.0555(10) 0.0436(10) 0.0514(10) 0.0023(8) 0.0023(8) 0.0049(8)
 C10 0.0479(9) 0.0453(10) 0.0480(10) 0.0004(7) 0.0058(7) -0.0003(8)
 C11 0.0798(14) 0.0545(12) 0.0489(11) 0.0015(10) -0.0091(10) 0.0020(9)
 C12 0.0816(14) 0.0446(11) 0.0551(11) 0.0027(9) -0.0063(10) 0.0072(9)
 C13 0.0509(10) 0.0506(11) 0.0539(11) -0.0009(8) 0.0116(8) -0.0050(9)
 C14 0.0713(13) 0.0650(14) 0.0561(12) -0.0063(10) 0.0052(10) -0.0118(10)

#-----MOLECULAR GEOMETRY-----#

_geom_special_details

;

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

;

```

loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_publ_flag
S1 O2 . 1.4251(16) ?
S1 O1 . 1.4281(16) ?
S1 N1 . 1.6331(17) ?
S1 C1 . 1.761(2) ?
O3 C13 . 1.216(2) ?
N1 C7 . 1.410(2) ?
N1 H1 . 0.85(2) ?
C1 C6 . 1.375(3) ?
C1 C2 . 1.386(3) ?
C2 C3 . 1.374(4) ?
C2 H2 . 0.93 ?
C3 C4 . 1.375(4) ?
C3 H3 . 0.93 ?
C4 C5 . 1.364(4) ?
C4 H4 . 0.93 ?
C5 C6 . 1.384(4) ?
C5 H5 . 0.93 ?
C6 H6 . 0.93 ?
C7 C12 . 1.383(3) ?
C7 C8 . 1.391(3) ?
C8 C9 . 1.378(3) ?
C8 H8 . 0.93 ?
C9 C10 . 1.392(3) ?
C9 H9 . 0.93 ?
C10 C11 . 1.390(3) ?
C10 C13 . 1.482(3) ?
C11 C12 . 1.375(3) ?
C11 H11 . 0.93 ?
C12 H12 . 0.93 ?
C13 C14 . 1.496(3) ?
C14 H14A . 0.96 ?
C14 H14B . 0.96 ?
C14 H14C . 0.96 ?

```

```

loop_
  _geom_angle_atom_site_label_1
  _geom_angle_atom_site_label_2
  _geom_angle_atom_site_label_3
  _geom_angle
  _geom_angle_site_symmetry_1
  _geom_angle_site_symmetry_3
  _geom_angle_publ_flag
O2 S1 O1 119.98(11) . . ?
O2 S1 N1 109.02(9) . . ?
O1 S1 N1 103.95(10) . . ?
O2 S1 C1 108.09(10) . . ?
O1 S1 C1 109.15(10) . . ?
N1 S1 C1 105.77(9) . . ?
C7 N1 S1 126.95(14) . . ?
C7 N1 H1 117.0(17) . . ?
S1 N1 H1 110.1(17) . . ?
C6 C1 C2 121.2(2) . . ?
C6 C1 S1 120.26(18) . . ?
C2 C1 S1 118.53(16) . . ?
C3 C2 C1 118.7(2) . . ?
C3 C2 H2 120.6 . . ?
C1 C2 H2 120.6 . . ?
C2 C3 C4 120.6(3) . . ?
C2 C3 H3 119.7 . . ?
C4 C3 H3 119.7 . . ?
C5 C4 C3 120.1(3) . . ?
C5 C4 H4 120 . . ?

```

C3 C4 H4 120 . . ?
C4 C5 C6 120.6(2) . . ?
C4 C5 H5 119.7 . . ?
C6 C5 H5 119.7 . . ?
C1 C6 C5 118.7(2) . . ?
C1 C6 H6 120.6 . . ?
C5 C6 H6 120.6 . . ?
C12 C7 C8 119.28(18) . . ?
C12 C7 N1 117.47(17) . . ?
C8 C7 N1 123.13(17) . . ?
C9 C8 C7 119.87(18) . . ?
C9 C8 H8 120.1 . . ?
C7 C8 H8 120.1 . . ?
C8 C9 C10 121.40(18) . . ?
C8 C9 H9 119.3 . . ?
C10 C9 H9 119.3 . . ?
C11 C10 C9 117.66(18) . . ?
C11 C10 C13 122.44(17) . . ?
C9 C10 C13 119.80(17) . . ?
C12 C11 C10 121.44(19) . . ?
C12 C11 H11 119.3 . . ?
C10 C11 H11 119.3 . . ?
C11 C12 C7 120.23(19) . . ?
C11 C12 H12 119.9 . . ?
C7 C12 H12 119.9 . . ?
O3 C13 C10 120.73(18) . . ?
O3 C13 C14 119.40(19) . . ?
C10 C13 C14 119.80(18) . . ?
C13 C14 H14A 109.5 . . ?
C13 C14 H14B 109.5 . . ?
H14A C14 H14B 109.5 . . ?
C13 C14 H14C 109.5 . . ?
H14A C14 H14C 109.5 . . ?
H14B C14 H14C 109.5 . . ?

loop_
 _geom_torsion_atom_site_label_1
 _geom_torsion_atom_site_label_2
 _geom_torsion_atom_site_label_3
 _geom_torsion_atom_site_label_4
 _geom_torsion
 _geom_torsion_site_symmetry_1
 _geom_torsion_site_symmetry_2
 _geom_torsion_site_symmetry_3
 _geom_torsion_site_symmetry_4
 _geom_torsion_publ_flag
O2 S1 N1 C7 -48.6(2) ?
O1 S1 N1 C7 -177.62(17) ?
C1 S1 N1 C7 67.46(19) ?
O2 S1 C1 C6 -4.2(2) ?
O1 S1 C1 C6 127.89(19) ?
N1 S1 C1 C6 -120.81(19) ?
O2 S1 C1 C2 176.07(17) ?
O1 S1 C1 C2 -51.9(2) ?
N1 S1 C1 C2 59.42(19) ?
C6 C1 C2 C3 -0.6(4) ?
S1 C1 C2 C3 179.2(2) ?
C1 C2 C3 C4 -0.5(4) ?
C2 C3 C4 C5 0.5(5) ?
C3 C4 C5 C6 0.5(5) ?
C2 C1 C6 C5 1.6(4) ?
S1 C1 C6 C5 -178.2(2) ?
C4 C5 C6 C1 -1.6(4) ?
S1 N1 C7 C12 -151.28(18) ?
S1 N1 C7 C8 32.7(3) ?
C12 C7 C8 C9 -2.8(3) ?
N1 C7 C8 C9 173.15(19) ?
C7 C8 C9 C10 -0.2(3) ?

C8 C9 C10 C11 2.6(3) ?
 C8 C9 C10 C13 -173.90(18) ?
 C9 C10 C11 C12 -1.9(3) ?
 C13 C10 C11 C12 174.4(2) ?
 C10 C11 C12 C7 -1.0(4) ?
 C8 C7 C12 C11 3.4(3) ?
 N1 C7 C12 C11 -172.8(2) ?
 C11 C10 C13 O3 -177.6(2) ?
 C9 C10 C13 O3 -1.4(3) ?
 C11 C10 C13 C14 -0.9(3) ?
 C9 C10 C13 C14 175.41(19) ?
 H1 N1 S1 O2 159.7(18) ?
 H1 N1 S1 O1 30.7(18) ?
 H1 N1 C7 C12 -1.2(19) ?
 H1 N1 C7 C8 -177.3(18) ?

loop_

_geom_hbond_atom_site_label_D
 _geom_hbond_atom_site_label_H
 _geom_hbond_atom_site_label_A
 _geom_hbond_distance_DH
 _geom_hbond_distance_HA
 _geom_hbond_distance_DA
 _geom_hbond_angle_DHA
 _geom_hbond_site_symmetry_A
 N1 H1 O3 0.85(2) 2.03(3) 2.879(2) 173(2) 1_565
 C9 H9 O1 0.93 2.56 3.486(2) 172 1_545

#-----#
 #-----#
 # ----- END of compound_I -----#
 #-----#
 #-----#

#\#CIF_1.1

CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE
 # Created on 2011-03-11 at 14:48:42
 # Using CIFtbx version 2.6.2 16 Jun 1998

 # Dictionary name : cif_core.dic
 # Dictionary vers : 2.3
 # Request file : c:\wingx\files\acta.reqdat
 # CIF files read : new dreduc struct

#----- SECTION 1. GLOBAL INFORMATION -----#

data_compound_II

#----- AUDIT DETAILS -----#

 _audit_creation_date 2011-03-11
 _audit_creation_method 'WinGX routine CIF_UPDATE'
 _audit_conform_dict_name cif_core.dic
 _audit_conform_dict_version 2.4
 _audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic
 _audit_update_record ?

#----- SECTION 2. COMPOUND(S) DETAILS -----#

data_molecule_II

_audit_creation_date 2011-03-11T14:48:42-00:00
 _audit_creation_method 'WinGX routine CIF_UPDATE'

#----- CHEMICAL DATA -----#

```

_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_formula_moiety          'C14 H11 Cl2 N1 O3 S1'
_chemical_formula_sum             'C14 H11 Cl2 N O3 S'
_chemical_formula_weight          344.2

#----- CRYSTAL DATA-----#

_space_group_crystal_system       monoclinic
_space_group_name_H-M_alt         'P 21/c'
_space_group_name_Hall            '-P 2ybc'
loop_
  _space_group_symop_operation_xyz
  'x, y, z'
  '-x, y+1/2, -z+1/2'
  '-x, -y, -z'
  'x, -y-1/2, z-1/2'

_cell_length_a                    13.3622(2)
_cell_length_b                    8.1542(2)
_cell_length_c                    15.6845(3)
_cell_angle_alpha                 90
_cell_angle_beta                  120.1840(10)
_cell_angle_gamma                 90
_cell_volume                      1477.24(5)
_cell_formula_units_Z             4
_cell_measurement_reflns_used     3123
_cell_measurement_theta_min       2.91
_cell_measurement_theta_max       26.373
_cell_measurement_temperature     293(2)
_exptl_crystal_description        prism
_exptl_crystal_colour            colourless
_exptl_crystal_size_max           0.4
_exptl_crystal_size_mid           0.35
_exptl_crystal_size_min           0.25
_exptl_crystal_density_diffrn     1.548
_exptl_crystal_density_method     'not measured'
_exptl_crystal_F_000              704
_exptl_absorpt_coefficient_mu     0.588
_exptl_absorpt_correction_type    none

#-----EXPERIMENTAL DATA-----#

_exptl_special_details
;
?
;
_diffrn_ambient_temperature       293(2)
_diffrn_radiation_type            MoK\alpha
_diffrn_radiation_wavelength      0.71073
_diffrn_source                    'Enraf Nonius FR590'
_diffrn_radiation_monochromator    graphite
_diffrn_measurement_device_type    KappaCCD
_diffrn_measurement_method        'CCD rotation images, thick slices'
_diffrn_detector_area_resol_mean  9
_diffrn_reflns_number             5653
_diffrn_reflns_av_R_equivalents   0.0255
_diffrn_reflns_av_unetI/netI      0.0327
_diffrn_reflns_theta_min          2.99
_diffrn_reflns_theta_max          26.37
_diffrn_reflns_theta_full         25
_diffrn_measured_fraction_theta_max 0.98
_diffrn_measured_fraction_theta_full 0.98
_diffrn_reflns_limit_h_min        -16

```

```

_diffrn_reflms_limit_h_max      16
_diffrn_reflms_limit_k_min     -10
_diffrn_reflms_limit_k_max      10
_diffrn_reflms_limit_l_min     -19
_diffrn_reflms_limit_l_max      19

#-----STRUCTURE SOLUTION-----#

_atom_sites_solution_primary    direct
_atom_sites_solution_secondary  difmap
_atom_sites_solution_hydrogens  geom

#-----REFINEMENT DATA-----#

_refine_special_details
;
Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F^2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F^2. The threshold expression of
F^2 > 2\sigma(F^2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;
_reflms_number_total            2972
_reflms_number_gt               2463
_reflms_threshold_expression    >2\sigma(I)
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_R_factor_all         0.0579
_refine_ls_R_factor_gt         0.049
_refine_ls_wR_factor_ref        0.1441
_refine_ls_goodness_of_fit_ref  1.083
_refine_ls_restrained_S_all     1.083
_refine_ls_number_reflms       2972
_refine_ls_number_parameters    195
_refine_ls_number_restraints    0
_refine_ls_hydrogen_treatment   mixed
_refine_ls_weighting_scheme      calc
_refine_ls_weighting_details
    'calc w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.0933P)^2+0.2084P] where
P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_refine_ls_shift/su_max         0
_refine_ls_shift/su_mean        0
_refine_diff_density_max        0.385
_refine_diff_density_min        -0.508
_refine_diff_density_rms        0.101
_refine_ls_extinction_method     SHELXL
_refine_ls_extinction_coef       0.090(10)
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
Cl Cl 0.1484 0.1585 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
S S 0.1246 0.1234 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_computing_data_collection      'Collect (Nonius, 2000)'
_computing_cell_refinement
    'HKL Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)'
_computing_data_reduction
    'HKL Denzo and Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)'
_computing_structure_solution   'SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)'

```

```

_computing_structure_refinement      'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics
'Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997) Mercury (Macrae </i>et al</i>., 2006)'
_computing_publication_material
      'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'

```

```

#-----ATOMIC COORDINATES AND DISPLACEMENT PARAMETERS-----#

```

```

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
  _atom_site_type_symbol
S1 0.79530(4) 0.83233(6) 0.05550(4) 0.0488(2) Uani d . 1 . . S
O1 0.78207(15) 1.0059(2) 0.04572(12) 0.0646(5) Uani d . 1 . . O
O2 0.86360(12) 0.7506(2) 0.02183(11) 0.0587(4) Uani d . 1 . . O
O3 0.86046(18) 0.0499(2) 0.30593(13) 0.0757(5) Uani d . 1 . . O
C11 0.58980(6) 0.88625(9) 0.11029(5) 0.0732(3) Uani d . 1 . . C1
C12 0.50412(8) 0.43227(11) -0.23775(6) 0.0994(3) Uani d . 1 . . C1
N1 0.84773(16) 0.7941(2) 0.17204(13) 0.0491(4) Uani d . 1 . . N
H1 0.843(2) 0.873(3) 0.2009(19) 0.059 Uiso d . 1 . . H
C1 0.65667(17) 0.7376(2) -0.00887(14) 0.0468(4) Uani d . 1 . . C
C2 0.56785(19) 0.7677(3) 0.01157(17) 0.0547(5) Uani d . 1 . . C
C3 0.4597(2) 0.6985(3) -0.0476(2) 0.0668(7) Uani d . 1 . . C
H3 0.4001 0.7209 -0.035 0.08 Uiso calc R 1 . . H
C4 0.4394(2) 0.5974(3) -0.12460(18) 0.0665(6) Uani d . 1 . . C
H4 0.3666 0.5513 -0.1639 0.08 Uiso calc R 1 . . H
C5 0.5276(2) 0.5648(3) -0.14309(17) 0.0620(6) Uani d . 1 . . C
C6 0.63559(19) 0.6352(3) -0.08694(15) 0.0533(5) Uani d . 1 . . C
H6 0.6939 0.6141 -0.1014 0.064 Uiso calc R 1 . . H
C7 0.85437(16) 0.6392(2) 0.21386(14) 0.0431(4) Uani d . 1 . . C
C8 0.85919(17) 0.4930(3) 0.17005(15) 0.0490(5) Uani d . 1 . . C
H8 0.8599 0.4952 0.1111 0.059 Uiso calc R 1 . . H
C9 0.86294(18) 0.3449(2) 0.21407(15) 0.0486(5) Uani d . 1 . . C
H9 0.8649 0.2479 0.1838 0.058 Uiso calc R 1 . . H
C10 0.86377(17) 0.3386(2) 0.30333(14) 0.0445(4) Uani d . 1 . . C
C11 0.86201(18) 0.4858(3) 0.34761(14) 0.0502(5) Uani d . 1 . . C
H11 0.8647 0.4838 0.408 0.06 Uiso calc R 1 . . H
C12 0.85640(19) 0.6345(2) 0.30348(15) 0.0498(5) Uani d . 1 . . C
H12 0.854 0.7316 0.3335 0.06 Uiso calc R 1 . . H
C13 0.86630(18) 0.1773(2) 0.34830(15) 0.0505(5) Uani d . 1 . . C
C14 0.8753(2) 0.1724(3) 0.44720(19) 0.0639(6) Uani d . 1 . . C
H14A 0.885 0.0609 0.4698 0.096 Uiso calc R 1 . . H
H14B 0.8059 0.2167 0.4421 0.096 Uiso calc R 1 . . H
H14C 0.9406 0.2363 0.4932 0.096 Uiso calc R 1 . . H

```

```

loop_
  _atom_site_aniso_label
  _atom_site_aniso_U_11
  _atom_site_aniso_U_22
  _atom_site_aniso_U_33
  _atom_site_aniso_U_12
  _atom_site_aniso_U_13
  _atom_site_aniso_U_23
S1 0.0608(4) 0.0406(3) 0.0460(3) -0.0073(2) 0.0277(3) 0.00152(19)
O1 0.0927(12) 0.0398(9) 0.0597(9) -0.0103(7) 0.0371(9) 0.0049(7)
O2 0.0635(9) 0.0652(10) 0.0587(9) -0.0076(7) 0.0390(7) -0.0026(8)
O3 0.1229(15) 0.0365(8) 0.0684(10) -0.0005(9) 0.0487(10) -0.0052(8)
C11 0.0878(5) 0.0713(5) 0.0708(4) 0.0182(3) 0.0474(4) -0.0007(3)
C12 0.1377(7) 0.0885(6) 0.0706(5) -0.0490(5) 0.0513(5) -0.0308(4)

```

```

N1 0.0637(10) 0.0370(9) 0.0448(9) -0.0048(7) 0.0260(8) -0.0030(7)
C1 0.0541(10) 0.0386(10) 0.0468(10) 0.0006(8) 0.0248(8) 0.0066(8)
C2 0.0626(12) 0.0465(11) 0.0572(12) 0.0073(9) 0.0316(10) 0.0085(9)
C3 0.0570(13) 0.0652(15) 0.0787(16) 0.0075(11) 0.0345(12) 0.0177(13)
C4 0.0581(13) 0.0627(15) 0.0621(14) -0.0085(11) 0.0178(11) 0.0109(12)
C5 0.0752(14) 0.0516(13) 0.0490(11) -0.0115(11) 0.0237(11) 0.0024(10)
C6 0.0674(13) 0.0461(11) 0.0473(11) -0.0051(9) 0.0295(10) 0.0010(9)
C7 0.0463(9) 0.0388(10) 0.0408(9) -0.0029(7) 0.0193(8) -0.0011(7)
C8 0.0602(11) 0.0456(11) 0.0450(10) 0.0032(9) 0.0291(9) -0.0006(8)
C9 0.0597(11) 0.0400(10) 0.0490(11) 0.0047(8) 0.0295(9) -0.0045(8)
C10 0.0501(10) 0.0387(10) 0.0418(9) 0.0013(7) 0.0210(8) -0.0006(8)
C11 0.0680(12) 0.0417(11) 0.0441(10) 0.0016(9) 0.0306(10) -0.0019(8)
C12 0.0674(12) 0.0367(10) 0.0449(10) 0.0003(9) 0.0280(9) -0.0038(8)
C13 0.0582(11) 0.0389(11) 0.0523(11) -0.0002(8) 0.0263(10) -0.0001(8)
C14 0.0894(17) 0.0458(12) 0.0682(15) -0.0013(11) 0.0484(13) 0.0057(10)

```

#-----MOLECULAR GEOMETRY-----#

_geom_special_details

;

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

;

loop_

```

    _geom_bond_atom_site_label_1
    _geom_bond_atom_site_label_2
    _geom_bond_site_symmetry_2
    _geom_bond_distance
    _geom_bond_publ_flag

```

```

S1 O1 . 1.4250(17) ?
S1 O2 . 1.4282(16) ?
S1 N1 . 1.6253(18) ?
S1 C1 . 1.780(2) ?
O3 C13 . 1.214(3) ?
C11 C2 . 1.721(2) ?
C12 C5 . 1.733(3) ?
N1 C7 . 1.406(3) ?
N1 H1 . 0.81(3) ?
C1 C6 . 1.389(3) ?
C1 C2 . 1.398(3) ?
C2 C3 . 1.385(4) ?
C3 C4 . 1.372(4) ?
C3 H3 . 0.93 ?
C4 C5 . 1.373(4) ?
C4 H4 . 0.93 ?
C5 C6 . 1.382(3) ?
C6 H6 . 0.93 ?
C7 C12 . 1.393(3) ?
C7 C8 . 1.394(3) ?
C8 C9 . 1.379(3) ?
C8 H8 . 0.93 ?
C9 C10 . 1.395(3) ?
C9 H9 . 0.93 ?
C10 C11 . 1.393(3) ?
C10 C13 . 1.485(3) ?
C11 C12 . 1.379(3) ?
C11 H11 . 0.93 ?
C12 H12 . 0.93 ?
C13 C14 . 1.495(3) ?
C14 H14A . 0.96 ?
C14 H14B . 0.96 ?
C14 H14C . 0.96 ?

```

loop_

```

    _geom_angle_atom_site_label_1
    _geom_angle_atom_site_label_2
    _geom_angle_atom_site_label_3
    _geom_angle
    _geom_angle_site_symmetry_1
    _geom_angle_site_symmetry_3
    _geom_angle_publ_flag
O1 S1 O2 119.42(9) . . ?
O1 S1 N1 105.75(9) . . ?
O2 S1 N1 109.40(10) . . ?
O1 S1 C1 109.44(10) . . ?
O2 S1 C1 105.31(9) . . ?
N1 S1 C1 106.97(9) . . ?
C7 N1 S1 125.98(14) . . ?
C7 N1 H1 117.2(19) . . ?
S1 N1 H1 111.5(18) . . ?
C6 C1 C2 119.26(19) . . ?
C6 C1 S1 116.93(15) . . ?
C2 C1 S1 123.71(16) . . ?
C3 C2 C1 119.6(2) . . ?
C3 C2 C11 118.68(18) . . ?
C1 C2 C11 121.66(17) . . ?
C4 C3 C2 120.8(2) . . ?
C4 C3 H3 119.6 . . ?
C2 C3 H3 119.6 . . ?
C3 C4 C5 119.4(2) . . ?
C3 C4 H4 120.3 . . ?
C5 C4 H4 120.3 . . ?
C4 C5 C6 121.1(2) . . ?
C4 C5 C12 119.79(19) . . ?
C6 C5 C12 119.1(2) . . ?
C5 C6 C1 119.7(2) . . ?
C5 C6 H6 120.2 . . ?
C1 C6 H6 120.2 . . ?
C12 C7 C8 119.47(18) . . ?
C12 C7 N1 117.39(17) . . ?
C8 C7 N1 123.14(18) . . ?
C9 C8 C7 120.07(19) . . ?
C9 C8 H8 120 . . ?
C7 C8 H8 120 . . ?
C8 C9 C10 120.99(18) . . ?
C8 C9 H9 119.5 . . ?
C10 C9 H9 119.5 . . ?
C11 C10 C9 118.32(18) . . ?
C11 C10 C13 121.92(18) . . ?
C9 C10 C13 119.76(18) . . ?
C12 C11 C10 121.18(18) . . ?
C12 C11 H11 119.4 . . ?
C10 C11 H11 119.4 . . ?
C11 C12 C7 119.93(19) . . ?
C11 C12 H12 120 . . ?
C7 C12 H12 120 . . ?
O3 C13 C10 121.2(2) . . ?
O3 C13 C14 119.6(2) . . ?
C10 C13 C14 119.16(18) . . ?
C13 C14 H14A 109.5 . . ?
C13 C14 H14B 109.5 . . ?
H14A C14 H14B 109.5 . . ?
C13 C14 H14C 109.5 . . ?
H14A C14 H14C 109.5 . . ?
H14B C14 H14C 109.5 . . ?

loop_
    _geom_torsion_atom_site_label_1
    _geom_torsion_atom_site_label_2
    _geom_torsion_atom_site_label_3
    _geom_torsion_atom_site_label_4
    _geom_torsion

```

```

    _geom_torsion_site_symmetry_1
    _geom_torsion_site_symmetry_2
    _geom_torsion_site_symmetry_3
    _geom_torsion_site_symmetry_4
    _geom_torsion_publ_flag
O1 S1 N1 C7 166.97(17) . . . . ?
O2 S1 N1 C7 -63.21(19) . . . . ?
C1 S1 N1 C7 50.4(2) . . . . ?
O1 S1 C1 C6 117.80(16) . . . . ?
O2 S1 C1 C6 -11.75(18) . . . . ?
N1 S1 C1 C6 -128.08(16) . . . . ?
O1 S1 C1 C2 -58.62(19) . . . . ?
O2 S1 C1 C2 171.84(17) . . . . ?
N1 S1 C1 C2 55.51(19) . . . . ?
C6 C1 C2 C3 -1.6(3) . . . . ?
S1 C1 C2 C3 174.78(17) . . . . ?
C6 C1 C2 C11 177.22(16) . . . . ?
S1 C1 C2 C11 -6.4(3) . . . . ?
C1 C2 C3 C4 1.6(4) . . . . ?
C11 C2 C3 C4 -177.18(19) . . . . ?
C2 C3 C4 C5 -0.1(4) . . . . ?
C3 C4 C5 C6 -1.5(4) . . . . ?
C3 C4 C5 C12 178.01(19) . . . . ?
C4 C5 C6 C1 1.6(3) . . . . ?
C12 C5 C6 C1 -177.96(16) . . . . ?
C2 C1 C6 C5 0.0(3) . . . . ?
S1 C1 C6 C5 -176.60(16) . . . . ?
S1 N1 C7 C12 -154.54(17) . . . . ?
S1 N1 C7 C8 25.6(3) . . . . ?
C12 C7 C8 C9 1.7(3) . . . . ?
N1 C7 C8 C9 -178.51(19) . . . . ?
C7 C8 C9 C10 -1.0(3) . . . . ?
C8 C9 C10 C11 -0.7(3) . . . . ?
C8 C9 C10 C13 179.22(19) . . . . ?
C9 C10 C11 C12 1.7(3) . . . . ?
C13 C10 C11 C12 -178.17(19) . . . . ?
C10 C11 C12 C7 -1.1(3) . . . . ?
C8 C7 C12 C11 -0.6(3) . . . . ?
N1 C7 C12 C11 179.53(18) . . . . ?
C11 C10 C13 O3 175.3(2) . . . . ?
C9 C10 C13 O3 -4.6(3) . . . . ?
C11 C10 C13 C14 -4.2(3) . . . . ?
C9 C10 C13 C14 175.9(2) . . . . ?
H1 N1 S1 O2 143.6(19) . . . . ?
H1 N1 S1 O1 13.8(19) . . . . ?
H1 N1 C7 C12 -3(2) . . . . ?
H1 N1 C7 C8 177(2) . . . . ?

loop_
    _geom_hbond_atom_site_label_D
    _geom_hbond_atom_site_label_H
    _geom_hbond_atom_site_label_A
    _geom_hbond_distance_DH
    _geom_hbond_distance_HA
    _geom_hbond_distance_DA
    _geom_hbond_angle_DHA
    _geom_hbond_site_symmetry_A
N1 H1 O3 0.81(3) 2.11(3) 2.903(2) 166(2) 1_565
C12 H12 O3 0.93 2.64 3.388(2) 137 1_565

# END of CIF

```

**ANEXO II. Arquivo CIF do composto do análogo de chalcona
do tipo retinóide coletado a coletado a 298 k**

```
#\#CIF_1.1

# CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE
# Created on 2011-03-18 at 13:15:28
# Using CIFtbx version 2.6.2 16 Jun 1998

# Dictionary name : cif_core.dic
# Dictionary vers : 2.3
# Request file    : c:\wingx\files\archive.reqdat
# CIF files read  : scan_0m dreduc sortav struct

#----- SECTION 1. GLOBAL INFORMATION -----#
data_global

#----- AUDIT DETAILS -----#

_audit_creation_date      2011-03-18
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_audit_conform_dict_name  cif_core.dic
_audit_conform_dict_version 2.4
_audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic
_audit_update_record      ?

#----- SUBMISSION DETAILS -----#

_publ_contact_author_name      'Fernandes, William B.'
# Name of author for correspondence

_publ_contact_author_address
;
Science and Technology Center
State University of Goi\'as
An\'apolis, GO 75132-903
Brazil
;
# Address of author for correspondence

_publ_contact_author_email      william.fernandes@ueg.br
_publ_contact_author_fax        '55(62)33281156'
_publ_contact_author_phone      '55(62)33281156'

_publ_contact_letter
;
Submission dated :2011-03-18

Please consider this CIF for submission to the Cambridge Crystallographic
Data Centre. I certify that all authors have seen and approved of this
submission, that all have made significant scientific contributions to the
work reported, and that all share responsibility and accountability for
the results.

This CIF is submitted as a personal communication

This CIF is submitted as part of a journal submission
Structural Chemistry

William Borges Fernandes.
;

#----- TITLE AND AUTHOR LIST -----#

_publ_section_title
```



```

; ?
;
_publ_section_title_footnote
; ?
;

# The loop structure below should contain the names and addresses of all
# authors, in the required order of publication. Repeat as necessary.

loop_
_publ_author_name
_publ_author_address

    'Fernandes, William B.'
;
Science and Technology Center,
State University of Goi\'as
An\'apolis, GO 75132-903
Brazil
;
    'Noda-Perez, Caridad'
;
Institute of Chemistry,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil
;
    'Martins, Felipe T.'
;
Institute of Chemistry,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil
;
    'Li\~ao, Luciano M.'
;
Institute of Chemistry,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil
;
    'Malaspina, Lorraine A.'
;
Institute of Physics,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil
;
    'Lariucci, Carlito'
;
Institute of Physics,
Federal University of Goi\'as
Goi\'ania, GO 74001-970
Brazil
;
    'Camargo, Ademir J.'
;
Science and Technology Center,
State University of Goi\'as
An\'apolis, GO 75132-903
Brazil
;
    'Napolitano, Hamilton B.'
;
Science and Technology Center,
State University of Goi\'as
An\'apolis, GO 75132-903
Brazil

```

```

;
#----- SECTION 2. COMPOUND(S) DETAILS -----#
data_scan_0m

_audit_creation_date          2011-03-18T13:15:28-00:00
_audit_creation_method        'WinGX routine CIF_UPDATE'

#-----#
#          CHEMICAL INFORMATION          #
#-----#

_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_formula_moiety      'C20 H23 N1 O3'
_chemical_formula_sum         'C20 H23 N1 O3'
_chemical_formula_weight      325.39
_chemical_compound_source     'synthesis as described'

#-----#
#          UNIT CELL INFORMATION          #
#-----#

_space_group_crystal_system   monoclinic
_space_group_name_H-M_alt     'P 21/c'
_space_group_name_Hall        '-P 2ybc'
_space_group_IT_number        14
loop_
  _space_group_symop_operation_xyz
  'x, y, z'
  '-x, y+1/2, -z+1/2'
  '-x, -y, -z'
  'x, -y-1/2, z-1/2'

_cell_length_a                11.594(2)
_cell_length_b                11.7151(17)
_cell_length_c                14.202(2)
_cell_angle_alpha             90
_cell_angle_beta              110.147(5)
_cell_angle_gamma             90
_cell_volume                  1810.9(5)
_cell_formula_units_Z         4
_cell_measurement_temperature 293(2)
_cell_measurement_reflns_used 0
_cell_measurement_theta_min   0
_cell_measurement_theta_max   0
_cell_measurement_wavelength  0.71073

#-----#
#          CRYSTAL INFORMATION          #
#-----#

_exptl_crystal_description    plate
_exptl_crystal_colour         orange
_exptl_crystal_size_max       0.6
_exptl_crystal_size_mid       0.55
_exptl_crystal_size_min       0.2
_exptl_crystal_density_diffn  1.194
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000          696
_exptl_special_details

;
?
;

```

```

#-----#
#                               #
#                               #
#-----#

_exptl_absorpt_coefficient_mu      0.08
_exptl_absorpt_correction_type     none

#-----#
#                               #
#                               #
#-----#

_diffrn_source                      'sealed x-ray tube'
_diffrn_ambient_temperature         293(2)
_diffrn_radiation_wavelength        0.71073
_diffrn_radiation_type              MoK\alpha
_diffrn_radiation_monochromator      graphite
_diffrn_radiation_probe              x-ray
_diffrn_detector                    'APEX-II CCD'
_diffrn_orient_matrix_type           'x-axis to radiation source'
_diffrn_orient_matrix_ub_11          0.911797E-1
_diffrn_orient_matrix_ub_12          0.860516E-2
_diffrn_orient_matrix_ub_13          0.305879E-1
_diffrn_orient_matrix_ub_21          0.935126E-2
_diffrn_orient_matrix_ub_22          -0.301835E-1
_diffrn_orient_matrix_ub_23          -0.628445E-1
_diffrn_orient_matrix_ub_31          -0.632857E-2
_diffrn_orient_matrix_ub_32          0.793801E-1
_diffrn_orient_matrix_ub_33          -0.272119E-1
_diffrn_measurement_device           '\k-geometry diffractometer'
_diffrn_measurement_device_type      'Bruker APEX-II'
_diffrn_measurement_method           '\f or \w oscillation scans'
_diffrn_reflns_av_R_equivalents      0.0608
_diffrn_reflns_av_unetI/netI         0.0411
_diffrn_reflns_number                16991
_diffrn_reflns_limit_h_min           -13
_diffrn_reflns_limit_h_max           13
_diffrn_reflns_limit_k_min           -13
_diffrn_reflns_limit_k_max           13
_diffrn_reflns_limit_l_min           -16
_diffrn_reflns_limit_l_max           16
_diffrn_reflns_theta_min             2.31
_diffrn_reflns_theta_max             25.12
_diffrn_reflns_theta_full            25
_diffrn_measured_fraction_theta_full 1
_diffrn_measured_fraction_theta_max 0.997

_reflns_number_total                 3211
_reflns_number_gt                    2166
_reflns_threshold_expression          >2\s(I)
_diffrn_reflns_reduction_process

;
Scaled and merged with Sortav
R.H. Blessing, (1987) Cryst. Rev. 1, 3-58
R.H. Blessing, (1989) J. Appl. Cryst. 22, 396-397
;

#-----#
#                               #
#                               #
#-----#

_computing_data_collection           'Bruker APEX2 software'
_computing_cell_refinement           'SAINT ? integration software'
_computing_data_reduction            'SORTAV (Blessing, 1995)'
_computing_structure_solution         'SIR92 (Giacovazzo et al, 1993)'
_computing_structure_refinement       'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics         'Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997)'

```

```

_computing_publication_material
                                'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'

#-----#
#                               STRUCTURE SOLUTION                               #
#-----#

_atom_sites_solution_primary      direct
_atom_sites_solution_secondary    difmap
_atom_sites_solution_hydrogens    geom

#-----#
#                               REFINEMENT INFORMATION                           #
#-----#

_refine_special_details
;
Refinement of F^2^ against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F^2^, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F^2^. The threshold expression of
F^2^ > 2\s(F^2^) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F^2^ are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;
_refine_ls_structure_factor_coef    Fsqd
_refine_ls_matrix_type              full
_refine_ls_weighting_scheme          calc
_refine_ls_weighting_details
    'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0661P)^2^+0.5030P] where
P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_refine_ls_hydrogen_treatment        constr
_refine_ls_extinction_method          SHELXL
_refine_ls_extinction_expression
    Fc^^=kFc[1+0.001xFc^2^\l^3^/sin(2\q)]^-1/4^

_refine_ls_extinction_coef            0.008(2)
_refine_ls_number_reflns              3211
_refine_ls_number_parameters          294
_refine_ls_number_restraints          32
_refine_ls_R_factor_all               0.0818
_refine_ls_R_factor_gt                0.0501
_refine_ls_wR_factor_ref              0.1601
_refine_ls_wR_factor_gt               0.1327
_refine_ls_goodness_of_fit_ref        1.042
_refine_ls_restrained_S_all           1.04
_refine_ls_shift/su_max               0.001
_refine_ls_shift/su_mean              0
_refine_diff_density_max              0.231
_refine_diff_density_min              -0.154
_refine_diff_density_rms              0.032

#-----#
#                               ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS   #
#-----#

loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

loop_
  _atom_site_label

```

```

_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
N1 N 0.8911(2) -0.2231(2) 0.73993(18) 0.0881(7) Uani 1 1 d . . .
O1 O 0.83247(18) 0.25411(14) 0.27196(12) 0.0797(5) Uani 1 1 d . . .
O2 O 0.9206(3) -0.1870(2) 0.82473(17) 0.1275(9) Uani 1 1 d . . .
O3 O 0.8736(3) -0.3243(2) 0.71923(17) 0.1297(9) Uani 1 1 d . . .
C1 C 0.85383(18) 0.00885(16) 0.50381(14) 0.0517(5) Uani 1 1 d . . .
C2 C 0.8488(2) -0.10925(18) 0.48719(16) 0.0657(6) Uani 1 1 d . . .
H2 H 0.8364 -0.1368 0.423 0.079 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.8620(2) -0.18486(19) 0.56382(17) 0.0712(7) Uani 1 1 d . . .
H3 H 0.8594 -0.2631 0.5524 0.085 Uiso 1 1 calc R . .
C4 C 0.8792(2) -0.14255(19) 0.65797(16) 0.0628(6) Uani 1 1 d . . .
C5 C 0.8869(2) -0.0273(2) 0.67794(16) 0.0657(6) Uani 1 1 d . . .
H5 H 0.9003 -0.0004 0.7425 0.079 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.8742(2) 0.04697(17) 0.60033(15) 0.0596(6) Uani 1 1 d . . .
H6 H 0.8795 0.125 0.613 0.072 Uiso 1 1 calc R . .
C7 C 0.84067(19) 0.09084(17) 0.42327(15) 0.0556(5) Uani 1 1 d . . .
H7 H 0.8478 0.1677 0.4407 0.067 Uiso 1 1 calc R . .
C8 C 0.81977(19) 0.06645(17) 0.32861(15) 0.0556(5) Uani 1 1 d . . .
H8 H 0.8135 -0.01 0.3097 0.067 Uiso 1 1 calc R . .
C9 C 0.80566(19) 0.15374(18) 0.25055(15) 0.0567(5) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.7571(2) 0.11378(19) 0.14704(15) 0.0603(6) Uani 1 1 d . B .
H10 H 0.7665 0.0373 0.1337 0.072 Uiso 1 1 calc R . .
C11 C 0.70016(19) 0.18265(18) 0.07139(16) 0.0586(6) Uani 1 1 d DU . .
H11 H 0.6965 0.2583 0.0899 0.07 Uiso 1 1 calc R A 1
C12 C 0.6429(11) 0.1614(16) -0.0344(8) 0.054(3) Uani 0.551(5) 1 d PDU B 1
C13 C 0.5130(6) 0.2128(6) -0.0778(5) 0.0715(17) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
C14 C 0.4533(9) 0.1754(11) -0.1870(7) 0.140(4) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
H14A H 0.4286 0.245 -0.2256 0.169 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H14B H 0.3781 0.1363 -0.1908 0.169 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
C15 C 0.515(2) 0.100(3) -0.2459(13) 0.124(4) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
H15A H 0.4603 0.0367 -0.2747 0.149 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H15B H 0.5215 0.145 -0.3012 0.149 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
C16 C 0.6342(9) 0.0543(6) -0.1916(6) 0.0685(16) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
H16A H 0.6887 0.073 -0.228 0.082 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H16B H 0.6276 -0.0283 -0.191 0.082 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
C17 C 0.6937(7) 0.0949(6) -0.0837(6) 0.0657(17) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
C18 C 0.5250(13) 0.3439(11) -0.0621(10) 0.092(4) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
H18A H 0.4457 0.3788 -0.0911 0.139 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H18B H 0.5797 0.3737 -0.0938 0.139 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H18C H 0.5572 0.3605 0.0084 0.139 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
C19 C 0.4340(5) 0.1712(5) -0.0184(5) 0.105(2) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
H19A H 0.4712 0.1936 0.0505 0.158 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H19B H 0.4276 0.0895 -0.0225 0.158 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H19C H 0.3536 0.2043 -0.0456 0.158 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
C20 C 0.8205(14) 0.0464(18) -0.0398(13) 0.100(5) Uani 0.551(5) 1 d PD B 1
H20A H 0.8656 0.0879 0.0199 0.15 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H20B H 0.8618 0.0526 -0.0876 0.15 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
H20C H 0.8154 -0.0325 -0.0233 0.15 Uiso 0.551(5) 1 calc PR B 1
C12' C 0.6407(16) 0.1476(17) -0.0353(10) 0.060(5) Uani 0.449(5) 1 d PDU B 2
C13' C 0.6796(8) 0.0423(6) -0.0821(6) 0.062(2) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
C14' C 0.6276(16) 0.0586(16) -0.1968(11) 0.140(4) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
H14C H 0.6704 0.1201 -0.2166 0.169 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H14D H 0.6381 -0.0107 -0.2303 0.169 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
C15' C 0.491(3) 0.087(3) -0.2258(17) 0.124(4) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
H15C H 0.4466 0.0697 -0.2957 0.149 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H15D H 0.4539 0.0466 -0.1841 0.149 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
C16' C 0.4949(8) 0.2077(8) -0.2077(7) 0.086(3) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2

```

H16C H 0.4124 0.2389 -0.229 0.103 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H16D H 0.5407 0.2461 -0.2442 0.103 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
C17' C 0.5576(8) 0.2234(7) -0.0963(6) 0.073(2) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
C18' C 0.6231(6) -0.0674(4) -0.0537(4) 0.0799(19) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
H18D H 0.6484 -0.1329 -0.0823 0.12 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H18E H 0.5351 -0.0619 -0.0794 0.12 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H18F H 0.6509 -0.075 0.0179 0.12 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
C19' C 0.8220(12) 0.0331(19) -0.0481(12) 0.071(4) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
H19D H 0.855 0.0199 0.023 0.106 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H19E H 0.855 0.1028 -0.0636 0.106 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H19F H 0.8439 -0.0292 -0.0825 0.106 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
C20' C 0.510(2) 0.3312(17) -0.0691(19) 0.137(7) Uani 0.449(5) 1 d PD B 2
H20D H 0.4586 0.3142 -0.0304 0.206 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H20E H 0.463 0.3712 -0.129 0.206 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2
H20F H 0.5776 0.378 -0.0302 0.206 Uiso 0.449(5) 1 calc PR B 2

loop_

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
N1 0.0988(18) 0.0878(17) 0.0857(17) 0.0280(13) 0.0421(14) -0.0077(13)
O1 0.1170(15) 0.0563(10) 0.0678(10) 0.0062(8) 0.0342(9) 0.0038(9)
O2 0.198(3) 0.1235(18) 0.0762(14) 0.0307(12) 0.0672(16) 0.0118(16)
O3 0.173(2) 0.0871(16) 0.1174(17) 0.0381(13) 0.0354(16) -0.0396(15)
C1 0.0591(13) 0.0459(11) 0.0562(12) 0.0019(9) 0.0276(10) 0.0031(9)
C2 0.0891(17) 0.0551(13) 0.0564(12) -0.0040(10) 0.0294(12) -0.0082(11)
C3 0.0943(18) 0.0475(12) 0.0727(15) 0.0029(11) 0.0298(13) -0.0133(12)
C4 0.0672(14) 0.0630(14) 0.0648(13) 0.0143(11) 0.0310(11) -0.0053(11)
C5 0.0779(16) 0.0729(15) 0.0570(12) 0.0017(11) 0.0368(12) 0.0064(12)
C6 0.0748(15) 0.0519(12) 0.0606(12) 0.0001(10) 0.0340(11) 0.0090(10)
C7 0.0663(13) 0.0468(11) 0.0599(12) 0.0007(9) 0.0297(10) 0.0077(9)
C8 0.0633(13) 0.0489(11) 0.0587(12) 0.0011(9) 0.0261(10) 0.0052(10)
C9 0.0631(14) 0.0519(13) 0.0608(13) 0.0062(10) 0.0287(10) 0.0104(10)
C10 0.0705(15) 0.0567(12) 0.0593(12) 0.0059(10) 0.0297(11) 0.0034(10)
C11 0.0570(13) 0.0602(12) 0.0644(13) 0.0111(10) 0.0284(11) 0.0024(10)
C12 0.053(6) 0.051(4) 0.062(5) 0.012(4) 0.023(5) -0.002(5)
C13 0.052(4) 0.088(4) 0.069(4) 0.019(3) 0.014(3) -0.003(3)
C14 0.108(7) 0.209(10) 0.081(5) -0.014(5) 0.003(4) 0.011(5)
C15 0.107(9) 0.185(8) 0.072(7) -0.019(6) 0.020(5) -0.001(5)
C16 0.090(4) 0.063(3) 0.059(3) -0.005(2) 0.034(3) -0.028(3)
C17 0.078(4) 0.062(4) 0.063(3) 0.009(3) 0.032(3) -0.012(4)
C18 0.074(6) 0.092(7) 0.105(7) 0.031(5) 0.022(5) 0.042(6)
C19 0.059(3) 0.130(5) 0.137(5) 0.037(4) 0.045(3) 0.010(3)
C20 0.117(11) 0.097(9) 0.116(11) 0.011(7) 0.079(8) 0.031(7)
C12' 0.056(8) 0.065(10) 0.059(6) 0.015(5) 0.020(6) -0.016(5)
C13' 0.064(4) 0.064(5) 0.065(4) 0.005(4) 0.031(3) -0.006(4)
C14' 0.108(7) 0.209(10) 0.081(5) -0.014(5) 0.003(4) 0.011(5)
C15' 0.107(9) 0.185(8) 0.072(7) -0.019(6) 0.020(5) -0.001(5)
C16' 0.065(5) 0.087(5) 0.082(5) 0.033(4) -0.005(4) 0.004(4)
C17' 0.072(6) 0.070(4) 0.079(5) 0.010(3) 0.031(4) -0.003(4)
C18' 0.097(4) 0.065(3) 0.083(4) -0.004(3) 0.037(3) -0.011(3)
C19' 0.061(7) 0.097(10) 0.053(5) -0.006(5) 0.018(5) 0.004(6)
C20' 0.105(12) 0.097(11) 0.190(17) 0.015(10) 0.026(11) -0.013(8)

#-----#
MOLECULAR GEOMETRY #
#-----#

_geom_special_details

;

All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles

and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

```
;
loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
N1 O2 1.209(3) . ?
N1 O3 1.221(3) . ?
N1 C4 1.467(3) . ?
O1 C9 1.227(2) . ?
C1 C6 1.382(3) . ?
C1 C2 1.401(3) . ?
C1 C7 1.461(3) . ?
C2 C3 1.370(3) . ?
C2 H2 0.93 . ?
C3 C4 1.375(3) . ?
C3 H3 0.93 . ?
C4 C5 1.376(3) . ?
C5 C6 1.372(3) . ?
C5 H5 0.93 . ?
C6 H6 0.93 . ?
C7 C8 1.313(3) . ?
C7 H7 0.93 . ?
C8 C9 1.475(3) . ?
C8 H8 0.93 . ?
C9 C10 1.458(3) . ?
C10 C11 1.324(3) . ?
C10 H10 0.93 . ?
C11 C12 1.440(9) . ?
C11 C12' 1.490(10) . ?
C11 H11 0.93 . ?
C12 C17 1.315(8) . ?
C12 C13 1.5399(11) . ?
C13 C19 1.523(8) . ?
C13 C14 1.529(11) . ?
C13 C18 1.552(13) . ?
C14 C15 1.55(3) . ?
C14 H14A 0.97 . ?
C14 H14B 0.97 . ?
C15 C16 1.44(3) . ?
C15 H15A 0.97 . ?
C15 H15B 0.97 . ?
C16 C17 1.524(10) . ?
C16 H16A 0.97 . ?
C16 H16B 0.97 . ?
C17 C20 1.497(15) . ?
C18 H18A 0.96 . ?
C18 H18B 0.96 . ?
C18 H18C 0.96 . ?
C19 H19A 0.96 . ?
C19 H19B 0.96 . ?
C19 H19C 0.96 . ?
C20 H20A 0.96 . ?
C20 H20B 0.96 . ?
C20 H20C 0.96 . ?
C12' C17' 1.375(12) . ?
C12' C13' 1.5401(11) . ?
C13' C14' 1.543(15) . ?
C13' C19' 1.556(14) . ?
C13' C18' 1.558(8) . ?
C14' C15' 1.53(3) . ?
C14' H14C 0.97 . ?
C14' H14D 0.97 . ?
C15' C16' 1.43(3) . ?
```

C15' H15C 0.97 . ?
C15' H15D 0.97 . ?
C16' C17' 1.508(11) . ?
C16' H16C 0.97 . ?
C16' H16D 0.97 . ?
C17' C20' 1.481(17) . ?
C18' H18D 0.96 . ?
C18' H18E 0.96 . ?
C18' H18F 0.96 . ?
C19' H19D 0.96 . ?
C19' H19E 0.96 . ?
C19' H19F 0.96 . ?
C20' H20D 0.96 . ?
C20' H20E 0.96 . ?
C20' H20F 0.96 . ?

loop_

 _geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom_angle_publ_flag
O2 N1 O3 123.0(2) . . ?
O2 N1 C4 118.9(2) . . ?
O3 N1 C4 118.1(2) . . ?
C6 C1 C2 117.97(18) . . ?
C6 C1 C7 120.00(18) . . ?
C2 C1 C7 122.02(18) . . ?
C3 C2 C1 121.2(2) . . ?
C3 C2 H2 119.4 . . ?
C1 C2 H2 119.4 . . ?
C2 C3 C4 118.6(2) . . ?
C2 C3 H3 120.7 . . ?
C4 C3 H3 120.7 . . ?
C3 C4 C5 122.11(19) . . ?
C3 C4 N1 118.8(2) . . ?
C5 C4 N1 119.0(2) . . ?
C6 C5 C4 118.4(2) . . ?
C6 C5 H5 120.8 . . ?
C4 C5 H5 120.8 . . ?
C5 C6 C1 121.75(19) . . ?
C5 C6 H6 119.1 . . ?
C1 C6 H6 119.1 . . ?
C8 C7 C1 126.25(19) . . ?
C8 C7 H7 116.9 . . ?
C1 C7 H7 116.9 . . ?
C7 C8 C9 123.53(19) . . ?
C7 C8 H8 118.2 . . ?
C9 C8 H8 118.2 . . ?
O1 C9 C10 122.27(18) . . ?
O1 C9 C8 121.66(19) . . ?
C10 C9 C8 116.07(18) . . ?
C11 C10 C9 122.3(2) . . ?
C11 C10 H10 118.9 . . ?
C9 C10 H10 118.9 . . ?
C10 C11 C12 131.5(7) . . ?
C10 C11 C12' 125.8(7) . . ?
C12 C11 C12' 6.1(17) . . ?
C10 C11 H11 114.2 . . ?
C12 C11 H11 114.2 . . ?
C12' C11 H11 120 . . ?
C17 C12 C11 121.9(6) . . ?
C17 C12 C13 125.1(7) . . ?
C11 C12 C13 112.7(6) . . ?
C19 C13 C14 108.8(6) . . ?
C19 C13 C12 110.2(9) . . ?

C14 C13 C12 109.4(7) . . ?
C19 C13 C18 106.2(7) . . ?
C14 C13 C18 114.6(8) . . ?
C12 C13 C18 107.6(9) . . ?
C13 C14 C15 125.4(12) . . ?
C13 C14 H14A 106 . . ?
C15 C14 H14A 106 . . ?
C13 C14 H14B 106 . . ?
C15 C14 H14B 106 . . ?
H14A C14 H14B 106.3 . . ?
C16 C15 C14 117.4(12) . . ?
C16 C15 H15A 107.9 . . ?
C14 C15 H15A 107.9 . . ?
C16 C15 H15B 107.9 . . ?
C14 C15 H15B 107.9 . . ?
H15A C15 H15B 107.2 . . ?
C15 C16 C17 116.2(11) . . ?
C15 C16 H16A 108.2 . . ?
C17 C16 H16A 108.2 . . ?
C15 C16 H16B 108.2 . . ?
C17 C16 H16B 108.2 . . ?
H16A C16 H16B 107.4 . . ?
C12 C17 C20 124.0(9) . . ?
C12 C17 C16 126.1(8) . . ?
C20 C17 C16 109.9(9) . . ?
C17' C12' C11 116.2(7) . . ?
C17' C12' C13' 119.4(9) . . ?
C11 C12' C13' 123.9(8) . . ?
C12' C13' C14' 106.9(10) . . ?
C12' C13' C19' 111.0(11) . . ?
C14' C13' C19' 108.9(10) . . ?
C12' C13' C18' 109.8(12) . . ?
C14' C13' C18' 109.2(9) . . ?
C19' C13' C18' 111.0(9) . . ?
C15' C14' C13' 107.7(15) . . ?
C15' C14' H14C 110.2 . . ?
C13' C14' H14C 110.2 . . ?
C15' C14' H14D 110.2 . . ?
C13' C14' H14D 110.2 . . ?
H14C C14' H14D 108.5 . . ?
C16' C15' C14' 101.7(15) . . ?
C16' C15' H15C 111.4 . . ?
C14' C15' H15C 111.4 . . ?
C16' C15' H15D 111.4 . . ?
C14' C15' H15D 111.4 . . ?
H15C C15' H15D 109.3 . . ?
C15' C16' C17' 106.5(12) . . ?
C15' C16' H16C 110.4 . . ?
C17' C16' H16C 110.4 . . ?
C15' C16' H16D 110.4 . . ?
C17' C16' H16D 110.4 . . ?
H16C C16' H16D 108.6 . . ?
C12' C17' C20' 129.0(12) . . ?
C12' C17' C16' 124.2(8) . . ?
C20' C17' C16' 106.8(12) . . ?
C13' C18' H18D 109.5 . . ?
C13' C18' H18E 109.5 . . ?
H18D C18' H18E 109.5 . . ?
C13' C18' H18F 109.5 . . ?
H18D C18' H18F 109.5 . . ?
H18E C18' H18F 109.5 . . ?
C13' C19' H19D 109.5 . . ?
C13' C19' H19E 109.5 . . ?
H19D C19' H19E 109.5 . . ?
C13' C19' H19F 109.5 . . ?
H19D C19' H19F 109.5 . . ?
H19E C19' H19F 109.5 . . ?
C17' C20' H20D 109.5 . . ?

C17' C20' H20E 109.5 . . ?
H20D C20' H20E 109.5 . . ?
C17' C20' H20F 109.5 . . ?
H20D C20' H20F 109.5 . . ?
H20E C20' H20F 109.5 . . ?

loop_

_geom_torsion_atom_site_label_1
_geom_torsion_atom_site_label_2
_geom_torsion_atom_site_label_3
_geom_torsion_atom_site_label_4
_geom_torsion
_geom_torsion_site_symmetry_1
_geom_torsion_site_symmetry_2
_geom_torsion_site_symmetry_3
_geom_torsion_site_symmetry_4
_geom_torsion_publ_flag
C6 C1 C2 C3 0.9(3) ?
C7 C1 C2 C3 179.7(2) ?
C1 C2 C3 C4 0.6(4) ?
C2 C3 C4 C5 -1.8(4) ?
C2 C3 C4 N1 178.9(2) ?
O2 N1 C4 C3 171.3(3) ?
O3 N1 C4 C3 -6.8(4) ?
O2 N1 C4 C5 -8.0(4) ?
O3 N1 C4 C5 173.8(3) ?
C3 C4 C5 C6 1.4(4) ?
N1 C4 C5 C6 -179.3(2) ?
C4 C5 C6 C1 0.2(3) ?
C2 C1 C6 C5 -1.3(3) ?
C7 C1 C6 C5 179.9(2) ?
C6 C1 C7 C8 -179.2(2) ?
C2 C1 C7 C8 2.1(3) ?
C1 C7 C8 C9 179.09(19) ?
C7 C8 C9 O1 12.2(3) ?
C7 C8 C9 C10 -167.3(2) ?
O1 C9 C10 C11 -23.6(3) ?
C8 C9 C10 C11 155.81(19) ?
C9 C10 C11 C12 -178.0(10) ?
C9 C10 C11 C12' -175.7(12) ?
C10 C11 C12 C17 -42(3) ?
C12' C11 C12 C17 -60(10) ?
C10 C11 C12 C13 131.0(8) ?
C12' C11 C12 C13 113(13) ?
C17 C12 C13 C19 119.1(19) ?
C11 C12 C13 C19 -54.2(17) ?
C17 C12 C13 C14 -1(2) ?
C11 C12 C13 C14 -173.7(12) ?
C17 C12 C13 C18 -126(2) ?
C11 C12 C13 C18 61.2(17) ?
C19 C13 C14 C15 -121.9(14) ?
C12 C13 C14 C15 -1.4(19) ?
C18 C13 C14 C15 119.5(16) ?
C13 C14 C15 C16 5(2) ?
C14 C15 C16 C17 -6(2) ?
C11 C12 C17 C20 -8(3) ?
C13 C12 C17 C20 179.8(15) ?
C11 C12 C17 C16 171.4(10) ?
C13 C12 C17 C16 -1(3) ?
C15 C16 C17 C12 4.9(19) ?
C15 C16 C17 C20 -176.0(13) ?
C10 C11 C12' C17' 161.9(13) ?
C12 C11 C12' C17' -35(10) ?
C10 C11 C12' C13' -27(3) ?
C12 C11 C12' C13' 137(14) ?
C17' C12' C13' C14' 10(2) ?
C11 C12' C13' C14' -161.7(19) ?
C17' C12' C13' C19' 128.2(19) ?

C11 C12' C13' C19' -43(3) ?
C17' C12' C13' C18' -109(2) ?
C11 C12' C13' C18' 80(2) ?
C12' C13' C14' C15' -51(2) ?
C19' C13' C14' C15' -170.7(17) ?
C18' C13' C14' C15' 67.9(17) ?
C13' C14' C15' C16' 83.4(17) ?
C14' C15' C16' C17' -65.2(15) ?
C11 C12' C17' C20' -6(3) ?
C13' C12' C17' C20' -177.9(17) ?
C11 C12' C17' C16' 175.4(11) ?
C13' C12' C17' C16' 3(3) ?
C15' C16' C17' C12' 26(2) ?
C15' C16' C17' C20' -152.4(17) ?

END of CIF