



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

NISLAINE CAETANO SILVA

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO FLAVONOIDE $C_{16}H_{14}O_3$

Anápolis – GO

2013

NISLAINE CAETANO SILVA*

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO FLAVONOIDE C₁₆H₁₄O₃

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares na área de concentração em Química Orgânica.

*Bolsista CAPES

Orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis – GO

2013

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO FLAVONOIDE C₁₆H₁₄O₃

NISLAINE CAETANO SILVA

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, 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 (UEG)



Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



Profa. Dra. Anna Maria Canavaro Benite (UEG)

ANÁPOLIS, GO - BRASIL
OUTUBRO 2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, à minha família, em especial ao meu esposo e aos meus pais, pelo estímulo e apoio em todos os momentos da minha vida, principalmente em um momento importante como este.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sua fidelidade e pela grandeza do seu amor. Também ao meu esposo e aos meus pais pelo amor, dedicação e carinho e por me ajudar em mais uma etapa da minha vida.

A todos os meus professores de formação desde a graduação até aqui neste curso de mestrado, por acreditarem em mim e me incentivarem na continuidade dos meus estudos.

Ao Professor Doutor Hamilton Barbosa Napolitano, pelo respeito, dedicação, orientação, amizade e apoio durante todas as etapas deste trabalho.

À Universidade Estadual de Goiás, em especial a Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas (UNUCET), pelo apoio institucional e pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares (PPGCM).

A todos os colegas do programa e aos grandes amigos que fiz durante esta jornada, pelos momentos inesquecíveis que, com certeza, ficarão guardados para sempre em minha memória.

Em especial ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), por seu apoio e colaboração.

Ao Professor Doutor Gilberto Lúcio Benedito de Aquino pelas amostras cedidas e ao aluno Jefferson Luiz Fonseca da Silva que procedeu à síntese.

Aos Professores Doutores Carlos Alberto de Simone e Javier Alcides Ellena, pelas coletas de dados de difração de raios X feitas no Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP).

Ao Professor Doutor Luciano Morais do Instituto de Química da UFG, pelas análises de RMN feitas na Universidade Federal de Goiás (UFG).

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Obrigada!

RESUMO

Os flavonoides fazem parte de um grupo de compostos mais importantes e abundantes, ocorrendo em plantas, onde estão amplamente distribuídos. São compostos naturais e metabolitos secundários de origem vegetal presente em muitas frutas e legumes, bem como em bebidas. São amplamente estudados por seu amplo espectro de atividade biológica, incluindo efeitos anti-bacteriano, anti-inflamatória, anti-alérgica e anticancerígeno. Para conhecer a estrutura desses compostos faz se necessário determinar o arranjo dos átomos nas moléculas para entender suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Sendo assim, a cristalografia se apresenta como método de determinação estrutural, por proporcionar uma ampla aplicação para a elucidação de dessas moléculas e assim se apresenta como uma ferramenta fundamental para o estudo de estruturas químicas com atividade biológicas na formulação de novos fármacos. Pela cristalografia podemos definir o estudo das formas do cristal propondo sua estrutura e simetria das suas formas, através da difração de raios X em nível atômico molecular de materiais cristalinos. Essa metodologia permite o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos da estrutura molecular para compostos no estado cristalino. Este trabalho apresenta discussões fundamentais para se entender mais sobre o método cristalográfico, onde obtemos a estrutura de qualquer composto químico na forma cristalina.

PALAVRAS CHAVE: Flavonoides; Cristalização; Difração de raio X.

ABSTRACT

Flavonoids belong to a group of compounds the most important and abundant and occurs in plants, which are widely distributed. And natural compounds are secondary metabolites of plant origin present in many fruits and vegetables and beverages. Are widely studied for their broad spectrum of biological activity, including anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-allergic and anticancer To know the structure of these compounds makes it necessary to determine the arrangement of atoms in molecules to understand their chemical, physical and biological. Thus, crystallography is presented as a method of structural determination, by providing a wide application to the elucidation of these molecules and thus presents itself as a fundamental tool for the study of chemical structures with biological activity in the formulation of new drugs. Can be defined by crystallography study of the crystal forms of the proposed structure and symmetry of its forms by X ray diffraction at the atomic level of molecular crystalline materials. This methodology allows the knowledge of the three-dimensional arrangement of atoms in the molecular structure for compounds in the crystalline state. This paper presents fundamental to understanding discussions about the method crystallographic where we have the structure of any chemical compound in a crystalline form.

KEY-WORDS: Flavonoids; Crystallization; X ray Diffraction.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 TÓPICOS CONCEITUAIS DA CRISTALOGRAFIA.....	5
2.1 Simetria do Cristal.....	5
2.1.1 Simetria Translacional.....	6
2.1.2 Grupos Espaciais.....	10
2.2 Difração de Raio X.....	11
2.2.1 Espalhamento de raios X e o fator estrutura.....	17
2.2.2 Densidade Eletrônica, Problema da Fase e Métodos Diretos.....	18
2.3 Metodologia Cristalográfica.....	20
2.3.1 Coleta e Redução dos Dados	22
2.3.2 Solução, Refinamento e Validação	22
2.4 Banco de Dados Cristalográficos.....	25
2.4.1 Histórico.....	26
2.4.2 Aplicações e Recursos.....	26
2.4.2.1 Softwares do <i>Sistema CSD</i>	27
2.4.2.2 Softwares do <i>Gold Suite</i>	28
2.4.2.3 Softwares do <i>Life Sciences</i>	29
2.4.2.4 Softwares do <i>PowderDiffraction</i>	29
2.4.2.5 Softwares do <i>CSD Solid Form Suite</i>	29
2.4.2.6 Softwares do <i>Free Software</i>	29
3 ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DO FLAVONOIDE C ₁₆ H ₁₄ O ₃	31
3.1 Cristalização.....	31
3.2 Estrutura Cristalina e Molecular.....	32
3.3 Estruturas Similares no CCDC.....	40
3.4 Dados de Espectroscopia.....	41
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	44
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXO I.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural dos flavonoides.....	2
Figura 2. Fórmula estrutural do flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$	4
Figura 3. Representação esquemática de uma cela unitária com seus parâmetros de caracterização. (Adaptado de GIACOVAZZO et al., 2011).	7
Figura 4. Representação geométrica das 14 redes de Bravais. (Adaptado de CULLITY, 2001).....	9
Figura 5. Organograma conceitual dos processos de interação da radiação com a matéria. (Napolitano et al., 2007).	12
Figura 6. Representação ilustrativa do espalhamento decorrente de dois átomos. (Napolitano et al., 2007).	13
Figura 7. . Ilustração do espalhamento da onda incidente por um ângulo 2θ . (Napolitano et al., 2007).	15
Figura 8. Gráfico do comportamento do espalhamento atômico com $\sin \theta/\lambda$. (Napolitano et al., 2007).....	17
Figura 9. Ilustração do Difrátômetro Kappa - CCD, mostrando as possibilidades de movimento, cabeça do goniômetro com geometria kappa onde é montado o monocristal e detector de área CCD. (SALLUM, 2012).....	21
Figura 10. Ilustração esquemática do método de evaporação lenta do crescimento de monocristal.	31
Figura 11. Fórmula estrutural básica das Diidrocumarinas(1) e dos Flavonoides (2)....	33
Figura 12. Representação ORTEP do flavonóide $C_{16}H_{14}O_3$, mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a 30% de probabilidade.	35
Figura 13. (a) Interações $C16-H16 \cdots O3$ e $C10-H10 \cdots O2$ (b) Interações não clássicas para o composto $C_{16}H_{14}O_3$	39
Figura 14. Ilustração do empacotamento cristalino da estrutura $C_{16}H_{14}O_3$	40
Figura 15. Espectro de Massa do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$	41
Figura 16. Espectro na região do Infravermelho do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$	42
Figura 17. Espectro de RMN- 1H do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$	43
Figura 18. Espectro de RMN- ^{13}C do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação dos parâmetros cristalográficos dos sete sistemas cristalinos.....	8
Tabela 2. Grupos espaciais para o sistema Monoclínico.....	11
Tabela 3. Dados cristalográficos e experimentais para o composto $C_{16}H_{14}O_3$	34
Tabela 4. Distâncias interatômicas dos átomos não hidrogenóides do composto $C_{16}H_{14}O_3$	36
Tabela 5. Ângulos de Ligação dos átomos não hidrogenóides do composto $C_{16}H_{14}O_3$..	37
Tabela 6. Ângulos diedrais dos átomos não hidrogenóides do composto $C_{16}H_{14}O_3$	38

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCD	<i>Charge Coupled Device</i>
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CG	Cromatografia Gasosa
CSD	<i>Cambridge Structural Data Base</i>
EUA	Estados Unidos da América
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
IV	Infravermelho
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares
QTEA	Química Teórica e Estrutural de Anápolis
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
UEG	Universidade Estadual de Goiás
UFG	Universidade Federal de Goiás
UNUCET	Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas

1 INTRODUÇÃO

Para conhecer a estrutura de pequenas moléculas, tanto sintéticas quanto isoladas de fontes naturais, é necessário determinar o arranjo dos átomos nas moléculas para entender as propriedades químicas, físicas e biológicas. Em particular, a determinação estrutural de pequenas moléculas de estruturas orgânicas é atividade pioneira na pesquisa em química orgânica. Havendo assim, uma variedade de técnicas químicas e físicas, estas últimas associadas principalmente aos métodos espectroscópicos e espectrométricos (STOUT, 1989).

Dentre os compostos extensivamente estudados e frequentemente submetidos a alterações estruturais em busca de moléculas mais ativas frente à mistura, os flavonoides são um dos grupos de compostos mais importantes ocorrendo em plantas, onde estão amplamente distribuídos. Também exibem uma vasta gama de atividade biológica, incluindo efeitos anti-bacteriano, anti-inflamatória, anti-alérgica e ações antitrombóticas. Os flavonoides comportam como antioxidantes, por uma variedade de maneiras incluindo a captura direta de espécies reativas de oxigênio, a inibição das enzimas responsáveis pela produção de ânion superóxido, a quelação de metais de transição envolvidos em processos que formam radicais e prevenção do processo de peroxidação, reduzindo e alcoxiloperoxilas (BIESAGA, 2011).

Os flavonoides são compostos naturais e metabolitos secundários de origem vegetal presente em muitas frutas e legumes, bem como em bebidas (por exemplo, chás, vinhos). Um amplo espectro de fatores biológicos tem sido atribuído aos flavonoides, como protetor contra a inflamação, a progressão do tumor, acidente vascular cerebral e doenças neurodegenerativas. Além disso, foi relatado que repetidamente ingestão dietética flavonoide está inversamente correlacionada com a incidência de doenças cardiovasculares. Entre as várias atividades biológicas de flavonoides, sua potência como antioxidante é sugerida como um efeito benéfico à saúde (SIWAK *et al.*, 2013).

Em plantas, os flavonoides e os isoflavonoides são sintetizados a partir das chalconas, que estão abundantemente distribuídas nos vegetais. Os flavonoides, um dos grupos mais abundantes naturalmente ocorrendo em compostos polifenólicos, podem exibir uma ampla variedade de parâmetros fisiológicos. Dificuldades que rodeiam o isolamento do indivíduo flavonoides a partir de materiais de plantas (baixo rendimento, misturas inseparáveis e um desejo de estudar as atividades fisiológicas). Os compostos

podem ser substituídos de forma diferente conduzindo a investigações extensivas para a síntese dos monômeros existentes nos flavonoides. Métodos sintéticos são muitas vezes dificultados por várias etapas rotineiras no processo, quantidades estequiométricas, por vezes, reagentes altamente venenoso, o uso de condições de reação severas e baixo rendimento global (MILLER *et al.*, 2012).

Os flavonoides fazem parte de uma família de compostos polifenólicos mais abundantes nos vegetais e representam uma das mais predominantes classes de compostos (HOLLMAN & KATAN, 1997). Mais de 8.000 compostos com estrutura de flavonoides estão identificados, formados a partir de uma estrutura básica (Figura 1) e combinações de vários grupos substituintes, como hidroxilas e metoxilas (HODEK *et al.*, 2002). Dentre os flavonoides, podemos citar: chalconas, flavonas, flavononas, flavonóis, antrocianinas e isoflavonas (CANIVENC-LAVIER *et al.*, 1996).

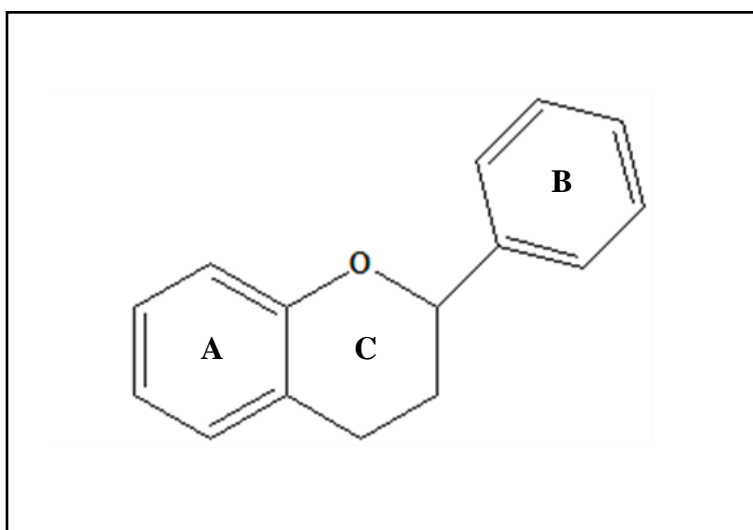


Figura 1. Fórmula estrutural dos Flavonoides.

Flavonoides naturais são produtos de origem biossintética mista. Eles são biossintetizados através de uma via do ácido chiquimato¹ e também do acetato (acetil coenzima A). A via do ácido chiquimato origina o ácido cinâmico e seus derivados com nove átomos de carbono, na forma de coenzima A, e a via do acetato origina um tricetídeo com seis átomos de carbono; a condensação de um destes derivados de ácido

¹A via do ácido chiquímico origina o ácido cinâmico e seus derivados (ácidos cafeico, ferúlico, sinápico, etc.) com nove átomos de carbono, na forma de coenzima A, e a via do acetato origina um tricetídeo com seis átomos de carbono; a condensação de um destes derivados de ácido cinâmico com o tricetídeo gera uma chalcona com 15 átomos de carbono, que é o precursor inicial de toda a classe dos flavonoides (DAS, 2006).

cinâmico com o tricetídeo gera uma chalcona com 15 átomos de carbono, que é o precursor inicial de toda a classe dos flavonoides. A partir da chalcona, todos os demais derivados flavonoídicos são formados (DAS, 2006).

Os flavonoides constituem uma classe de polifenóis utilizados no cotidiano e possuem atividades biológicas bastante diversificadas, dentre essas as mais importantes são a capacidade antioxidante e antitumoral. Existe um consenso que estabelece que essas propriedades possuam correlação com a capacidade dos flavonoides de serem quelantes do ferro e sequestradores de radicais livres, além de serem capazes de inibir oxidases como a fosfolipase A2² (TRUEBA, 2005). Estes componentes polifenólicos de frutas, legumes e bebidas são importantes contribuintes para a saúde, traz benefícios como atividade anticancerígena, antiviral e reduz o risco de doenças cardíacas coronárias. Recentemente, muita atenção tem se centrado na bioquímica protetora, com a função de antioxidante de ocorrência natural no sistema biológico e em seus mecanismos de ação. Os flavonoides foram considerados importantes para prevenção de doenças, na captura de radicais livres e na sua ação antioxidante (CHU *et al.*, 2004).

A grande maioria dos fármacos deve seus efeitos à sua ligação específica a uma biomacromolécula ou alvo molecular. Este alvo, geralmente uma enzima ou um receptor, pode ter sua estrutura conhecida ou não. O conhecimento da topografia molecular tridimensional do receptor, particularmente do sítio ativo de interação, permite o desenho de inibidores enzimáticos ou de antagonistas/agonistas de receptores, por processos de complementaridade molecular planejada. Porém, nem sempre o bioligante farmacodinamicamente apropriado possui um perfil de biodisponibilidade adequado, necessitando, em muitos casos, de modificações moleculares que ajustem os fatores farmacocinéticos para seu emprego terapêutico. Por outro lado, quando a estrutura do biorreceptor não é conhecida, o desenho molecular do candidato a novo fármaco inicia-se pela estrutura da micromolécula endógena envolvida na fisiopatologia do processo em questão, variando-se o índice de similaridade molecular, de tal forma que se identifique um análogo ativo (BIESAGA, 2011).

²A fosfolipase A2 é uma enzima envolvida no processo inflamatório. Cataliza a hidrólise do ácido graxo do fosfolípídeo de membrana, liberando ácido araquidônico e iniciando a via metabólica da cascata do ácido araquidônico, importantíssima no processo inflamatório. As fosfolipasas A2 pertencem a uma superfamília de enzimas que realizam a clivagem de fosfolípídios da membrana celular em ácidos graxos e lisofosfolípídios, numa reação dependente de cálcio. As PLA2s apresentam um importante papel em várias funções celulares, incluindo manutenção dos fosfolípídios celulares, geração de prostaglandinas e leucotrienos, tradução de sinais, proliferação celular e contração muscular (TRUEBA, 2005).

As modificações produzidas pela introdução de um substituinte podem modificar várias propriedades físico-químicas da molécula, tais como: hidrofobicidade, densidade eletrônica e conformação estrutural, cuja análise poderá orientar novas sínteses. Várias estratégias foram desenvolvidas para compreender os diversos parâmetros físico-químicos numa pequena série de compostos ou grupo de teste. Um bom planejamento permite conseguir um grupo de substâncias-teste importante para realizar um tratamento quantitativo da relação estrutura-atividade (CHIARADIA, 2008).

Neste trabalho será apresentada e discutida a estrutura cristalina e molecular do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$, que pertence a uma classe de compostos cíclicos denominada ciclitol. Apresenta em sua arquitetura molecular três anéis A, B e C. O anel A é aromático com nenhum ligante. O anel B também é aromático com um ligante metoxi. O anel C tem ciclo não aromático com O e um ligante O (carbonila), formando um éster (Figura 2). Sua fórmula estrutural se assemelha as diidrocumarina, compostos biologicamente ativos e com amplo espectro de ação citados na literatura.

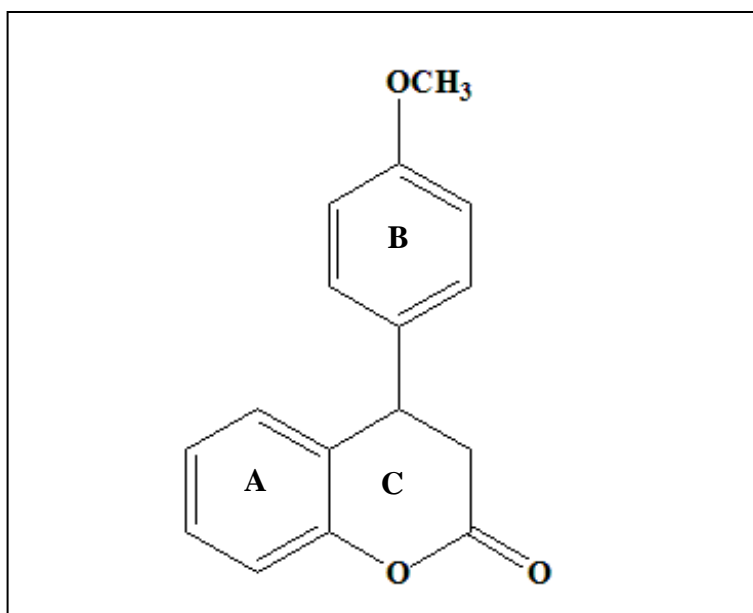


Figura 2. Fórmula estrutural do flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$.

2 TÓPICOS CONCEITUAIS DA CRISTALOGRAFIA

2.1 *Simetria do Cristal*

A Cristalografia é um método experimental que discute as percepções de estrutura da matéria bem como uma ampliação dos sentidos do ser humano ao nível atômico molecular. Pela cristalografia podemos definir o estudo das formas do cristal propondo sua estrutura e simetria de suas formas, através da difração de raios X em nível atômico molecular de materiais cristalinos. Pois o arranjo ordenado de material cristalino é conhecido como a estrutura do cristal formado por celas unitárias, planos de rede e etc. Essa metodologia permite o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos da estrutura molecular para compostos no estado cristalino. Nesse sentido, o trabalho de caracterização estrutural da amostra cristalina é a construção da densidade eletrônica dos átomos a partir das amplitudes e fases dos fatores de estrutura. Precisamente conhecidas as posições dos átomos, são calculadas as distâncias interatômicas, os ângulos de ligação, os ângulos conformacionais e são determinadas as interações intermoleculares envolvidas no empacotamento molecular (DESCHAMPS, 2010).

A perfeita periodicidade está vinculado ao conceito de cristal ideal cuja organização está livre de frequentes imperfeições tais como: vacâncias, impurezas e de desarranjo da mosaicidade (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). A cristalografia de raios X é uma metodologia de determinação da estrutura molecular baseada no fenômeno da difração que ocorre devido à interação da radiação eletromagnética com a matéria cristalina, não necessitando conhecimento algum a respeito do composto *a priori* (DRENTH, 1994). A cristalografia apresenta uma grande importância para as ciências, ela proporciona uma ampla aplicação por ser um método fundamental para a elucidação de novas moléculas e assim se apresenta como uma ferramenta fundamental para o estudo de estruturas químicas com atividade biológicas na formulação de novos fármacos (BERMAN *et al.*, 2000).

Apesar de se ter uma gama extensa de novos fármacos há ainda a possibilidade de se ter um polimorfismo estrutural dos existentes, visto que o pode apresentar diferentes formas nas dimensões de sua cela unitária, arranjo atômico e/ou interações intermoleculares, proporcionando novas estruturas tridimensionais. Diferentes polimorfos de um dado composto têm diferentes propriedades físico-

químicas: ponto de fusão, ponto de ebulição, condutividade, volume, densidade, cor, morfologia, higroscopicidade, solubilidade, dissolução e estabilidade química (MATTEI, 2011). O termo simetria é proveniente do Grego: $\sigma\upsilon\mu\mu\epsilon\tau\rho\acute{\iota}\alpha$ = [sin (com) + métron (medida)]. Refere-se ao conjunto de propriedades que se relacionam com a forma de determinado objeto e que descrevem a sua aparência, sendo considerado um dos princípios basilares das ciências naturais. Por definição é a propriedade pela qual um ente exhibe partes correspondentes ou congruentes quando submetido a uma determinada operação, mantendo a sua forma sem variação (NEVES *et al.*, 2010).

Os elementos de simetria considerados nos estudos cristalográficos são planos, centro de inversão e eixos. Planos de simetria de um cristal são planos imaginários que dividem o sólido em duas porções equivalentes, em que uma é a imagem especular da outra (espelhamento ou reflexão). Centro de inversão é um ponto imaginário no interior dos cristais, segundo o qual as distâncias iguais se encontram elementos geométricos equivalentes na superfície. Eixos de simetria são linhas imaginárias no interior dos cristais, segundo as quais os mesmos, girando 360° , repetirão “n” posições equivalentes no espaço, sendo “n” a ordem do eixo em questão. Os eixos de simetria se manifestam nas operações de rotação e por roto-inversão (NEVES *et al.*, 2010). Existem dois tipos de simetria: translacional e pontual. A primeira refere-se ao fato de existir no cristal uma unidade que se repete no espaço, enquanto a segunda restringe-se ao caso pontual da unidade molecular (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989).

2.1.1 Simetria Translacional

A translação é uma operação de simetria presente no cristal que apresenta um padrão de repetição quando observada desde um ponto inicial (STARIOLO, 2009). Por obter um padrão cristalográfico, o cristal deve possuir algum tipo de simetria translacional que derivará uma caracterização estrutural. O estudo da simetria translacional possibilita caracterizar um monocristal a partir de uma unidade fundamental de cela unitária por meio de ponto, um eixo ou um plano que constituem os elementos de simetria, conforme a Figura 3 (CHATTERJEE, 2008).

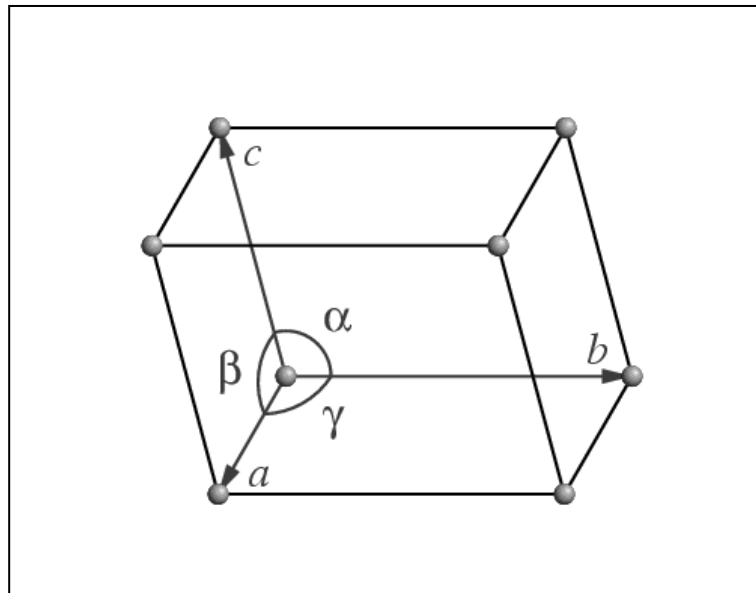


Figura 3. Representação esquemática de uma célula unitária com seus parâmetros de caracterização. (Adaptado de GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Desta forma, cada ponto deste modelo é equivalente com seus vizinhos por simetria translacional, apresentando um padrão de vizinhança similar. A rede mostra a repetição natural da estrutura, mas não mostra o conteúdo da célula unitária (CULLITY *et al.*, 2001; GLUSKER *et al.*, 1994). Para caracterizarmos uma célula unitária devemos utilizar parâmetros, podendo ser seis tipos: divididos em três axiais (a , b e c) e três angulares (α , β e γ), são eles que vão caracterizar a célula unitária (CULLITY *et al.*, 2001). Os parâmetros de célula unitária caracterizam assim 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 célula unitária, sendo esta, a unidade básica para a reconstrução da estrutura cristalina completa.

Sendo assim os cristais podem ser qualificados em sete sistemas cristalinos considerando os parâmetros da célula unitária. Os sistemas cristalinos são oriundos dos eixos de rotação de ordem 1 para o sistema triclinico, de ordem 2 para o sistema monoclinico, de ordem 3 para o sistema ortorrômbico, de ordem 4 para o sistema tetragonal e de ordem 6 para o sistema hexagonal, como na Tabela 1 (CLEGG, 2009).

Tabela 1. Apresentação dos parâmetros cristalográficos dos sete sistemas cristalinos.

Sistema Cristalino	Parâmetros Simetria	Parâmetros da Cella Unitária	Nº Parâmetros Independentes
<i>Triclínico</i>	1	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	6
<i>Monoclínico</i>	2/m	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ;$ $\beta > 90^\circ$	4
<i>Ortorrômbico</i>	mmm	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	3
<i>Tetragonal</i>	4/mmm	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	2
<i>Trigonal</i>	6/mmm ou 3m	$a = b = c, \alpha = \beta = 90^\circ,$ $\gamma = 120^\circ$	2
<i>Hexagonal</i>	6/mmm	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ,$ $\gamma = 120^\circ$	2
<i>Cúbico</i>	m3m	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	1

Para fazer um estudo de um determinado cristal, deve-se saber que, os parâmetros não são mais importantes do que o mais alto grau de simetria, pois escolhe a cela unitária, levando em consideração a mais alta for a simetria cristal. O conteúdo de uma cela unitária varia de cristal para cristal e pode conter desde poucos íons até algumas dezenas de moléculas com milhares de átomos (NAGEM, 2003).

Os parâmetros de uma cela unitária a , b e c e ângulos α , β e γ localizados em uma origem O da rede cristalina, possuem um único plano que corta todo o cristal, intercepta os vetores a , b e c nos pontos a/h , b/k e c/l , respectivamente, sendo h , k e l inteiros. Os números h , k e l são chamados de índices de Miller e podem ser usados para dar nome ao plano, ou seja, uma notação utilizada para identificar direções e planos cristalinos. Pode-se mostrar que a menor distância d_{hkl} entre este plano e a origem O da rede cristalina. Se uma sequência de planos paralelos ao plano inicial é criada, mantendo a mesma distância d_{hkl} entre eles, uma família de planos (hkl) atravessará todos os pontos da rede cristalina, os planos cristalinos que não cortam um dos vetores a , b ou c possuem um índice de Miller, para aquela direção, igual a zero (NAGEM, 2003).

Em 1848, o cristalógrafo francês Augusto Bravais mostrou que na natureza só há 14 redes cristalinas encontradas. Ele provou que as diferentes combinações possíveis das simetrias de rede primitiva com os tipos de centros de cela devido ao padrão de vizinhança levam a 14 resultados distintos, mostrados na Figura 4.

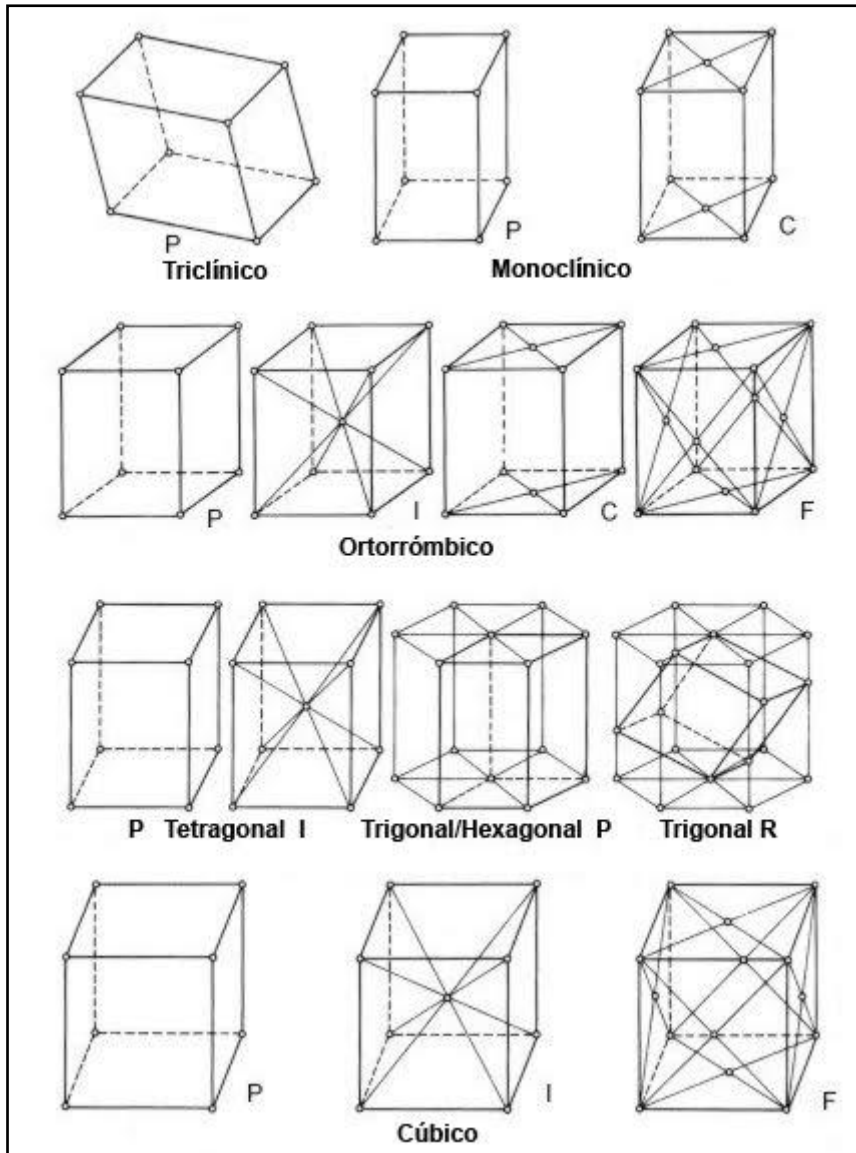


Figura 4. Representação geométrica das 14 redes de Bravais. (Adaptado de CULLITY, 2001).

Rede de Bravais é uma rede tridimensional de pontos, gerada pelos vértices das celas unitárias com mesma vizinhança para todas as direções, através da topologia, ou seja, da localização dos pontos reticulares na cela unitária, e pelo padrão de vizinhança obtido da rede (STOUT & JENSEN, 1989). Estes conjuntos de pontos idênticos no sólido cristalino mostra um arranjo infinito com um ponto presente em

cada cela unitária, o que chamamos de rede cristalina. Por isso estes pontos fazem a composição das 14 Redes de Bravais. Todos os materiais cristalinos até agora identificados pertencem a um dos 14 arranjos tridimensionais correspondentes às estruturas cristalinas básicas de Bravais (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Existem 32 grupos pontuais obtidos através da combinação dos eixos de rotação, sendo que há restrições quanto a rotação. Cada rotação de um mesmo eixo, dois ou de um terceiro eixo pode gerar uma rotação própria ou imprópria. 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 (CLEGG, 2009). Dos 32 grupos pontuais possíveis, são formados pelos 10 elementos básicos de simetria e mais 22 combinações entre estes, possíveis porque muitas levam a repetições de simetria e outras são incompatíveis com a simetria cristalina, ou seja, os elementos de simetria não podem ser combinados aleatoriamente, estes estão dispostos por sistema cristalino e em três categorias diferentes. Os grupos pontuais centrossimétricos são também conhecidos como grupos de Laue. São importantes, pois possibilitam determinar qual parte da esfera de difração do espaço recíproco é única e qual é redundante e assim se obtém os sistemas cristalinos (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

2.1.2 Grupos Espaciais

As combinações dos grupos pontuais com a simetria translacional geram 230 maneiras possíveis de organização da matéria no estado cristalino. Conjuntos que se denomina de *grupos espaciais* (HAHN, 2005). Se combinar as 14 redes de Bravais com os grupos pontuais serão gerados 73 grupos espaciais simórficos, nos quais as redes de Bravais são o único tipo de simetria translacional presente. Pode-se também substituir planos espelhos com planos deslizados e eixos de rotação com eixos “parafuso” para gerar um adicional de 157 grupos espaciais, tendo-se um total de 230 únicas formas de classificar a matéria (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Todos os 230 grupos espaciais estão relacionados na *International Tables for Crystallography* (ITC), fornecendo todos os diferentes modos possíveis de se empacotar a matéria ou arranjar em uma rede. Os grupos espaciais para o sistema monoclinico é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Grupos espaciais para o sistema Monoclínico.

Grupo pontual	Grupo espacial
2	$P2 P2_1 C2$
m	$Pm Pc Cm Cc$
2/m	$P2/m P2_1/m C2/m P2/c P2_1/c C2/c$

2.2 Difração de Raios X

Somente no final do século XIX, Wilhelm Conrad Röntgen na Universidade de Wurzburg, construiu um tubo de raios catódicos e observou que os raios provenientes do tubo viajavam em linha reta sendo eles ainda desconhecidos o denominou raios X. Em seus experimentos observou que o anodo de um metal pesado, emite raios X mais penetrantes que os originados de um elemento leve, isso ocorre com o aumento da voltagem no tubo. Com esta descoberta Röntgen ganhou o primeiro prêmio Nobel de Física. Logo depois Peter Paul Ewald e Max Von Laue, discutiu suas conclusões sobre a propagação da luz através de um cristal, pequenos osciladores periodicamente espaçados em três dimensões. Laue propôs uma teoria de difração da luz por grade de uma e de duas dimensões, para o problema de difração por um cristal, que possui uma grade tridimensional, e obteve o prêmio Nobel por sua teoria de difração.

Durante o verão de 1912, William Henry Bragg e William Lawrence Bragg fizeram uma análise do trabalho de Laue sobre difração de raios X com o uso de esfarelita, ZnS. Tentaram assim, explicar os pontos de difração observados como sendo produzidos por raios X “corpúsculares”, que passam através de túneis formados por linhas no cristal. Mais tarde, W. L. Bragg convenceu-se da autenticidade do postulado de Laue quanto à natureza dos raios X. Então, Charles Thomson Rees Wilson sugeriu que W.L. Bragg refletisse raios X por uma face de clivagem do cristal de esfarelita. O sucesso da reflexão fez com que W.H. Bragg construísse um espectrômetro de raios X, o qual permite uma medida quantitativa das intensidades de raios X.

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 representação de um organograma mostra 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), conforme a Figura 5.

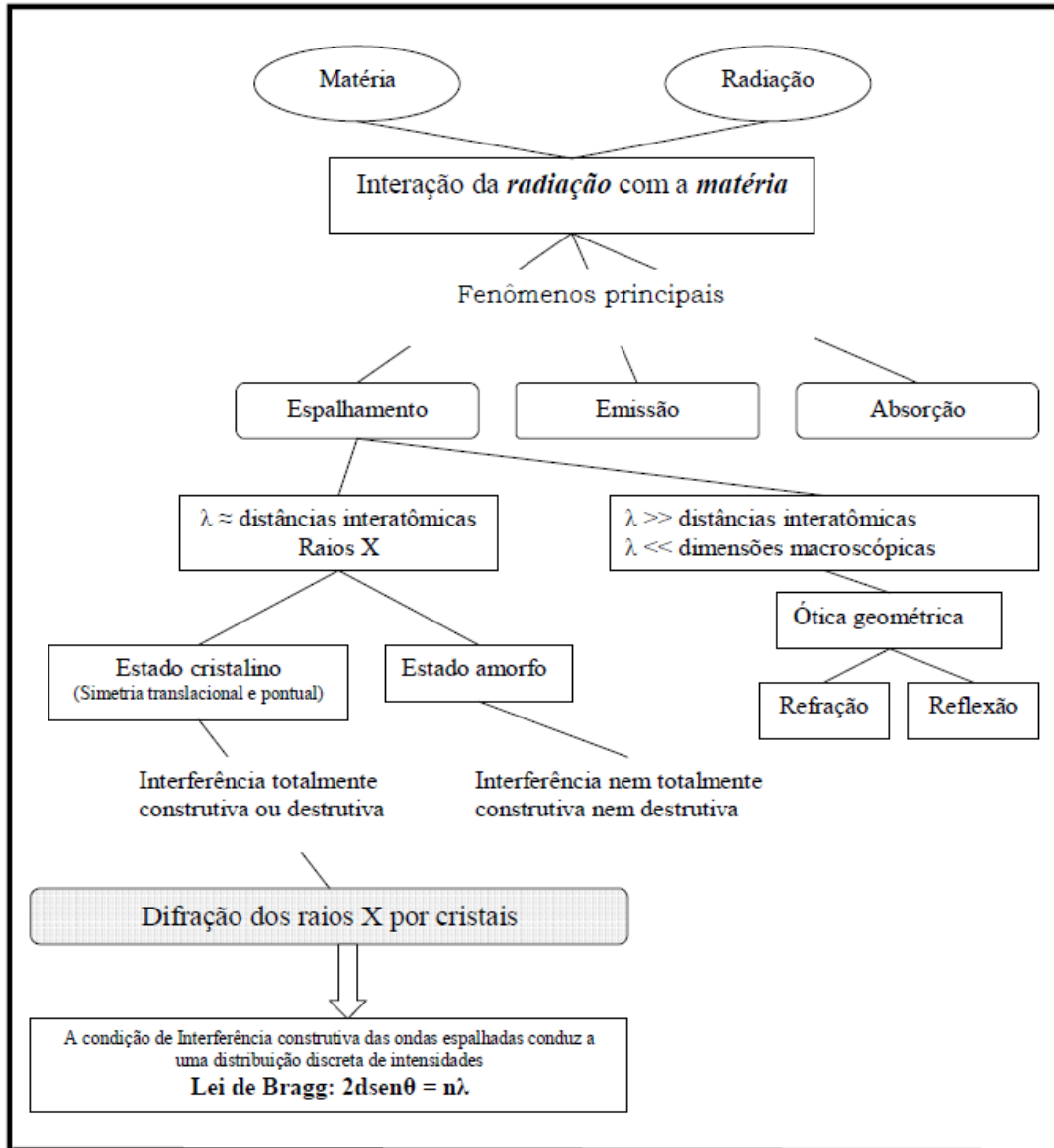


Figura 5. Organograma conceitual dos processos de interação da radiação com a matéria. (Napolitano *et al.*, 2007).

O fenômeno de difração ocorre quando uma onda encontra uma série de obstáculos espaçados regularmente, que são capazes de espalhar a onda e o espaçamento entre eles é comparável em magnitude ao comprimento de onda.

A radiação X espalhadas por uma unidade de cela de uma estrutura em qualquer direção em que há um máximo de difração tem uma combinação particular de

fase e amplitude relativa, o Fator de Estrutura, simbolizado por F ou $F(hkl)$. É a razão entre a amplitude da radiação dispersa em uma direção determinada pelo conteúdo de uma cela unitária, a que dispersa por um único elétron na origem da unidade cela sob as mesmas condições.

A equação de Bragg (indicado pela Equação 10) é uma relação matemática que permite à cristalografia determinar as direções de interferência construtiva em um cristal. Pois a difração de raios X é uma ferramenta *ab initio* e compreende o fenômeno de espalhamento e a interferência construtiva. Bragg, trabalhando com cristais, mostrou que a distribuição angular da radiação espalhada deveria ser entendida considerando que o feixe se comporta como fosse refletido a partir dos planos passando pelos pontos da rede (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). 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 dois planos paralelos. Essa condição estabelece que a diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente (STOUT & JENSEN, 1989).

Portanto quando se faz uma análise do espalhamento de raios X por elétrons considera-se a geometria de um experimento típico de espalhamento (Figura 6), observe que um átomo a_2 na posição M com distância r de outro átomo a_1 , na posição O da origem. O vetor unitário, s_0 , \mathbf{o} , descreve a direção da radiação incidente, enquanto que o outro vetor unitário s , representa uma direção particular do feixe espalhado.

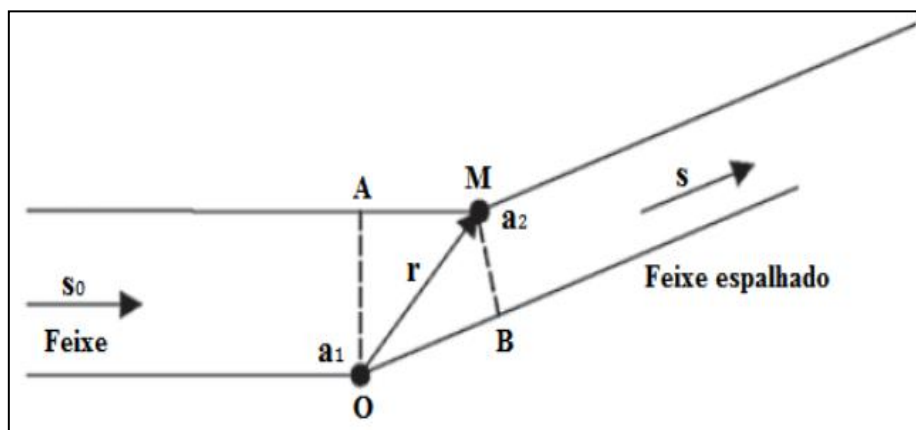


Figura 6. Representação ilustrativa do espalhamento decorrente de dois átomos (Napolitano *et al.*, 2007).

Para um vetor incidente na amostra, temos um vetor refletido com o mesmo ângulo de incidência, para isto temos uma diferença de caminho óptico δ entre elas, mostrado na Equação 1

$$\overline{OB} - \overline{AM} = \delta \quad (1)$$

E para quantificar a diferença de fase para o fenômeno do espalhamento, utiliza-se uma expressão que correlaciona fase e a diferença de caminho óptico das ondas espalhadas, como mostra a Equação 2

$$\varnothing = \frac{2\pi}{\lambda} \delta \quad (2)$$

Na Equação 3 as ondas incidentes e espalhadas podem ser definidas pelos vetores unitários, s e s_o , vejamos na Equação 3

$$\delta = r(s - s_o) \quad (3)$$

Quando substituimos o δ da Equação 3 na Equação 2 obtemos, uma outra equação, conforme mostra a Equação 4

$$\varnothing = 2\pi r \frac{(s-s_o)}{\lambda} \quad (4)$$

Observa-se que na equação, o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas, não depende somente dos três parâmetros, s , s_o , e λ , mas unicamente da combinação deles, como mostra na Equação 5

$$\mathbf{S} = \frac{(s-s_o)}{\lambda} \quad (5)$$

A Equação 5 trás o resultado do vetor do espalhamento atômico. Logo, quando fazemos a substituição desse vetor, na Equação 4, temos outra equação, que mostra a diferença de fase do fenômeno da difração, conforme mostra a Equação 6

$$\phi = 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S} \quad (6)$$

Sabe-se que o produto escalar entre os vetores \mathbf{r} e \mathbf{S} precisam ser um número inteiro ou zero para que esteja na fase, quando observamos a vimos que a fase depende da mudança de direção, que é dada pelo vetor, \mathbf{S} , e também da posição do vetor espalhador, \mathbf{r} . Portanto, a fase depende diretamente do espaço direto, vetor \mathbf{r} , e também do espaço recíproco, vetor \mathbf{S} , isso que dizer que essa quantidade $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$, corresponde ao produto escalar entre o vetor posição de cada átomo, \mathbf{r} , e o vetor do espaço recíproco, \mathbf{S} . No experimento ocorre em um plano hkl , essa distância é dada pelo índice hkl , como mostra a Figura 7.

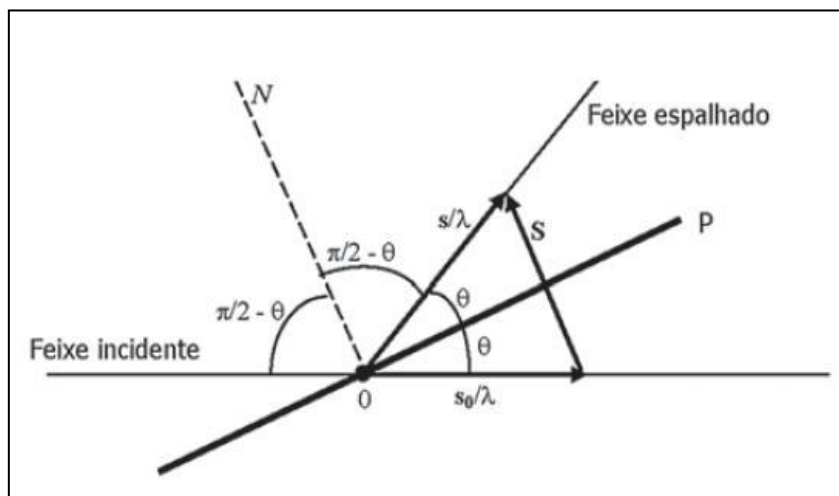


Figura 7. Ilustração do espalhamento da onda incidente por um ângulo 2θ . (Napolitano *et al.*, 2007).

Na Figura 7, podemos observar que o P representa o plano reticular, N é a normal desse plano, e a direção vetor \mathbf{S} é perpendicular ao plano que forma um ângulo θ com os feixes incidentes e espalhados. O P do plano reticularbi-secciona o ângulo formado entres e s_0 , pois o ângulo entre a direção de observação e o feixe incidente é 2θ , sendo assim temos que o módulo do vetor $|\mathbf{S}|$ é:

$$\frac{|S|}{2} = \frac{|s|}{|\lambda|} \text{sen}\theta \quad (7)$$

Se considerando os vetores s e s_0 unitários obtemos outra equação provável descrita assim, como na Equação 8

$$S = \frac{2 \text{sen}\theta}{\lambda} \quad (8)$$

Podemos observar nessa equação a definição da lei de Bragg no espaço recíproco. Assim, o vetor está descrito num espaço onde cada eixo do seu sistema de coordenadas tem dimensão do recíproco da distância (DRENTH, 1994).

$$d_{hkl} = \frac{1}{|S|} \quad (9)$$

Ao substituir esta Equação 9 na Equação 8, obtemos a equação muito importante que define a lei de Bragg para a difração, podendo assim calcular os dados, conforme a Equação 10

$$2d_{hkl} \cdot \text{sen}\theta = n\lambda \quad (10)$$

Observamos que nessa Equação 10, a variável d_{hkl} , indica a distância interplanar θ ao ângulo de incidência, λ ao comprimento de onda do feixe incidente e n à ordem da difração. Portanto a lei de Bragg não pode se dita como uma lei fenomenológica, pois a estrutura é existe e é real, isso quer dizer que sua a densidade eletrônica é distribuída em toda a cela unitária, não somente no plano. Sendo neste caso específico, a consideração de somente das reflexões de dois planos, sendo que os máximos de difração são poucos definidos e variam relativamente.

2.2.1 Espalhamento de Raios X e o Fator Estrutura

O átomo não é uma carga pontual livre, e sim uma distribuição espacial de carga, são elétrons organizados em níveis energéticos (PAULING, 1960). O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser expresso pelo Fator de Estrutura $F(\mathbf{S})$. Quando $\rho(\mathbf{r}_j)$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento nos fornece o fator de espalhamento atômico (STOUT & JENSEN, 1989). 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 $2\pi i\mathbf{r}_j\mathbf{S}$, ou seja, a amplitude da onda espalhada por um átomo será igual ao fator espalhamento atômico f_j , (STOUT & JENSEN, 1989), como na Equação 11

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j) \cdot e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}} \quad (11)$$

O espalhamento em outras direções origina interferência parcialmente destrutiva, de modo que a amplitude total cai com o aumento do ângulo de espalhamento, conforme a Figura 8. O fator de espalhamento atômico também depende do comprimento de onda da radiação e da temperatura. Curvas do espalhamento atômico para diversos átomos estão tabeladas na ITC (HAHN, 2005).

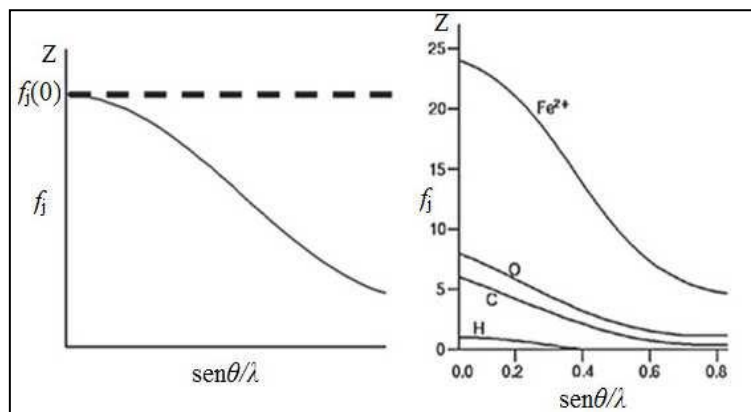


Figura 8. Gráfico do comportamento do espalhamento atômico com $\text{sen } \theta/\lambda$. (Napolitano *et al.*, 2007).

A curva de espalhamento atômico fornece valor máximo quando há concordância de fase de todos os elétrons que compõe o átomo, este se dá em $2\theta = 0$, condição em que não há diferença de caminho óptico entre os diversos elétrons. Este valor máximo representa ainda Z (número atômico do átomo). Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária (STOUT & JENSEN, 1989). O fator de estrutura $F(hkl)$, será a soma vetorial das contribuições dos n átomos da cela unitária, como mostra a Equação 12:

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}} \quad (12)$$

Sabe-se que f_j é o fator de espalhamento atômico do j -ésimo átomo da cela unitária, e que átomos contribuem para todas as direções, mas de maneira diferente para diferentes direções \mathbf{r} e \mathbf{S} . O fator de estrutura, portanto, é um número complexo que representa o espalhamento de raios X por todos os componentes da cela unitária, e oferece uma descrição matemática do padrão de difração (CLEGG, 2009).

Os fatores de estruturas dependem somente da estrutura cristalina e dão uma descrição matemática do padrão de difração. Se as posições de todos os átomos na cela unitária são conhecidas então o correspondente padrão de difração pode ser calculado (CLEGG, 2009). O fator de estrutura é uma análise de Fourier, ou seja, ele se decompõe em vários harmônicos de senos e cossenos, correspondendo ao padrão das ondas espalhadas por um feixe de raios X incidente em uma amostra cristalina.

2.2.2 Densidade Eletrônica, Problema da Fase e Método Direto

Se do fator de espalhamento atômico se obtém a quantidade de elétrons inerente aquele átomo e sendo o fator de estrutura o soma das contribuições de todos os átomos na cela unitária a transformada de Fourier do fator estrutural remete a densidade eletrônica. A forma analítica de tal expressão se dá por síntese de Fourier da densidade eletrônica da base estrutural do cristal (LADD & PALMER, 2003). Dessa forma, a estrutura cristalina é relatada como a síntese de Fourier do padrão de difração coletado, uma vez que este se relaciona à organização cristalina. Além disso, a expressão é escrita

em termos da distribuição de densidade eletrônica de átomos, gerando mapas pontuais de densidade, cujos valores máximos correspondem ao centro dos átomos e, conseqüentemente, às suas posições (LADD & PALMER, 2003).

Para calcular a densidade eletrônica torna-se obrigatório o conhecimento do módulo $F(hkl)$ e da fase, φ_{hkl} do fator de estrutura. Conhecendo estes, a densidade eletrônica pode ser calculada num ponto $\rho(x, y, z)$ da cela unitária. O grande problema de tal função está na obtenção do fator que representa o ângulo de fase (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO, *et al.*, 2002). O problema da fase se apresenta, uma vez que durante o experimento de difração de raios X, só se registram as intensidades, e toda a informação sobre a fase é perdida (GIACOVAZZO, *et al.*, 2002). Portanto é impossível determinar a estrutura diretamente das medidas do padrão de difração, visto que parte da informação está perdida. O problema da determinação da fase é uma limitação em qualquer determinação de estrutura. Mostrado na Equação 13

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} |F(hkl)| e^{-2\pi i \mathbf{S} \cdot \mathbf{r} + i\varphi} \quad (13)$$

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. Os métodos diretos baseiam-se nos métodos probabilísticos de distribuição para as fases e não apenas valores permitidos e não permitidos, baseando-se na correlação entre os triplets (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

O termo Métodos Diretos é aplicado à metodologia que objetiva encontrar as fases dos fatores de estrutura $F(hkl)$ 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).

2.3 Metodologia Cristalográfica

O principal objetivo de uma análise da estrutura cristalina por raios X ou de nêutrons difração é a obtenção de uma imagem tridimensional detalhada do conteúdo do cristal, em nível atômico, como se tivesse visto através um microscópio extremamente poderoso. Uma vez que esta informação está disponível, e as posições dos átomos individuais são, portanto, conhecida com precisão, pode-se calcular distâncias interatômicas, ângulos de ligação e outros recursos da geometria molecular que são de interesse, tais como a planaridade de um determinado grupo de átomos, os ângulos entre os planos, e conformação ângulos ao redor (GLUSKER, 2010).

Frequentemente, a representação tridimensional resultante do conteúdo atômicas do cristal estabelece uma estrutura detalhada da fórmula e geometria até agora completamente desconhecido. Tal informação é de grande interesse para os químicos, bioquímicos e biólogos moleculares que estão interessados na relação de características estruturais efeitos químicos e biológicos. Além disso, precisas dimensões moleculares (e as informações sobre empacotamento molecular, movimento molecular ao redor do cristal, e de distribuição de carga molecular) podem ser obtidas por este método. Estes resultados expande nossa compreensão da estrutura eletrônica, tensão molecular, e as interações entre as moléculas (GLUSKER, 2010).

O monocristal de um determinado composto a ser estudado, pode ser obtido através de cristalização ou recristalização a partir de solventes comuns, e este montado num capilar de vidro e depois colocado em um difratômetro de raios X. Este monocristal ou amostra cristalina do composto pode ser obtido por diversas técnicas. Os métodos de cristalização baseiam na lenta formação de uma solução saturada do sólido. As mais utilizadas são a simples evaporação e a difusão a vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades (CUNHA, 2008).

Na Figura 9, tem-se um difratômetro modelo Kappa-CCD (*Charge Coupled Device*) que é semelhante ao que foi utilizado para a análise estrutural das chalconas descritas neste trabalho, estando localizado na Universidade Federal de Goiás (UFG).



Figura 9. Ilustração do Difratorômetro Kappa - CCD, mostrando as possibilidades de movimento, cabeça do goniômetro com geometria kappa onde é montado o monocristal e detector de área CCD. (SALLUM, 2012).

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, que consiste nas intensidades de cada reflexão para uma determinada posição do espaço recíproco (MÜLLER *et al.*, 2006).

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

crystalina. A grande tarefa na determinação da estrutura cristalina é medir estas intensidades e extrair as informações da forma do arranjo atômico das moléculas (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).

2.3.1 Coleta e Redução dos dados

A coleta de dados consiste no procedimento de medida das intensidades das ondas difratadas. Obtém-se um conjunto de imagens que, depois de integradas e processadas, levam a um conjunto de reflexões que fornecem tanto a direção hkl quanto a intensidade de cada feixe difratado. O processamento é a preparação desses dados para a etapa seguinte e ele fornece tanto a direção hkl quanto a intensidade de cada feixe difratado, I_{hkl} . A partir do padrão de distribuição das intensidades obtidas, será possível determinar os parâmetros de rede e a métrica que irão possibilitar a obtenção dos dados de simetria do cristal. A redução dos dados baseia-se na obtenção dos módulos dos fatores de estrutura $|F(\mathbf{S})|$ a partir das intensidades observadas experimentalmente, I_{hkl} , corrigidas pelos diversos fatores que as afetam como polarização, absorção, extinção primária e secundária (STOUT *et al.*, 1989; MÜLLER *et al.*, 2006).

2.3.2 Solução, Refinamento e Validação

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.*, 2011). 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). Os Métodos Diretos são aqueles que buscam derivar as fases, por meios matemáticos, dos fatores de estruturas coletados diretamente de um único conjunto de intensidades (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; STOUT *et al.*, 1989).

Os métodos de solução da estrutura que se utilizam com maior frequência são os Métodos Diretos. Em termos processuais, solução de estrutura obedece à seguinte ordem: (1) Obtenção dos fatores de estrutura normalizados a partir dos fatores de estruturas coletados e execução da Estatística de Wilson para aquisição do caráter centrossimétrico ou acêntrico da rede; (2) identificação de relações entre três fases para um conjunto inicial; (3) Escolha de um subconjunto de maiores valores de E 's e atribui-se fases a estes, de modo aleatório ou calculado conforme um mapa de densidade eletrônico aproximado; (4) processo iterativo de derivação de novas fases a partir das fases iniciais e (5) seleção do melhor conjunto de fases e cálculo da Densidade Eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; CLEGG, 2009). 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 do programa SHELXD (MÜLLER *et al.*, 2006). 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 (MÜLLER *et al.*, 2006)).

Um programa computacional utilizado para a resolução da estrutura é o SHELXS 97 (SHELDRICK, 2008), do pacote de programas WingGX (FARRUGIA, 2012). 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 (STOUT *et al.*, 1989; CLEGG, 2009). Com a resolução o que se obtém são mapas de densidade eletrônica que foram obtidos dos resultados calculados. Esses mapas procedem da síntese de Fourier usando os resultados como coeficientes da série, os fatores de estrutura normalizados $E(S)$, o qual normaliza a escala arbitrária das intensidades. Os máximos desse mapa devem obedecer às posições atômicas, mas por causa dos erros sistemáticos nas fases, podem existir picos residuais onde não existem átomos, ou faltar picos onde deveria existir, devido à presença de algum átomo.

Obtido o mapa da densidade eletrônica para uma dada molécula, verifica-se a existência de fragmentos moleculares reconhecíveis ou a molécula inteira. Caso sejam reconhecidos fragmentos da estrutura esperada, há procedimentos iterativos que revelam as posições aproximadas de átomos adicionais até que seja obtida uma estrutura preliminar (MÜLLER *et al.*, 2006).

O processo de refinamento é o um procedimento para minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observado $|F(\mathbf{S})|_{obs}$ e calculado $|F(\mathbf{S})|_{calc}$, que realiza pequenas modificações nos parâmetros atômicos determinados, portanto das fases $\varphi(\mathbf{S})$ calculadas, para a estrutura aproximada (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Uma vez obtida a estrutura molecular inicial, as posições atômicas são refinadas utilizando a técnica de Mínimos Quadrados a fim de se obter a melhor coerência as intensidades observadas e os calculados de acordo como modelo da estrutura preliminar. Os mínimos quadrados são princípios em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada por meio da função M (MÜLLER *et al.*, 2006) (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; MÜLLER *et al.*, 2006). O refinamento é um processo guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Um dos programas mais utilizados para o refinamento de pequenas moléculas é o SHELXL (SHELDRICK, 2008; MÜLLER *et al.*, 2006).

Para utilizar o SHELXL somente dois arquivos de entrada 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 *name.hkl* e as intensidades F^2 com suas incertezas associadas $\sigma(F^2)$. 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 R e GOOF, 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 *res*, que poderá ser salvo na extensão *name.ins*, recomeçando todo o ciclo até a obtenção do modelo esperado (SHELDRICK, 1998; MÜLLER *et al.*, 2006).

A análise dos possíveis erros referentes ao modelo construído é feito na validação que irá avaliar a exatidão e a precisão desses resultados, sendo de grande importância para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Existem dois tipos de erros: os sistemáticos, que podem ser identificados e corrigidos, e os randômicos, que não podem ser corrigidos, pois ocorrem em variáveis não controláveis. Os índices estatísticos analisam as diferenças entre o conjunto de dados teóricos gerados para o modelo construído dado pelo e o conjunto de dados experimentais medidos a partir do cristal dado (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Os testes de validação são executados pelo programa PLATON que é um programa de análise dos resultados na determinação e no refinamento da estrutura cristalina. Esses são feitos na finalização do arquivo CIF para verificação da estrutura refinada. Podem ser feitos *online*, pelo site da *International Union of Crystallography* (IUCr) através do *check CIF* (SPEK, 2003). Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural de um composto, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas num arquivo-texto, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF). Este arquivo é um formato padrão que organiza toda informação do trabalho estrutural tal como autoria, refinamento, coordenadas atômicas, interações intermoleculares, etc.

2.4 Banco de Dados Cristalográficos

O banco de dados cristalográficos, a ser abordado nesse trabalho é o de *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), mantido pela Universidade de *Cambridge* em *Cambridge*, Inglaterra. Contém o resultado de aproximadamente 600.000 estruturas cristalográficas de compostos orgânicos e organometálicos analisados. O banco de dados estruturais *Cambridge Structural Database* (CSD) é um banco de dados de estruturas de cristais determinadas experimentalmente. As informações contidas no CSD são destinadas ao uso pedagógico, aplicáveis a pesquisas em várias áreas, principalmente na área da química (NASCIMENTO *et al.*, 2008).

O CSD tem em seu depósito de dados cristalográficos de pequenas moléculas, como informações sobre a interação molecular, mecanismo de reação e conformações, contribuindo para o desenvolvimento de novos fármacos. Esta visão geral da literatura pode ser obtida na *Web Page* do CCDC. O CSD é importante na análise conformacional, por permitir observar moléculas orgânicas em diferentes tipos de empacotamento cristalino (BRAMELD *et al.*, 2008).

2.4.1 Histórico

O CSD tornou a principal base de dados científicos e pioneira, pela grande quantidade de dados e por sua facilidade de acesso em qualquer lugar do mundo. Para isso o CCDC criou novos *softwares* com aplicações em pesquisas cristalográficas para aplicação na farmacologia, química, física e etc. Sendo ele fundamental para os

químicos e físicos, que trabalham em síntese ou caracterização de estruturas moleculares e precisem comparar com estruturas identificadas em bibliografia.

2.4.2 Aplicações e Recursos

O CCDC tem na sua plataforma vários recursos de auxílio à pesquisa como *software* e *links* de acesso a comunidade, para uso acadêmico. Esta modalidade destinada ao uso pedagógico pode ser instalada em tantos computadores quer sejam necessários ao ensino, desde que a instituição possua uma licença oficial para utilização do CSD. Existem vários programas, com diferentes aplicabilidades, todos com a finalidade de auxiliarem na resolução dos dados, obterem informações específicas e determinar características únicas em cada estrutura, entre outros.

Há vários programas no CCDC, que auxiliam as pesquisas e no depósito de dados, alguns são gratuitos, outros possuem versão pagas, para uso comercial ou com mais recursos. São os programas: *CSD System*, *PreQuest*, *CSD*, *WebCSD*, *ConQuest*, *Mercury*, *IsoStar*, *Mogul*, *Gold Suite*, *GOLD*, *Hermes*, *GoldMine*, *Life Sciences*, *Relibase+*, *SuperStar*, *Powder Diffraction*, *DASH*. E também programas gratuitos: *EnCIFer*, *CellCheck CSD*, *CSD Teaching Database*, *CSD Symmetry*, *Relibase*, *Mercury*, *CSD Solid Form Suite*, *CSD System*, *Solid Form Module* e o *Partner Software*.

Através dos programas e suas ferramentas, obtemos informações precisas e confiáveis de estruturas cristalinas com base nos conhecimentos estruturais. Existem aproximadamente mais de 600.000 estruturas cristalinas no banco de dados. Isto representa um enorme volume de informações estruturais, relativas ao conhecimento das interações intramolecular, intermolecular e parâmetros cristalográficos. O sistema que incorpora CSD tem um extenso conjunto de ferramentas simplificado e flexível para pesquisas e análises. O conhecimento químico extraído da CSD é aplicável a muitas áreas das ciências físicas e químicas, em especial a indústria farmacêutica, no desenvolvimento de medicamentos e na formulação. Nele temos informações detalhadas de raios X e difração de nêutrons através da observação de moléculas em 3D, pode se fazer a validação e a verificação dos dados garantindo assim um alto padrão (SYKES *et al.*, 2011).

2.4.2.1 Softwares do Sistema CSD

O *ConQuest* é responsável pela procura e obtenção das informações contidas na base de dados CSD, é o principal programa de pesquisa para obtenção de informação. Utilizado como um banco de dados internos do *PreQuest*. Tem grande número de opções de busca, nas 600.000 estruturas cristalinas depositadas, localiza estruturas com base no nome composto, fórmula, composição elementar, referência na literatura e dados experimentais. Também restrições químicas, como carga, estado hibridação e ciclicidade. E geometria analisando em 3D as dimensões moleculares, determinando preferências conformacionais e intermoleculares, como as interações e localização de padrões farmacofóricos. Permite pesquisas em todos os campos de informação CSD, o mais importante para subestruturas químicas e interações intermoleculares definidos usando tanto conectividade 2D e 3D restrições geométricas (GROOM, 2010).

O *PreQuest* é um programa que permite a criação de bases de dados de alta qualidade, pode ser acessado pelo CSD ou independente. Através dele há uma série de comandos e combinações de validação, onde os dados são extraídos no padrão e podem ser complementados com informações adicionais (cor do cristal, morfologia e ponto de fusão).

WebCSD é um aplicativo baseado na *web* desenvolvido pelo CCDC. O *software* proporciona o acesso à informação armazenada no CSD usando apenas um padrão navegador de *internet*. Oferece ferramentas de busca, navegação e suspensão de estruturas cristalinas, sem a necessidade de instalar qualquer *software* local. Permite a difusão simples e mais eficiente da escolha das estruturas cristalinas de pequenas moléculas da CSD, é abrangente na literatura publicada e contém muitas estruturas ainda não publicadas. Ele também fornece acesso às últimas informações através de atualizações semanais para os servidores (THOMAS *et al.*, 2010).

O *Mercury* é um programa de visualização, exploração e análise da estrutural do cristal. Também pode fazer investigações, análises dos índices de Miller e do cristal em qualquer direção. Pode construir e explorar redes de contatos intermoleculares para obter uma compreensão dos pontos fortes e fracos das estruturas e identificar as interações fundamentais que orientam empacotamento do cristal. Fornece

estatísticas, gráficos e plotagem, opções de visualização tridimensional estrutural (GROOM, 2010).

O *Isostar* é uma Biblioteca virtual com interações intermoleculares, fornece gráficos de dispersão 3D interativos, que mostram a probabilidade de ocorrência e das características espaciais de interações entre os pares de grupos químicos funcionais. Contêm informações sobre as interações intermoleculares derivadas de ambos os bancos de estruturas cristalinas de moléculas do CSD e do PDB. Fornece informações sobre as frequências e direções dos contatos intermoleculares, que é particularmente relevante para os químicos medicinais interessados em identificar as substituições bioisostéricas e modeladores moleculares envolvidos no desenho de fármacos baseados na estrutura (GROOM, 2010).

2.4.2.2 Softwares do Gold Suite

O *Gold Suite* busca identificar o modo adequado de ligação de moléculas ativas, é constantemente validado e utilizado. Altamente configurável, permite a possibilidade de conhecer o sistema proteína-ligante e ter melhor resultado de seu encaixe. O *Hermes* faz análises das interações proteína-ligante. Fornece o encaixe, visualizando as configurações de encaixe interativo. Visualiza as propriedades de superfície e topologias, podendo facilitar o estudo de estruturas semelhantes. O *Gold Mine* faz análises e mudanças no processamento de resultados, com cálculo personalizado das características com que cada ligante conectado está interagindo com o sítio de ligação de proteínas. Através da visualização, pode se verificar os encaixes e propor histogramas, gráficos mostrando os resultados, e observar se há especificidade e/ou seletividade.

2.4.2.3 Softwares do Life Sciences

O *Relibase+* é sistema de armazenamento e de análise dados estruturais macromoleculares. Oferece fácil acesso a todas as estruturas experimentais da PDB. Visualiza imagens 3D, gerencia dados estruturais e resultados de organização. O *Super Star* através das informações dos dados estruturais, faz previsões do grupo farmacológico e de interações intermoleculares, gerando mapas de interação dentro de sítios de ligação de proteínas ou em torno de pequenas moléculas.

2.4.2.4 Softwares do Powder Diffraction

O *DASH* é um pacote muito importante na busca de soluções, a partir de dados de difração de pó. Utiliza dados do *Mogul* para verificar e restringir possíveis torções durante a solução de estruturas. Isso o torna significativo para o mundo acadêmico e industrial, por resolver problemas complexos em arquivos fáceis de interpretação.

2.4.2.5 Softwares do CSD Solid Form Suite

O *CSD Solid Form Suite* utiliza todos os programas do CSD, descritos no 3.4.1, mais o *Solid Form Module*, ferramenta de otimização da qualidade e avaliação dos possíveis riscos nos dados de estruturas sólidas de novas moléculas. É um relatório contínuo CSD. Grandes empresas farmacêuticas e agroquímicas financiam os métodos de análise. Projetado para ser utilizado em problemas difíceis de serem resolvidos, como quantificar o risco de polimorfismo. Permite tomar decisões informando a forma cristalina desenvolvida.

2.4.2.6 Softwares do Free Software

O *Free Software* são programas gratuitos do CCDC, que podem ser baixados e trabalhados em qualquer computador, através de uma licença temporária, que pode ser renovada. Estes programas são muito importantes ferramentas na cristalografia para coleta de dados, refinamento, validação e análises. O *EnCIFer* é um modo de verificação, edição e visualização através dos arquivos de informações cristalográficas (CIF). Este arquivo é um modelo padrão internacional aceito. Sendo este padrão é suportado, mantido e desenvolvido pela IUCr, e um dos únicos aceitos para publicação. O *CellCheck* é utilizado como uma ferramenta para verificar de células unitárias durante a coleta de dados, agiliza a verificação no CSD.

O *Teaching Data base* forma um subconjunto de ensino gratuito da CSD. Tem 500 estruturas que foram selecionadas para melhorar a aprendizagem na área da química. Através de estruturas cristalinas fornece ao aluno a oportunidade de visualizar e manipular moléculas em 3D e trabalhar com dados reais. O *Symmetry* é uma

ferramenta para observação de propriedades de simetria molecular e cristalográfica, por ter uma vasta informação a respeito de simetria. O *Relibase* sistema de pesquisa e análise do PDB, facilita a busca de estruturas de proteína-ligante. Usado como uma ferramenta de desenho 3D em pesquisas. Permite compreender e avaliar as interações que são importantes para o reconhecimento molecular em sistemas proteína-ligante.

O *Mercury* é um programa utilizado para visualizar a estrutura do cristal em 3D. Analisar suas características, como a cela unitária, interações e empacotamento. É muito utilizado pelos cristalógrafos, por sua aplicabilidade, podendo personalizar as imagens e garantindo assim qualidade para publicação. Pode gerar diagramas da cela unitária para qualquer direção. O modo de visualização da estrutura cristalina em três dimensões: proporciona um grande número de possibilidades de visualização de estruturas, variedade de cores e estilos. É possível constatar a existência de interação de hidrogênio, além de outros tipos de interações intermoleculares tanto fortes quanto fracas; a visão é expansível para um fragmento da rede, permitindo assim uma melhor observação das interações intermoleculares; visualiza-se o número e a posição das estruturas dentro da cela unitária; medição de parâmetros geométricos (NASCIMENTO *et al.*, 2008).

3 ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DO FLAVONOIDE C₁₆H₁₄O₃

3.1 Cristalização

O composto estudado neste trabalho foi obtido em colaboração com Professor Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino. Todo processo de síntese e de formação de cristal foi realizado no Laboratório de Enzimologia da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas (UNUCET) da UEG de Anápolis. O processo de síntese partiu dos ésteres cinâmicos através da reação de Wittig³. E depois com uma reação de hidroarilação, que tem uma característica muito importante, a formação de um centro quiral no produto, podendo formar estereoisômeros (SILVA, 2011).

No processo de cristalização, o sistema foi aquecido até 80 °C e espontaneamente resfriado a temperatura ambiente. Utilizando o método de evaporação lenta com frascos de vidro semiaberto resultando cristais de boa qualidade. Por isso um mesmo cristal cresce satisfatoriamente com um determinado solvente, mas com outro pode apresentar dificuldade de crescimento ou até mesmo não crescer. É necessário também observar, o tamanho do cristal e sua forma prismática. O processo de recristalização espontânea gera a saturação lenta da solução, como mostra a Figura 10

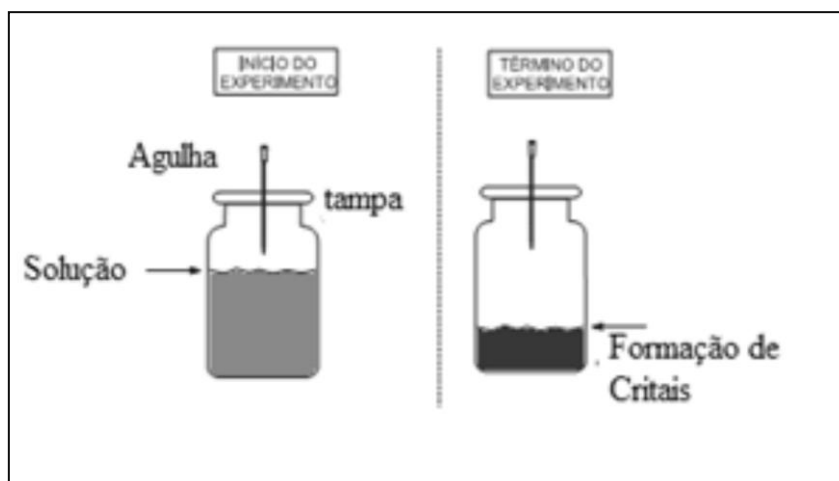


Figura 10. Ilustração esquemática do método de evaporação lenta do crescimento de monocristal.

A cristalização é uma ferramenta fundamental para se conhecer a estrutura de pequenas moléculas, sendo elas naturais ou sintéticas. A cristalização se destaca

³ A reação de Wittig é uma reação química, que ocorre com um aldeído ou uma cetona com um íleto de fósforo para dar um alceno (SILVA, 2011).

como técnica de separação e purificação de compostos. Para ela é uma mudança espontânea, de estado solúvel para cristalino, fazendo com que as moléculas se ordenem de forma regular. Assim, a determinação estrutural de um cristal deve ter uma boa qualidade, para se definir o arranjo dos átomos nas moléculas e compreender suas propriedades químicas, físicas e biológicas.

No preparo de uma solução cria-se um sistema binário homogêneo podendo ele ter sua polaridade alterada com o tempo. Esta propriedade permite caminhos diferentes na obtenção de uma supersaturação na solução. Uma amostra cristalina do composto pode ser obtida por diversas técnicas (CUNHA, 2008). As duas mais empregadas são a evaporação simples e difusão de vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades. Um bom cristal deve apresentar faces planas, regulares, tridimensionais e que polarizem a luz. O cristal deve ser transparente e não apresentar falhas como estar rachado, sujo ou intercrescido (LINDEN & WÖRLE, 2009). O flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$ foi cristalizado por meio do método de formação de cristais, no qual se baseia no sistema de lenta evaporação do solvente da solução, pela evaporação simples. Na cristalização foi utilizado o solvente etanol CH_3CH_2OH . O composto foi cristalizado espontaneamente a temperatura ambiente, no qual foi selecionado um monocristal amarelo pálido prismático.

3.2 Estrutura Cristalina e Molecular

Os flavonoides são polifenóis que ocorrem naturalmente, e compartilham uma estrutura comum de 15 carbonos. Mais de 8.000 flavonoides têm sido identificados, muitos dos quais ocorrem em frutas, legumes e bebidas (Chá, café, cerveja, vinho e frutas à base de sucos / bebidas), e são componentes, portanto, comuns da nossa diets. Estudos indicam que a ingestão de flavonoides está associada com a redução dos riscos de doenças cardíacas. Outros potenciais efeitos benéficos dos flavonoides incluem antiviral, anti-inflamatórios e anticâncer (ZHANG *et al.*, 2012).

Os flavonoides são construídos sobre $C_6-C_3-C_6$, em um esqueleto de flavona, ponte de três carbonos entre os grupos fenilo, é comumente ciclizado com oxigênio. De acordo com a insaturação e graus de oxidação do segmento de três carbonos, várias famílias de flavonoides pode ser distinguida como flavonoides, flavanonas, flavonas, antocianidinas e isoflavonas. A posição do anel de benzeno B é a

base para a categorização da classe flavonoide (posição 2) e a classe isoflavonoide (posição 3). Adicionalmente, uma ampla variedade de derivados estão presentes em cada família de acordo com o número e natureza dos grupos substituintes ligados ao núcleo flavonoide (BIESAGA, 2011).

A fórmula estrutural do flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$ se assemelha a um composto biologicamente ativo, as diidrocumarina (Figura 11). As diidrocumarinas são neoflavonoides que possuem um diversificado potencial farmacológico comprovado, são sistemas de anéis constituintes fundamentais de uma série de compostos biologicamente ativos. Apesar de pouco estudadas, pesquisas recentes evidenciaram que seu potencial farmacológico é muito diversificado (SILVA, 2011).

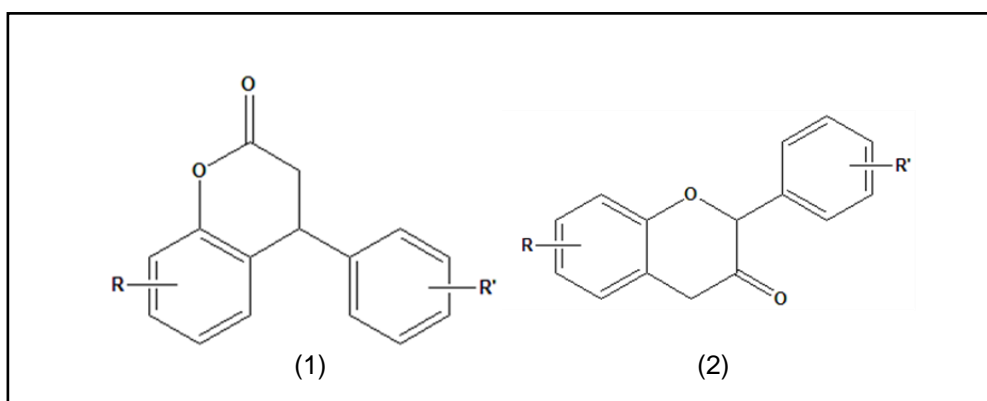


Figura 11. Fórmula estrutural básica das Diidrocumarinas (1) e dos Flavonoides (2).

O flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$ apresenta atividade biológica anticolinérgica, pelo método de Ellman⁴, no qual consiste na determinação da taxa de produção da tiocolina após a hidrólise da acetiltiocolina na presença da enzima acetilcolinesterase (AcCE)⁵. Foi observado que este flavonoide possui apenas um grupo aceptor de ligações de hidrogênio (o grupo metoxi) na posição 4 e apresenta o valor de aproximadamente 25% de inibição (SILVA, 2011).

Para a obtenção dos dados de difração foi submetida a amostra em análise no difratômetro Kappa – CCD (Figura 6) com radiação monocromática MoK α , método descrito no tópico 2.3.1. Por ser um método amplamente utilizado na solução do problema da fase para pequenas moléculas, esta estrutura foi determinada por Métodos Diretos empregando o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 1998) e refinado

⁴ Consiste na determinação da taxa de produção da tiocolina após a hidrólise da acetiltiocolina na presença da enzima acetilcolinesterase (AcCE) (SILVA, 2011).

⁵Enzima que quebra a acetilcolina, neurotransmissor encontrado no cérebro que é responsável, entre outros, pelos impulsos nervosos (SILVA, 2011).

anisotropicamente usando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 1998) do pacote de programas WingX (FARRUGIA, 2012). O flavonoide foi cristalizado no sistema cristalino Monoclínico em um grupo espacial não centrossimétrico, $P2_1$, com parâmetros cristalográficos mostrados na Tabela 3

Tabela 3. Dados cristalográficos e experimentais para o composto $C_{16}H_{14}O_3$.

Fórmula Molecular	$C_{16}H_{14}O_3$
Sistema de Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P 2_1$
Peso Molecular (u.a)	254,27
Comprimento de Onda (Å)	0,71073
Temperatura (K)	293
Descrição de cristal	Prismático
Cor	Amarelo
a (Å)	5,57
b (Å)	8,22
c (Å)	13,97
α (°)	90
β (°)	92,93
γ (°)	90
Volume (Å ³)	639,99(3)
Densidade Calculada (Mg/m ³)	1,319
Z	2
F(000)	268
Correção de Absorção (mm ⁻¹)	0,091
Reflexões medidas	16.750
Reflexões independentes	2.585
Parâmetros	174
Goodness-of-fit F^2	1,086
Índice R Final [$I > 2\sigma(I)$]	0,0529
Índice R_w (todos os dados)	0,0623

O flavonoide 4-(4-metoxifenil)-3,4-diidro-2-cromenona é um isômero opticamente ativo, possui uma unidade molecular assimétrica, com 1 carbono quiral (ou estereocentro) o C6. A estrutura desse flavonoide pode ser formada por um par de enantiômeros, no entanto por ser de menor energia, portanto mais viável, houve apenas um tipo de enantiômero no processo de cristalização. É um composto enantiômero de geometria trans, como mostrado via ORTEP (FARRUGIA, 2012). A estrutura na Figura 12, mostra dois anéis aromáticos A e B onde o anel A não possui grupos ligantes, o B

possui um grupo $-O-CH_3$ [$-O3-C19$] ligado ao C4, e um anel não aromático C com um O no ciclo [$C13-O1-C14$] e com uma ligação dupla O (carbonila) [$C14-O2$], formando um éster.

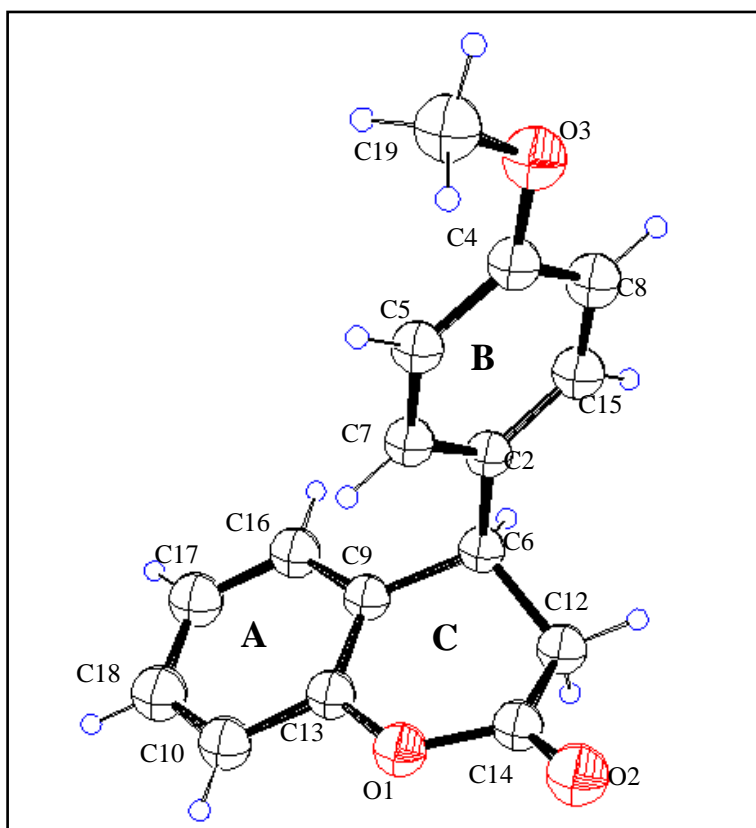


Figura 12. Representação ORTEP do flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$, mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a 30% de probabilidade.

Em relação à configuração, os anéis A e B são aromáticos, estão conectados por ligações com distância de $1,384(3)\text{\AA}$ da ligação de [$C4-C8$]. O anel C apresenta ligações com maiores distâncias de $1,480(4)\text{\AA}$ em [$C12-C14$], sendo não aromático. Ele apresenta ainda, no éster, uma ligação dupla [$O2-C14$] com distância de $1,202(3)\text{\AA}$, valor distinto de uma ligação Csp^2-O . Ainda no anel C, o carbono assimétrico C6 tem os maiores valores de distâncias das ligações, como na ligação [$C6-C12$] o valor de $1,540(3)\text{\AA}$ e na ligação [$C2-C6$] o valor de $1,524(3)\text{\AA}$. A Tabela 4 mostra todas as demais distâncias de ligação do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$.

Tabela 4. Distâncias interatômicas dos átomos não hidrogenóides do composto C₁₆H₁₄O₃.

Ligação entre os átomos	Distâncias (Å)
O(1)-C(14)	1,364(3)
O(1)-C(13)	1,413(3)
C(2)-C(15)	1,394(3)
C(2)-C(7)	1,391(3)
C(2)-C(6)	1,524(3)
O(3)-C(4)	1,372(3)
O(3)-C(19)	1,406(4)
C(4)-C(5)	1,379(3)
C(4)-C(8)	1,384(3)
C(5)-C(7)	1,393(3)
C(6)-C(9)	1,496(3)
C(6)-C(12)	1,540(3)
C(8)-C(15)	1,367(4)
C(9)-C(13)	1,375(3)
C(9)-C(16)	1,397(4)
C(10)-C(18)	1,378(4)
C(10)-C(13)	1,390(3)
O(2)-C(14)	1,202(3)
C(12)-C(14)	1,480(4)
C(16)-C(17)	1,389(4)
C(17)-C(18)	1,372(5)

A conformação molecular do composto apresenta ângulos de torção que conectam os anéis aromáticos B e C com 110,30°(18) em [C2-C6-C12], 114,94°(18) em [C9-C6-C2] e 107,96°(18) em [C9-C6-12], são ângulos de torção devido ao carbono quiral C6. No anel C também há ângulos com torção como de 112,56°(19) em [C14-C12-C6]. Esta molécula apresenta desvios significativos de planaridade, somente os anéis aromáticos A e B são planares, devido à ressonância eletrônica, conforme mostra a Tabela 5.

Tabela 5. Ângulos de Ligação dos átomos não hidrogenóides do composto C₁₆H₁₄O₃.

Ligação entre os átomos	Ângulo de Ligação
C(14)-O(1)-C(13)	119,5(2)
C(15)-C(2)-C(7)	117(2)
C(15)-C(2)-C(6)	120(2)
C(7)-C(2)-C(6)	122,8(2)
C(4)-O(3)-C(19)	118,4(2)
O(3)-C(4)-C(5)	124,6(2)
O(3)-C(4)-C(8)	116(2)
C(5)-C(4)-C(8)	119,4(2)
C(4)-C(5)-C(7)	119,5(2)
C(9)-C(6)-C(2)	114,9(2)
C(9)-C(6)-C(12)	107,9(2)
C(2)-C(6)-C(12)	110,3(2)
C(2)-C(7)-C(5)	121,7(2)
C(15)-C(8)-C(4)	120,5(2)
C(13)-C(9)-C(16)	117,8(2)
C(13)-C(9)-C(6)	119,5(2)
C(16)-C(9)-C(6)	122,6(2)
C(18)-C(10)-C(13)	117,9(3)
C(14)-C(12)-C(6)	112,5(2)
C(9)-C(13)-C(10)	122,6(2)
C(9)-C(13)-O(1)	121,6(2)
C(10)-C(13)-O(1)	115,7(2)
O(11)-C(14)-O(1)	116,4(2)
O(11)-C(14)-C(12)	125,9(2)
O(1)-C(14)-C(12)	117,8(2)
C(8)-C(15)-C(2)	121,8(2)
C(17)-C(16)-C(9)	120,8(3)
C(18)-C(17)-C(16)	119,3(3)
C(17)-C(18)-C(10)	121,6(3)

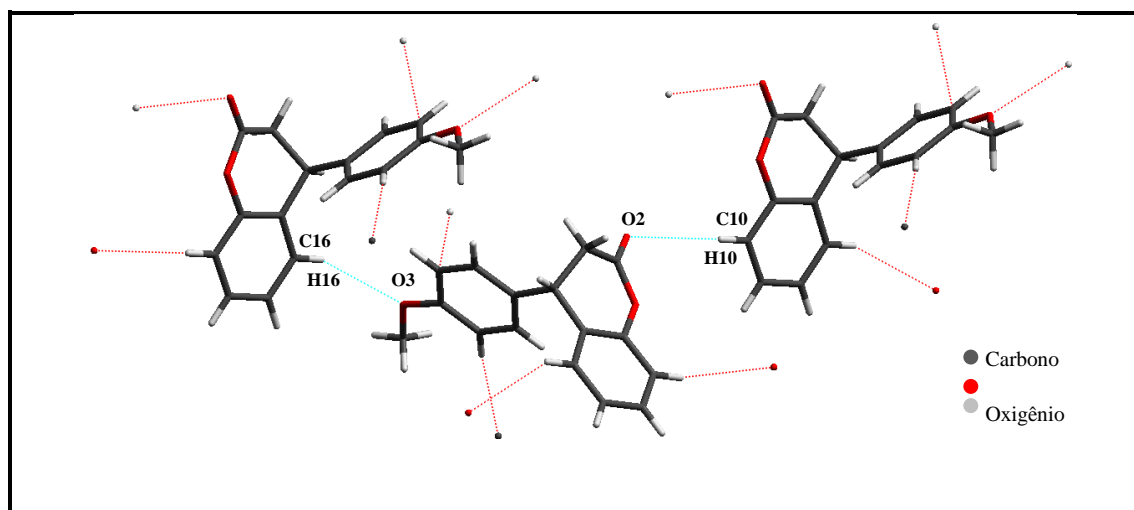
Os ângulos diedrais da Tabela 6 mostram valores que indicam que a estrutura molecular não é planar no anel C e nas ligações do C6, devido ser carbono quiral, nos grupos C6-C2-C7-C5 e C15-C2-C6-C9, com ângulos de -178,4° (2) e 156° (2), respectivamente. Somente na porção do anel B é predominantemente planar com ângulos diedros dos grupos C19-O3-C4-C5e C8-C4-C5-C7, com ângulos de 1,7°(4) e 1,2°(4), respectivamente. E também no anel A, com ângulos diedros dos grupos C18-C10-C13-C9 e C16-C17-C18-C10, com ângulos de -0,9°(4) e 1°(4), respectivamente, como pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 6. Ângulos diedrais dos átomos não hidrogenóides do composto C₁₆H₁₄O₃.

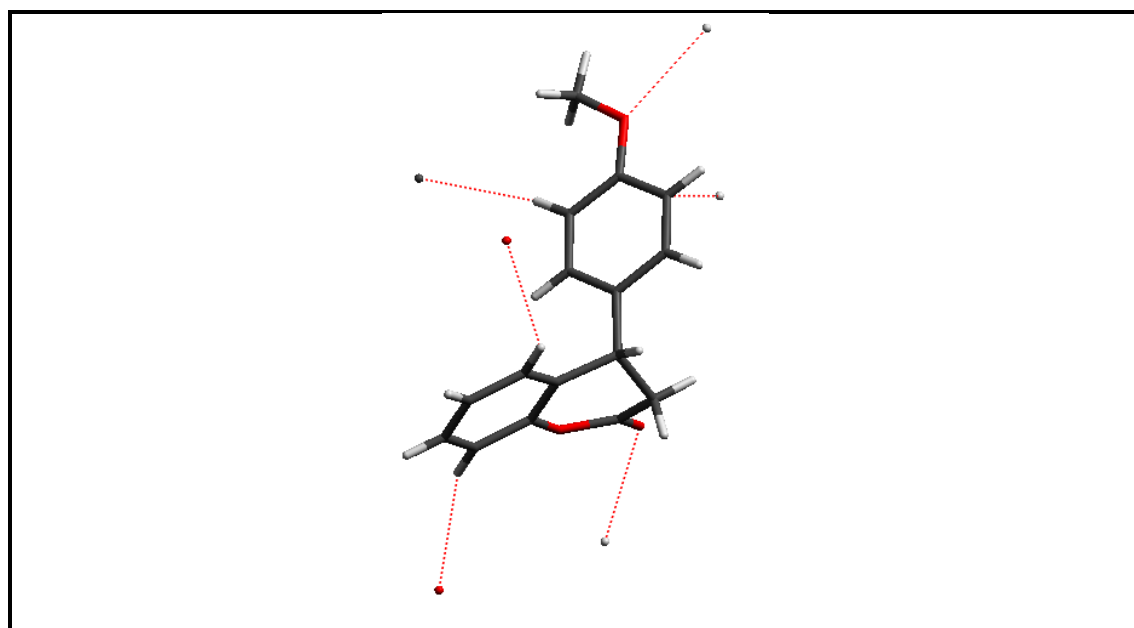
Ligação entre os átomos	Ângulos diedrais (°)
C14-O1-C13-C9	20(3)
C14-O1-C13-C10	-162,5(2)
C13-O1-C14-O2	-176,4(2)
C13-O1-C14-C12	3,5(3)
C19-O3-C4-C5	1,7(4)
C19-O3-C4-C8	-179,5(2)
C7 -C2-C6-C9	-26,9(3)
C7-C2-C6-C12	95,5(3)
C15-C2 -C6-C9	156(2)
C15-C2-C6-C12	-81,7(3)
C6-C2-C7-C5	-178,4(2)
C15-C2-C7-C5	-1,2(4)
C6-C2-C15-C8	177,7(2)
C7-C2-C15-C8	0,4(4)
O3-C4-C5-C7	179,9(2)
C8-C4-C5-C7	1,2(4)
O3-C4-C8-C15	179,2(2)
C5-C4-C8-C15	-2(4)
C4-C5-C7-C2	0,4(4)
C2-C6-C9-C13	93,1(3)
C2-C6-C9-C16	-89,2(3)
C12-C6-C9-C13	-30,5(3)
C12-C6-C9-C16	147,2(2)
C2-C6-C12-C14	-75,5(2)
C9-C6-C12-C14	50,9(3)
C4-C8 -C15 -C2	1,2(4)
C6-C9-C13-O1	-4,0(3)
C6-C9-C13-C10	178,6(2)
C16-C9-C13-O1	178,2(2)
C16-C9-C13-C10	0,8(4)
C6 -C9-C16-C17	-177,6(2)
C13-C9-C16-C17	0,1(4)
C18-C10-C13 -O1	-178,3(2)
C18-C10-C13 -C9	-0,9(4)
C13-C10-C18-C17	-0,1(4)
C6-C12-C14-O1	-39,6(3)
C6-C12-C14-O2	140,3(3)
C9-C16-C17-C18	-1(2)
C16-C17-C18-C10	1(2)

Neste composto C₁₆H₁₄O₃ não há interações moleculares fortes. Há somente interações intermoleculares fracas do tipo C-H[⋯]O (Figura 13a), que estabilizam o empacotamento cristalino (Figura 13b). Essas interações são chamadas de não-clássicas

devido a sua baixa eletronegatividade no átomo de carbono e por sua fraca acidez do próton doado que se conecta a um aceptor forte (BRANDL *et al.*, 2001).



(a)



(b)

Figura 13. (a) Interações C16-H16...O3 e C10-H10...O2 (b) Interações não clássicas para o composto $C_{16}H_{14}O_3$.

Essa estrutura empacota-se no grupo espacial não-centrossimétrico, monoclinico $P2_1$. Esse grupo espacial permite arranjo de duas unidades assimétricas na cela unitária. A Figura 14 mostra o empacotamento cristalino na cela unitária.

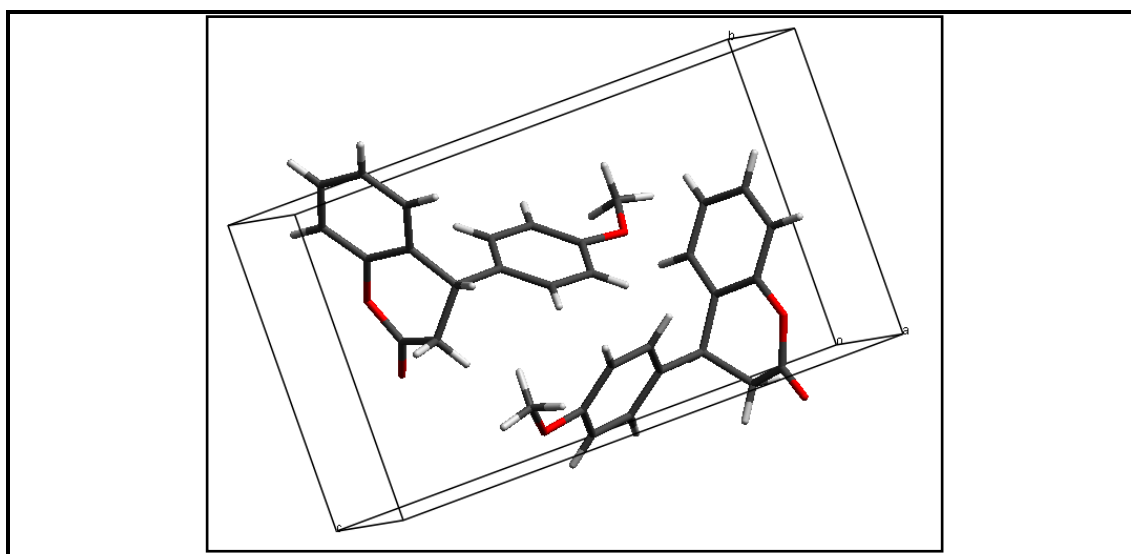


Figura 14. Ilustração do empacotamento cristalino da estrutura $C_{16}H_{14}O_3$.

3.3 Estruturas Similares no CCDC

Na busca de estruturas análogas no CCDC, foram encontrados dez depósitos de estruturas com semelhança ao flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$. Destas somente quatro estruturas têm ligantes semelhantes ao do composto $C_{16}H_{14}O_3$, as outras foram desconsideradas ao nosso estudo por terem em sua estrutura anéis de fenil. As quatro estruturas são semelhantes ao composto $C_{16}H_{14}O_3$, por apresentarem 3 anéis A, B e C, sendo A e B aromáticos e C um ciclo contendo um O, com uma ligação dupla de O (carbonila), caracterizando um éster. Há também no anel A um grupo OCH_3 (metoxi).

A Estrutura 1 tem fórmula molecular $C_{18}H_{18}O_6$, cristalizada no grupo espacial monoclinico $P2_1/c$, com uma molécula na unidade assimétrica. Diferencia-se por possuir dois grupos metoxi no anel A e no anel C uma OH (hidroxila). A Estrutura 2 tem fórmula molecular $C_{16}H_{14}O_4$, cristalizada no grupo espacial ortorrômbico $Pbca$, com uma molécula na unidade assimétrica. Diferencia-se por possuir uma hidroxila no anel A. A Estrutura 3 tem fórmula molecular $C_{17}H_{15}BrO_6, 0,5 (CH_2Cl_2), H_2O$, foi cristalizada no grupo espacial Triclínico $P-1$, com três moléculas na unidade assimétrica. Diferencia-se por possuir duas hidroxilas no anel A, dois metoxi no anel B e um bromo (Br) no anel C. Foi cristalizada com solvente, também hidratada. A Estrutura 4 tem a fórmula molecular $C_{16}H_{14}O_5, H_2O$, foi cristalizado no grupo espacial triclínico $P-1$, com duas moléculas na unidade assimétrica. Diferencia-se por possuir

duas hidroxilas no anel A, é hidratada. O Anexo II contém todas estas estruturas, com mais detalhes.

3.4 Dados de Espectroscopia

Para análise do flavonoide foi utilizado dados espectroscópicos, espectros de Massa (CG), Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os espectros de massa (Figura 15) foram obtidos pela cromatografia gasosa no espectrômetro de massa (GC-MS), para saber a pureza deste composto, determinada através do intervalo de fusão e análise por Cromatografia de camada delgada (TLC) e cromatografia gasosa (GC).

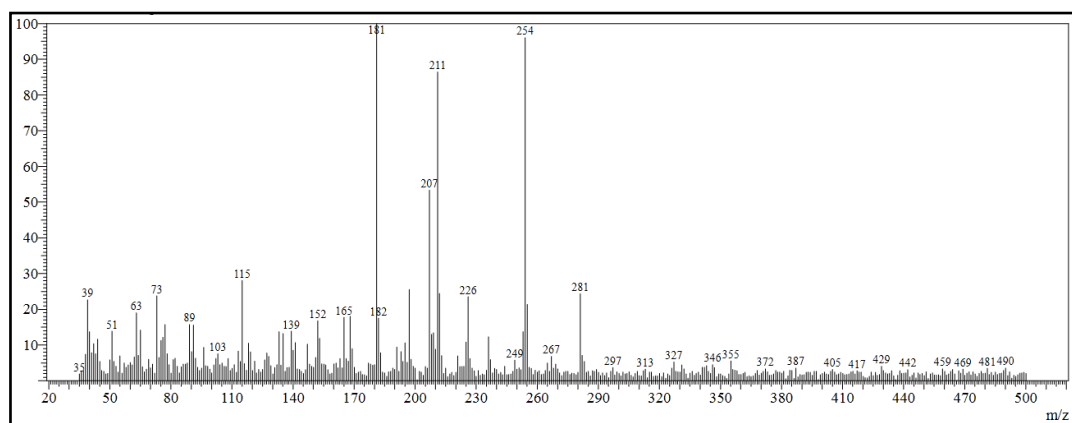


Figura 15. Espectro de Massa do Flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$.

Os espectros de IV (Figura 16) foram coletados na faixa de 400 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} no espectrômetro Spectrum-100 empregando pastilhas de brometo de potássio KBr (1mg da amostra para 100 mg de KBr). Estes espectros foram registrados a temperatura ambiente. A análise de 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 da molécula (SILVERSTEIN *et al.*, 2005). Na análise do espectro de (IV) do composto, observa-se o deslocamento do sinal para estiramento da carbonila (C=O), com banda de absorção de 1757. Nos ésteres cinâmicos os elétrons da carbonila estão

conjugados com os da ligação dupla, em consequência, a posição do sinal é deslocado para o intervalo de 1670 e 1750 cm^{-1} .

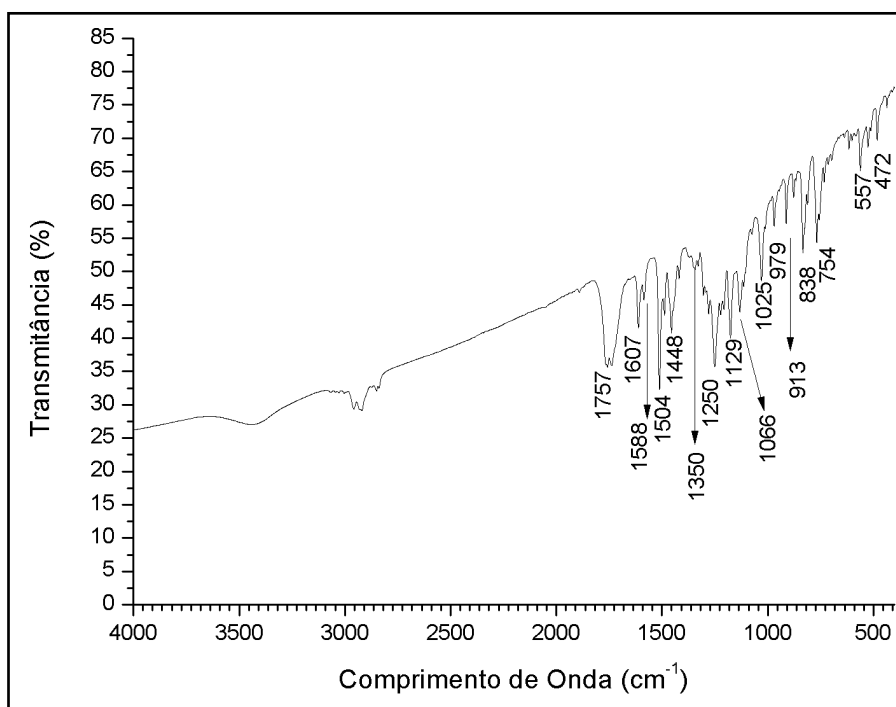


Figura 16. Espectro na região do Infravermelho do Flavonoide $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$.

Os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H (Figura 17 e 18) foram obtidos no espectrômetro Bruker 500 MHz, do Instituto de Química da UFG, utilizando o solvente clorofórmio deuterado. O composto estudado tem em seus espectros de RMN de ^1H (Figura 17), um par de duplos dubletos, cada um integrado a um átomo de hidrogênio, na região entre 2,9 e 3,2 ppm ($J=15$ Hz e 8,5 Hz), devido ao acoplamento dos hidrogênios. Observa-se outro duplo dubleto na região entre 4,0 e 4,6 ppm ($J = 7,5$ Hz e 6,2 Hz). Os outros sinais são de hidrogênios dos anéis aromáticos, que tem seus sinais no intervalo de 6,6 a 7,5 ppm.

Os espectros de RMN de ^{13}C (Figura 18), apresenta deslocamento químico e sinais de absorção na forma de dupletos e multipletos em 7,25, 7,30 e 7,32 ppm, atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos, o duplo dubleto atribuído ao carbono e os dois multipletos em 6,95 a 7,0 ppm. Os singletos com sinais no intervalo de 6,85 a 6,9 ppm refere-se aos C do grupo metoxi.

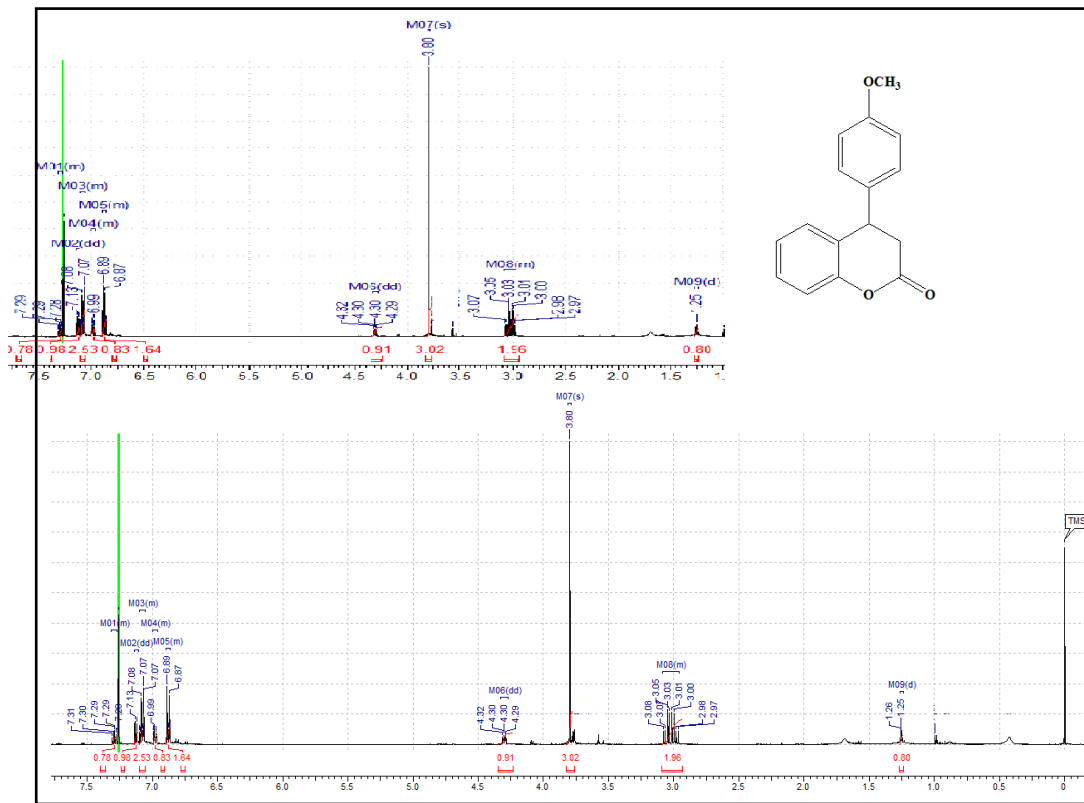


Figura 17. Espectro de RMN- 1H do Flavonoide C₁₆H₁₄O₃.

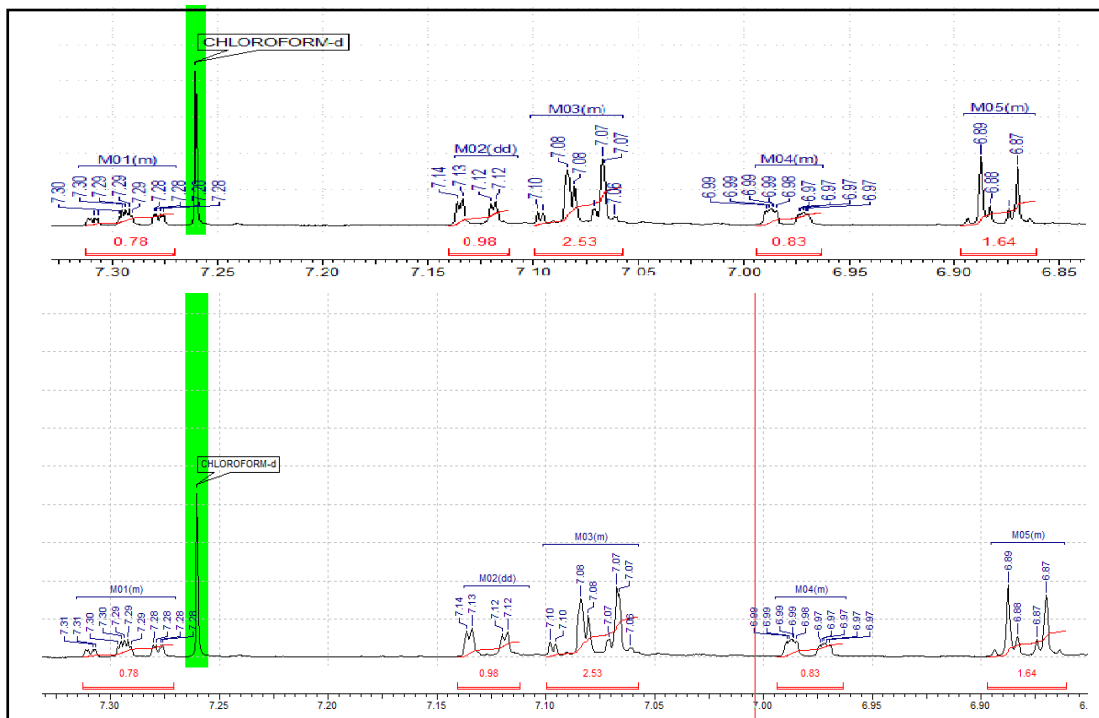


Figura 18. Espectro de RMN- 13C do Flavonoide C₁₆H₁₄O₃.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O presente trabalho apresentou a elucidação estrutural do flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$ e identificou suas características. Este composto possui 3 anéis, sendo dois aromáticos e um não aromático. O anel C tem em seu ciclo um O e uma carbonila formando um éster. O anel B tem um grupo metoxi. Há ainda neste flavonoide um carbono quiral, o C6. É um isômero opticamente ativo, possui uma unidade molecular assimétrica. Devido ao carbono quiral esta estrutura não é planar. Possui ângulos diedrais que provam a torção no anel C e nas ligações com carbono C6. Nesta estrutura evidencia-se a ausência de interações de hidrogênio fortes. Há somente interações intermoleculares não-clássicas, do tipo C-H...O fracas, que estabilizam o empacotamento cristalino. Essa estrutura empacota-se em um grupo espacial não-centrossimétrico, monoclinico $P2_1$.

Tem similaridade com compostos citados na literatura, como as diidrocumarinas, que são ressaltadas por sua atividade biológica e amplo espectro de ação. Devido à sua ampla aplicação, estudou-se este flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$, sendo ele inédito e com atividade biológica Anticolinesterásica. Essa atividade está relacionada a esse flavonoide, por ter apenas um grupo aceptor de ligações de hidrogênio (o grupo metoxi) na posição 4, apresentando um valor de inibição de 25% aproximadamente. Este trabalho foi relevante para aperfeiçoar o entendimento dos aspectos estruturais desse composto no estado cristalino, também para compreender melhor as peculiaridades estruturais e supramoleculares. O que se espera, que sejam feitas grandes descobertas a partir dos dados aqui apresentados. E que este estudo contribua para pesquisas posteriores do composto aqui estudado.

5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERMAN, H. M. *et al.* The protein data bank. **Nucleic Acids Research**. v. 28. n. 1. p. 235-242. 2000.

BIESAGA, Magdalena. Influence of extraction methods on stability of flavonoids. **Journal of Chromatography A**. 1218. p. 2505–2512. 2011.

BRAMELD, Ken A. *et al.* Small Molecule Conformational Preferences Derived from Crystal Structure Data. A Medicinal Chemistry Focused Analysis. **J. Chem. Inf. Model**. 48. p. 1-24.2008.

CANIVENC-LAVIER, M. C.; VERNEVAUT, M. F. *et al.* Comparative effects of flavonoids and model inducers on drug-metabolizing enzymes in rat liver. **Toxicology**. v. 114. p. 19-27. 1996.

CHATTERJEE, S. K.; **Crystallography and the World of Symmetry**. Berlin: Springer. 2008.

CHIARADIA, L. D.; SANTOS, R. dos; VITOR, C. E.; VIEIRA, A. A.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Synthesis and pharmacological activity of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in RAW 264.7 cells stimulated by LPS: Quantitative structure-activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**.16. p. 658-667. 2008.

CHIARADIA, L. D. *et al.* Synthetic chalcones as efficient inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. **Bioorg. Med. Chem. Lett**.18, 2008.

CHU, Han-Wei. *et al.* Regioselective hydroxylation of 2-hydroxychalcones by dimethyldioxirane towards polymethoxylated flavonoids. **Tetrahedron**. 60. p. 2647–2655. 2004.

CLEGG, W. **Crystal Structure Analysis: Principle and Practices**. New York: IUCr – Oxford University Press, 2^a ed., 2009.

CULLITY, B. D. **Elements of X-ray Diffraction**. USA: Addison-Wesley Publishing Company Inc, 2001.

CUNHA, S.; Método simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Química Nova**. n. 4. v. 31. p. 906-909. 2008.

DAS, S.; ROSAZZA, J. P. N. Microbial and Enzymatic Transformation of Flavanoids. **Journal Natural Products**.v.69. p.499-508. 2006.

DESCHAMPS, J. R. X-ray crystallography of chemical compounds. **Life Sci**. v. 86, p. 585-589. 2010.

DRENTH, J.; **Principles of Proteins X-Ray Crystallography**. New York: Springer Verlag, 1994.

FARRUGIA, L. J.; WinGX and ORTEP for Windows: an update. **J. Appl. Crystallogr.** v. 45, p. 849-854.2012.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M. **Fundamentals of Crystallography.** Oxford University Press, 2^a ed., 2011.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. **Crystal Structure Analysis a Primer.**3^a ed., Oxford University Press, 2010.

GLUSKER, J. P.; LEWIS, M.; ROSSI, M. **Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists.** Oxford: VCH, 2^a ed., 1994.

GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. Institutional Profile: Crystal structure information in drug discovery and development: current perspectives and new possibilities from the Cambridge Crystallographic Data Centre. **Future Medicinal Chemistry.**Vol. 2.No. 6. p. 933-939.2010.

HAHN, T. **International tables for crystallography: space group symmetry.** USA: Springer, 5^a ed., v. A, 2005.

HODEK, P.; TREFIL, P. *et al.* Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450.**Chemico-Biological Interactions.** v. 139. p. 1-21. 2002.

HOLLMAN, P. C. & KATAN, M. B. Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man.**Biomedicine and Pharmacotherapy.** v. 51. p. 305-310. 1997.

LADD, Mark e PALMER, Rex.**Structure Determination by X-Ray Crystallography.****Kluwer Academic.** New York, 2^a ed., 2003.

LAUE, M. Von.**Concerning the detection of X-ray interferences.** Nobel Lectures, London, Elsevier Publishing Company, 1915.

LEE, Y.M.; *et al.* Induction of Cell Cycle Arrest in Prostate Cancer Cells by the Dietary Compound Isoliquiritigenin.**Journal of Medicinal Food.** 12. p. 8-14, 2009.

LINDEN, A.; WÖRLE M. **Crystal growth, selection and mounting.** University of Zürich: The Zürich School of Crystallography, 2009.

MATTEI, A.; LI, T. Interplay between molecular conformation and intermolecular interactions in conformational polymorphism: A molecular perspective from electronic calculations of tolfenamic acid. **Int. J. Pharm.** 2011.

MILLER, Bradley J. *et al.* Ring-closing metathesis as a new methodology for the synthesis of monomeric flavonoids and neoflavonoids.**Tetrahedron.**53 p. 4708–4710.2012.

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.

NAGEM, R. A. P. **Otimização das condições para a aquisição de dados de derivados e para a determinação das fases dos fatores de estrutura de cristais de proteínas por meio da difração da luz síncrotron.** Tese de Doutorado, Instituto de Física, UNICAMP, Campinas – SP. P. 35-169. 2003.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, I.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. Análise da difração de Raios X. **Revista Processos Químicos**. v. 1. 2007.

NASCIMENTO, F. B. *et al.* Estudo das qualidades pedagógicas dos programas ConQuest e Mercury no Ensino Superior de Química. Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo. Brasil. **Revista Electrónica de Enseñanza de las Ciencias**. Vol. 7. Nº3. p. 658-680.2008.

NEVES, P. C. P.; REITAS, D. V.; BAPTISTA, L. A. Eixo Quinário: Um elemento de simetria presente em moléculas e Quasi-Cristais - Um experimento didático em cristalografia. **Química Nova**. v. 33. n. 9. p. 1977-1979. 2010.

PAULING, Linus. **The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry.** Cornell University Press. 3º ed. New York. 1960.

RAJALAKSHMI, K *et al.* 7-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarin. **Acta Cryst.** C55. p. 813-815.1999.

SALLUM, L. O. **Estudo da estrutura cristalina de chalconas metoxiladas com polimorfismo molecular.** Dissertação de Mestrado em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás - UEG, Goiás. 2012.

SILVA, Jefferson Luiz Fonseca da. **Síntese de análogos de diidrocumarina e avaliação da atividade anticolinesterásica.** Dissertação de Mestrado em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás - UEG, Goiás, 2011.

SIWAK, Justyna. *et al.* Protection of flavonoids against hypochlorite-induced protein modifications. **Food Chemistry**. 141. p. 1227–1241.2013.

SHELDRICK, G. M.; A short history of SHELX. **Acta Crystallographica A**. v.64, p. 112-122.2008.

SHELDRICK, G. M.; **SHELX97, which includes SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB (and SHELXA): Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2).** University of Göttingen: Göttingen, Germany. 1998.

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

SPEK, A. I.; Single-crystal structure validation with the program PLATON. **J. Appl. Crystallogr.** v. 36, p.7-13.2003.

STARIOLO, D. A. **Introdução a Física da Matéria Condensada.** Departamento de Física Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2009.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-Ray Structure Determination**. New York: Wiley-Interscience, 2^a ed. 1989.

SYKES, Richard A. *et al.* New software for statistical analysis of Cambridge Structural Database data. **Journal of Applied Crystallography**. 44, p. 882–886. 2011.

THOMAS, I. R. *et al.* WebCSD: the online portal to the Cambridge Structural Database. **Journal of Applied Crystallography**. 43. p. 362–366. 2010.

TRUEBA, R. P. Los Flavonoides: antioxidante e prooxidante. **Revista Cubana Investigaciones Biomédicas**. v.22. 2005.

ZHANG, Qingzhi. *et al.* Flavonoid metabolism: the synthesis of phenolic glucuronides and sulfates as candidate metabolites for bioactivity studies of dietary flavonoids. **Tetrahedron**. 68. p. 4194-4201.2012.

ANEXO I

ARQUIVO CIF DO COMPOSTO C₁₆H₁₄O₃

##CIF_1.1

CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE

Created on 2013-08-06 at 11:02:22

UsingCIFtbx version 2.6.2 16 Jun 1998

Dictionary name : cif_core.dic

Dictionaryvers : 2.4

Request file : c:\wingx\files\archive.reqdat

CIF files read : import dreducestruct

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

data_global

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

_audit_creation_date 2013-08-06

_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 'Bloggs, Joe J.'

Name of author for correspondence

_publ_contact_author_address

;Department of Chemistry

University of Anywhere

Sometown

Somewhere, UK

;

Address of author for correspondence

```
_publ_contact_author_email      j.bloggs@anywhere.ac.uk
_publ_contact_author_fax        '00(000)0000000'
_publ_contact_author_phone      '00(000)0000000'
```

```
_publ_contact_letter
;
Submission dated :2013-08-06
```

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
<Insert Journal details here>

Bloggs, Joe J.
;

```
#=====
=====
#
# 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_footnote
  _publ_author_address
  'Bloggs, Joe J.'          #<--'Last name, first name'
;?
```

;
;Department of Chemistry
University of Anywhere
Sometown
Somewhere, UK
;

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

data_import

_audit_creation_date 2013-08-06T11:02:22-00:00
_audit_creation_method 'WinGX routine CIF_UPDATE'

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

_chemical_name_systematic

;
?
;

_chemical_formula_moiety 'C16 H14 O3'
_chemical_formula_sum 'C16 H14 O3'
_chemical_formula_weight 254.27
_chemical_compound_source 'synthesis as described'
_chemical_absolute_configurationm

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

_symmetry_cell_setting monoclinic
_symmetry_space_group_name_H-M 'P 21'
_symmetry_space_group_name_Hall 'P 2yb'
_symmetry_Int_Tables_number 4

loop_

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

_cell_length_a 5.57080(10)
_cell_length_b 8.2289(2)
_cell_length_c 13.9792(4)

_cell_angle_alpha 90
_cell_angle_beta 92.930(2)
_cell_angle_gamma 90
_cell_volume 639.99(3)
_cell_formula_units_Z 2
_cell_measurement_temperature 293(2)
_cell_measurement_reflms_used 40389
_cell_measurement_theta_min 2.91
_cell_measurement_theta_max 26.373
_cell_measurement_wavelength 0.71073

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

_exptl_crystal_description prism
_exptl_crystal_colour colourless
_exptl_crystal_size_max 0
_exptl_crystal_size_mid 0
_exptl_crystal_size_min 0
_exptl_crystal_density_diffn 1.319
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000 268

loop_

_exptl_crystal_face_index_h
_exptl_crystal_face_index_k
_exptl_crystal_face_index_l
_exptl_crystal_face_perp_dist

12 -1 -1 0.106

-17 1 -3 0.095

0 1 10 0.052

0 -1 -11 0.031

0 8 -1 0.074

1 -16 2 0.063

_exptl_special_details

;

?

;

#-----#
ABSORPTION CORRECTION #
#-----#

_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.091
_exptl_absorpt_correction_type none

#-----#
DATA COLLECTION #
#-----#

_diffn_source 'EnrafNonius FR590'
_diffn_ambient_temperature 293(2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type MoK α
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_radiation_probe x-ray
_diffn_detector 'CCD plate'
_diffn_detector_area_resol_mean 9
_diffn_orient_matrix_type
 'byBruker AXS Collect from scalepack cell'
_diffn_orient_matrix_ub_11 -0.145796
_diffn_orient_matrix_ub_12 0.429532E-1
_diffn_orient_matrix_ub_13 -0.363761E-1
_diffn_orient_matrix_ub_21 -0.927867E-1
_diffn_orient_matrix_ub_22 -0.64731E-2
_diffn_orient_matrix_ub_23 0.592466E-1
_diffn_orient_matrix_ub_31 0.494129E-1
_diffn_orient_matrix_ub_32 0.113495
_diffn_orient_matrix_ub_33 0.172416E-1
_diffn_measurement_device '95mm CCD camera on \k-goniostat'
_diffn_measurement_device_type KappaCCD
_diffn_measurement_method 'CCD rotation images, thick slices'
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0697
_diffn_reflns_av_unetI/netI 0.0323
_diffn_reflns_number 16750
_diffn_reflns_limit_h_min -6
_diffn_reflns_limit_h_max 6
_diffn_reflns_limit_k_min -10
_diffn_reflns_limit_k_max 10
_diffn_reflns_limit_l_min -17
_diffn_reflns_limit_l_max 17
_diffn_reflns_theta_min 2.92
_diffn_reflns_theta_max 26.33
_diffn_reflns_theta_full 26.33
_diffn_measured_fraction_theta_full
 0.996
_diffn_measured_fraction_theta_max

```

                                0.996
_reflns_number_total            2585
_reflns_number_gt               2205
_reflns_threshold_expression>2\s(I)

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

_computing_data_collection      'Collect (Bruker AXS BV, 1997-2004)'
_computing_cell_refinement
                                'HKL Scalepack (Otwinowski& Minor 1997)'
_computing_data_reduction
                                'HKL Denzo and Scalepack (Otwinowski& Minor 1997)'
_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_secondarydifmap
_atom_sites_solution_hydrogensgeom

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

_refine_special_details
;
Refinement of F2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F2. The threshold expression of
F2 > 2\s(F2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F2 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_coefFsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_weighting_schemecalc

```

```

_refine_ls_weighting_details
      'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.1055P)^2^+0.0306P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_refine_ls_hydrogen_treatment      mixed
_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      0.10(2)
_refine_ls_number_reflns      2585
_refine_ls_number_parameters      174
_refine_ls_number_restraints      1
_refine_ls_R_factor_all      0.0623
_refine_ls_R_factor_gt      0.0529
_refine_ls_wR_factor_ref      0.156
_refine_ls_wR_factor_gt      0.147
_refine_ls_goodness_of_fit_ref      1.086
_refine_ls_restrained_S_all      1.086
_refine_ls_shift/su_max      0.144
_refine_ls_shift/su_mean      0.025
_refine_ls_abs_structure_details
      'Flack H D (1983), ActaCryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack      0.1(15)
_refine_diff_density_max      0.284
_refine_diff_density_min      -0.185
_refine_diff_density_rms      0.045

```

```

#-----#
#           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'
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
 O1 O 0.1188(3) 0.0109(2) 0.37838(12) 0.0674(5) Uani 1 1 d . . .
 C2 C 0.4072(4) -0.0277(3) 0.15975(15) 0.0516(5) Uani1 1 d . . .
 O3 O 0.1131(4) -0.0680(3) -0.11983(13) 0.0808(6) Uani1 1 d . . .
 C4 C 0.1998(4) -0.0489(3) -0.02686(16) 0.0604(6) Uani1 1 d . . .
 C5 C 0.0990(4) 0.0514(3) 0.03924(17) 0.0584(6) Uani1 1 d . . .
 H5 H -0.0373 0.1121 0.0221 0.07 Uiso1 1calc R . .
 C6 C 0.5209(4) -0.0230(3) 0.26118(16) 0.0536(5) Uani1 1 d . . .
 H6 H 0.695 -0.0357 0.2569 0.064 Uiso1 1calc R . .
 C7 C 0.2027(4) 0.0609(3) 0.13187(16) 0.0573(6) Uani1 1 d . . .
 H7 H 0.1336 0.1283 0.1762 0.069 Uiso1 1calc R . .
 C8 C 0.3997(4) -0.1408(3) 0.00044(19) 0.0669(6) Uani1 1 d . . .
 H8 H 0.4652 -0.2111 -0.0433 0.08 Uiso1 1calc R . .
 C9 C 0.4778(4) 0.1303(3) 0.31523(16) 0.0562(5) Uani1 1 d . . .
 C10 C 0.2381(6) 0.2766(4) 0.42688(18) 0.0721(7) Uani1 1 d . . .
 H10 H 0.106 0.2804 0.4649 0.087 Uiso1 1calc R . .
 O2 O 0.0277(3) -0.2436(3) 0.35172(14) 0.0816(6) Uani1 1 d . . .
 C12 C 0.4299(4) -0.1662(3) 0.32028(18) 0.0611(6) Uani1 1 d . . .
 H12 H 0.521 -0.2582 0.3355 0.073 Uiso1 1calc R . .
 C13 C 0.2860(4) 0.1394(3) 0.37310(15) 0.0583(6) Uani1 1 d . . .
 C14 C 0.1815(5) -0.1413(3) 0.35014(17) 0.0614(6) Uani1 1 d . . .
 C15 C 0.5016(4) -0.1291(3) 0.09123(18) 0.0624(6) Uani1 1 d . . .
 H15 H 0.6377 -0.1905 0.1077 0.075 Uiso1 1calc R . .
 C16 C 0.6303(5) 0.2648(3) 0.3123(2) 0.0688(7) Uani1 1 d . . .
 H16 H 0.7615 0.262 0.2738 0.083 Uiso1 1calc R . .
 C17 C 0.5884(6) 0.4026(3) 0.3664(2) 0.0786(8) Uani1 1 d . . .
 H17 H 0.6919 0.4911 0.3648 0.094 Uiso1 1calc R . .
 C18 C 0.3926(6) 0.4068(3) 0.4221(2) 0.0789(8) Uani1 1 d . . .
 H18 H 0.3635 0.4998 0.4574 0.095 Uiso1 1calc R . .
 C19 C -0.0886(6) 0.0234(5) -0.1516(2) 0.0851(9) Uani1 1 d . . .
 H19A H -0.2241 -0.0067 -0.1157 0.128 Uiso1 1calc R . .
 H19B H -0.1242 0.0025 -0.2184 0.128 Uiso1 1calc R . .
 H19C H -0.0554 0.137 -0.1425 0.128 Uiso1 1calc R . .

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
O1 0.0647(9) 0.0702(11) 0.0680(10) -0.0034(9) 0.0101(7) 0.0009(8)
C2 0.0505(10) 0.0487(11) 0.0559(11) 0.0017(9) 0.0052(8) 0.0007(9)
O3 0.1011(14) 0.0838(14) 0.0568(10) -0.0083(9) -0.0046(9) 0.0066(11)
C4 0.0699(13) 0.0587(13) 0.0526(12) 0.0028(10) 0.0037(10) -0.0026(11)
C5 0.0600(12) 0.0537(13) 0.0614(13) 0.0025(10) 0.0022(10) 0.0064(9)
C6 0.0490(10) 0.0525(12) 0.0591(12) 0.0036(10) 0.0002(8) 0.0046(9)
C7 0.0603(12) 0.0557(13) 0.0563(12) -0.0019(9) 0.0078(9) 0.0097(10)
C8 0.0708(14) 0.0638(14) 0.0669(14) -0.0098(12) 0.0124(11) 0.0102(12)
C9 0.0602(12) 0.0538(12) 0.0536(11) 0.0035(10) -0.0078(9) 0.0048(10)
C10 0.0894(17) 0.0708(16) 0.0554(14) -0.0094(12) -0.0049(12) 0.0144(15)
O2 0.0820(12) 0.0751(12) 0.0886(13) 0.0021(10) 0.0123(10) -0.0143(10)
C12 0.0661(13) 0.0536(13) 0.0627(13) 0.0076(10) -0.0065(10) 0.0068(10)
C13 0.0649(13) 0.0552(12) 0.0539(12) 0.0013(9) -0.0056(9) 0.0050(10)
C14 0.0708(14) 0.0591(14) 0.0542(12) 0.0058(10) 0.0020(10) -0.0033(11)
C15 0.0596(12) 0.0633(14) 0.0647(14) -0.0036(11) 0.0051(10) 0.0147(11)
C16 0.0682(14) 0.0598(14) 0.0778(16) 0.0081(12) -0.0029(12) -0.0002(11)
C17 0.094(2) 0.0505(14) 0.0893(19) 0.0023(13) -0.0207(15) -0.0032(13)
C18 0.107(2) 0.0563(15) 0.0705(17) -0.0096(12) -0.0211(15) 0.0096(15)
C19 0.0920(19) 0.097(2) 0.0648(15) 0.0057(16) -0.0150(13) 0.0000(18)

```

```

#-----#
#           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
O1 C14 1.364(3) . ?
O1 C13 1.413(3) . ?
C2 C15 1.394(3) . ?
C2 C7 1.391(3) . ?
C2 C6 1.524(3) . ?
O3 C4 1.372(3) . ?
O3 C19 1.406(4) . ?
C4 C5 1.379(3) . ?
C4 C8 1.384(3) . ?
C5 C7 1.393(3) . ?
C6 C9 1.496(3) . ?
C6 C12 1.540(3) . ?
C8 C15 1.367(4) . ?
C9 C13 1.375(3) . ?
C9 C16 1.397(4) . ?
C10 C18 1.378(4) . ?
C10 C13 1.390(3) . ?
O2 C14 1.202(3) . ?
C12 C14 1.480(4) . ?
C16 C17 1.389(4) . ?
C17 C18 1.372(5) . ?

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
C14 O1 C13 119.50(18) . . ?
C15 C2 C7 117.0(2) . . ?
C15 C2 C6 120.09(19) . . ?
C7 C2 C6 122.87(19) . . ?
C4 O3 C19 118.4(2) . . ?
O3 C4 C5 124.6(2) . . ?
O3 C4 C8 116.0(2) . . ?
C5 C4 C8 119.4(2) . . ?
C4 C5 C7 119.5(2) . . ?
C9 C6 C2 114.94(18) . . ?
C9 C6 C12 107.96(18) . . ?

C2 C6 C12 110.30(18) . . ?
C2 C7 C5 121.7(2) . . ?
C15 C8 C4 120.5(2) . . ?
C13 C9 C16 117.8(2) . . ?
C13 C9 C6 119.5(2) . . ?
C16 C9 C6 122.6(2) . . ?
C18 C10 C13 117.9(3) . . ?
C14 C12 C6 112.56(19) . . ?
C9 C13 C10 122.6(2) . . ?
C9 C13 O1 121.6(2) . . ?
C10 C13 O1 115.7(2) . . ?
O2 C14 O1 116.4(2) . . ?
O2 C14 C12 125.9(2) . . ?
O1 C14 C12 117.8(2) . . ?
C8 C15 C2 121.8(2) . . ?
C17 C16 C9 120.8(3) . . ?
C18 C17 C16 119.3(3) . . ?
C17 C18 C10 121.6(3) . . ?

The following lines are used to test the character set of files sent by
network email or other means. They are not part of the CIF data set
abcdefghijklmnopqrstuvwxyzABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ0123456789
!@#\$%^&*()_+{ }:"~<>?|\-=[];`",./

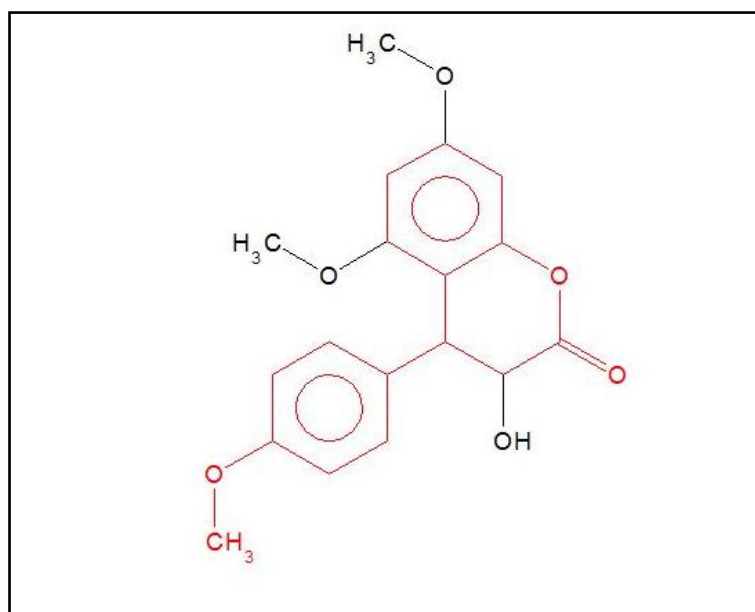
END of CIF

ANEXO II

Dados Suplementares de Estruturas Homólogas do Flavonoide C₁₆H₁₄O₃

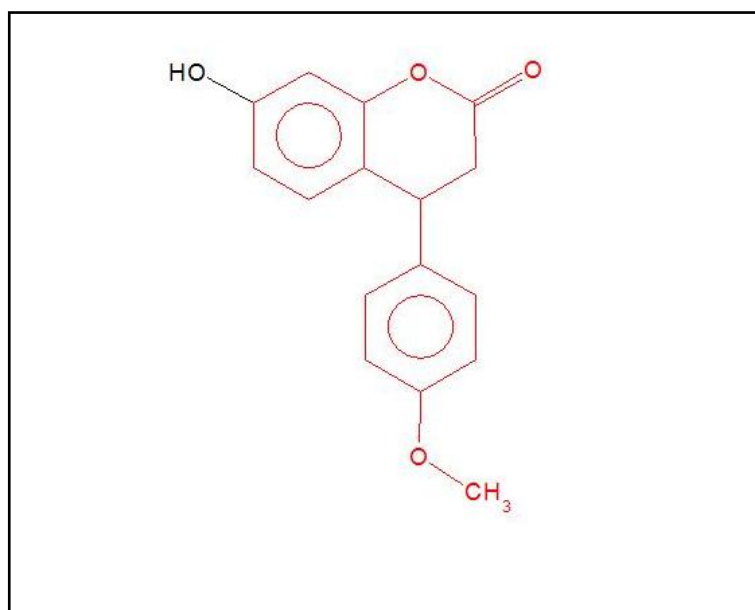
ESTRUTURA 1

Author(s)	R.F.C. Brown, W. R. Jackson, T. D. McCarthy, G. F. Fallon
Reference	Aust. J. Chem. (1992), 45, 1833
Formula	C ₁₈ H ₁₈ O ₆
Compound	Cis-3-Hydroxy-5,7-dimethoxy-4-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-1benzopyran-2-one
Spacegroup	P2 ₁ /c
Cell	a: 9,382(1) b:16,702 (2) c:10,390(2) α : 90 β : 90 γ :91,23
Cell Volume	1627,719
Chemical Units	1
z, z'	z:4, z':1
Molecular Volume	406,930



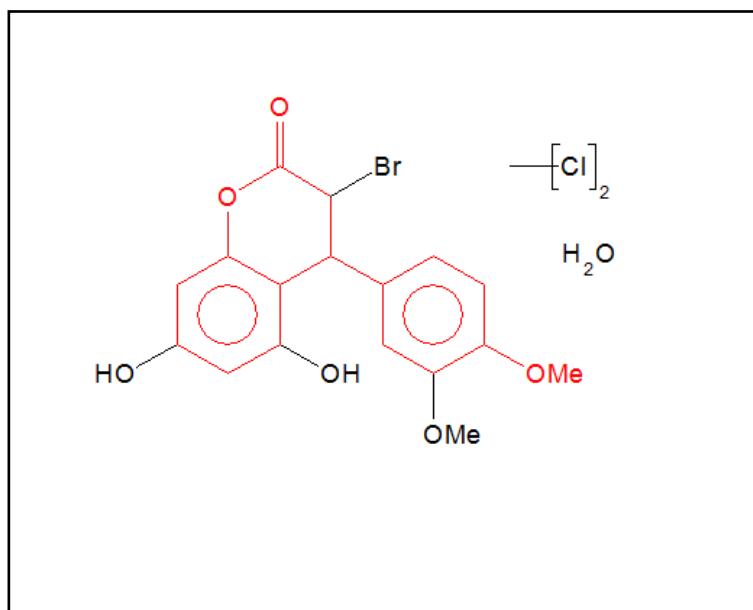
ESTRUTURA 2

Author(s)	K. Rajalakshmi, N. Jain, S. Deepthi, H. G.Krishnamurthy, V. Patabhi
Reference	ActaCrystallogr., Sect C.: Cryst. Struct. Commun. (1999), 55, 813
Formula	C ₁₆ H ₁₄ O ₄
Compound	7-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarin
Spacegroup	Pbca
Cell	a: 7,669(5) b:12,402 (8) c:27,204(7) α : 90 β : 90 γ :90
Cell Volume	2.587,398
Chemical Units	1
z, z'	z:8, z':1
Molecular Volume	323,425



ESTRUTURA 3

Author(s)	Jian-Ming Lee, Tsui-Hwa Tseng, Yean-Jang Lee
Reference	Synthesis (2001), 2247
Formula	$C_{17}H_{15}BrO_6$, 0,5 (CH_2Cl_2) , H_2O
Compound	Trans-3-Bromo-5,7-dihydroxy-4-(3,4-dimethoxyphenyl) Chroman-2-one dichloromethane solvate monohydrate
Spacegroup	P-1
Cell	a: 8,162(<1) b:10,780(1) c:11,008(1) α : 85,61(<1) β : 89,65(<1) γ :78,50(<1)
Cell Volume	946,271
Chemical Units	3
z, z'	z:2, z':1
Molecular Volume	473,135



ESTRUTURA 4

Author(s)	Jian-Ming Lee, Tsui-Hwa Tseng, Yean-Jang Lee
Reference	Synthesis (2001), 2247
Formula	C ₁₆ H ₁₄ O ₅ , H ₂ O
Compound	5,7-Dihydroxy-4-(4-methoxyphenyl)chroman-2-one monohydrate
Spacegroup	P-1
Cell	a: 5,157(5) b:10,570(<1) c:13,722(1) α: 101(<1)β: 96,78(<1)γ:97,97(<1)
Cell Volume	719,029
Chemical Units	2
z, z'	z:2, z':1
Molecular Volume	359,515

