

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CÂMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS MOLECULARES

**ANÁLISE ESTRUTURAL E TOPOLÓGICA DE
UM ANÁLOGO FENILSULFONIL-
DIHIDROQUINOLINONA OBTIDA POR
HIBRIDAÇÃO MOLECULAR**

CAUÃ APÓSTOLO MOREIRA

ANÁPOLIS – GO

2018

CAUÃ APÓSTOLO MOREIRA

**ANÁLISE ESTRUTURAL E TOPOLÓGICA DE
UM ANÁLOGO FENILSULFONIL-
DIHIDROQUINOLINONA OBTIDA POR
HIBRIDAÇÃO MOLECULAR**

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

Área de concentração: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis - GO

2018

AC375a Apóstolo Moreira, Cauã

Análise Estrutural e Topológica de um análogo fenilsulfonil-dihidroquinolinona obtida por hibridação molecular / Cauã Apóstolo Moreira; orientador Hamilton Barbosa Napolitano. -- Anápolis, 2018. 59 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET, Universidade Estadual de Goiás, 2018.

1. dihidroquinolinona. 2. superficies de Hirshfeld. I. Barbosa Napolitano, Hamilton, orient. II. Título.

**ANÁLISE ESTRUTURAL E TOPOLÓGICA DE UM ANÁLOGO FENILSULFONIL-
DIHIDROQUINOLINONA OBTIDO POR HIBRIDAÇÃO MOLECULAR**

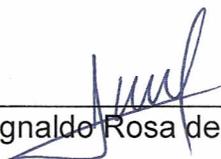
CAUÃ APÓSTOLO MOREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 01/08/2018 por:



Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (Orientador/UEG)



Prof. Dr. Agnaldo Rosa de Almeida (UEG)



Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (UFG)

À minha família, aos meus amigos e aos meus professores que sempre me incentivaram e me influenciaram a seguir na área acadêmica.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelas inúmeras oportunidades que tem me dado de estudar e aprender, colocando pessoas na minha vida que tem me ajudado nessa caminhada;

À minha família, em especial minha mãe Lucimara Cristina Borges da Silva e meu pai Jean Paulo Apóstolo Moreira, que sempre me incentivaram a estudar e me deram todo o suporte para que eu pudesse chegar até aqui;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, que sempre enxergou meu potencial, desde a graduação até aqui, me ensinando não só Física e Cristalografia, mas maturidade profissional e científica;

Ao meu amigo Vitor Santos Duarte, que me acompanhou desde a graduação, sempre estudando juntos, discutindo ciência, e também aos amigos Jean Marcos Ferreira Custódio e Wesley Fonseca Vaz pela amizade e discussões científicas;

À Prof. Dra. Caridad Noda Perez por ceder os cristais estudados no presente trabalho;

À *International Union of Crystallography* (IUCr) pelo apoio financeiro concedido para participação da *1st LACA School: Small Molecule Crystallography*, que foi de suma importância para a minha formação;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida durante o tempo de mestrado, que foi indispensável para a minha formação.

RESUMO

A composição de híbridos entre sulfonamidas, chalconas e quinolinonas tem sido alvo de estudo, pois esses compostos apresentam aplicações biológicas como tratamento do mal de Alzheimer e mal de Parkinson, tratamento de diversos tipos de câncer como linfoma e carcinoma, além de ser antitumoral, antioxidante, anti-inflamatório, entre outras propriedades. O conhecimento estrutural desses compostos é de suma importância, pois possibilita o estudo das suas propriedades físicas e químicas. Este trabalho apresenta caracterização e análise estrutural da dihidroquinolinona $C_{29}H_{22}N_2O_6S$ (DHQ). Nesse intuito, foi utilizada a metodologia cristalográfica dos raios X para a solução e refinamento da estrutura. Os dados obtidos do experimento de difração por monocristal foram resolvidos através dos métodos diretos pelo software SHELXS, e refinados através dos mínimos quadrados pelo software SHELXL. Os parâmetros geométricos e interações intermoleculares foram analisados através do software Mercury 3.9. Com o objetivo de melhor compreender as interações intermoleculares e arranjo supramolecular do composto, utilizou-se as superfícies de Hirshfeld e *fingerprints* com o auxílio do software CrystalExplorer17. Os principais resultados mostram que empacotamento C-H...O (não-clássica), C-H... π e C-H...H-C, todas interações fracas. As interações foram contabilizadas com o auxílio dos *fingerprints*. Os principais modos vibracionais puderam ser atribuídos na comparação entre o espectro infravermelho experimental e o teórico, e as diferenças podem ser relacionadas ao fato que os cálculos foram feitos com o composto no vácuo, enquanto o experimental foi feito no estado sólido. Além disso, o composto tem sítios eletrofílicos em torno dos grupos com átomos de O e falta de elétrons em torno dos anéis aromáticos.

Palavras-Chave: difração de raios X; dihidroquinolinona; superfícies de Hirshfeld.

ABSTRACT

The composition of hybrids among sulfonamides, chalcones and quinolinones has been target of study, because these compounds show biological applications like Alzheimer and Parkinson disease treatment, against several types of cancer like lymphoma and carcinoma, furthermore they are antitumoral, antioxidant, antiinflammatory, among others properties. The structural knowledge of these compounds is of great importance, because enable the study of their physical and chemical properties. In this work is presented the characterization and structural analysis of dihydroquinolinone $C_{29}H_{22}N_2O_6S$ (DHQ). On this purpose, the x-ray crystallography methodology was utilized to solve and refine the structure. The data collected by single crystal x-ray diffraction were solved by the direct methods through the SHELXS software and refined by the least square means through SHELXL software. The geometrical parameters and intermolecular interactions were analyzed through Mercury 3.9 software. Aiming to better understand the intermolecular interaction and supramolecular arrangement of the compound, Hirshfeld surfaces and fingerprints were used with help of CrystalExplorer17 software. Besides that, theoretical calculations of vibrational spectrum and frontier molecular orbital were performed through *Density Functional Theory* (DFT), with help of Gaussian09 software. The main results show that the crystal packing is stabilized by C-H...O non-classical, C-H... π and C-H...H-C, all weak interactions. The interactions were accounted with the help of *fingerprints*. The main vibrational modes were assigned when comparing the experimental and calculated data, and the differences may be attributed to the fact that calculations were made with one molecule in vacuum and experimental were made in solid state. Furthermore, the structure has electrophilic sites are around groups with O atoms.

Keywords: *X ray diffraction; dihydroquinolinone; Hirshfeld surfaces.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Tautomerização da 2-quinolinona e 2-quinolinol (a) e da dihidroquinolinona (b).	8
Figura 1.2 - Representações ORTEP das dihidroquinolinonas, depositadas no banco de dados CSD, homologas a estudada nesse trabalho. Código CCDC 728440 (a) e 971327 (b).	9
Figura 1.3 – Fórmula Estrutural da DHQ destacando em vermelho o núcleo dihidroquinolinona	10
Figura 2.1 - Modelo de rede e cela unitária para o grupo $P1$	13
Figura 2.2 – Representação da cela unitária e operações do grupo espacial $P1$. Fonte: <i>International Tables for Crystallography Vol A.</i> (HAHN, 2005)	15
Figura 2.3 - Representação esquemática da Lei de Bragg. Adaptado de: (NAPOLITANO, 2007)	17
Figura 2.4 – Ilustração das superfícies de Hirshfeld d_i (a), d_e (b), d_{norm} (c), shape index (d) e curvada (e) de DHQ.	23
Figura 4.1 - Representação ORTEP da DHQ. A probabilidade dos elipsoides é de 50%.	27
Figura 4.2 - Representação da cela unitária da DHQ.	29
Figura 4.3 – Representação dos ângulos formados pelos planos entre os anéis aromáticos A e B (a) e pelos anéis aromáticos B e C (b) da DHQ.	30
Figura 4.4 - Empacotamento molecular estabilizado por interações C-H... π e C-H...H-C, paralelos ao eixo b da cela unitária. O centroide gerado aparece como uma esfera vermelha no centro do anel metoxi.	31
Figura 4.5 - Representação da interação C11-H11...O5 da DHQ.	32
Figura 4.6 - Representação da superfície de Hirshfeld d_e de DHQ (a) e representação da superfície de Hirshfeld d_i da estrutura com uma das moléculas vizinhas que interagem através do contato C-H...O (b).....	33

Figura 4.7 - Superfície de Hirshfeld d_{norm} mostrando a formação da interação C-H... π entre as moléculas no cristal. Em (a) temos o anel sulfonamida externo e em (b) temos o anel metoxi externo.	34
Figura 4.8 - <i>Fingerprint</i> da DHQ mostrando o percentual dos principais contratos presentes na estrutura.....	35
Figura 4.9 - Espectro infravermelho teórico (vermelho) e experimental (preto) da estrutura DHQ.	37
Figura 4.10 - Orbitais de fronteira, onde a fase positiva é vermelha e a negativa é verde (a) e mapa de potencial eletrostático (b) de DHQ.	38
Figura 4.11 - Mapa de potencial eletrostático molecular da DHQ.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Tabela de Relação entre os sistemas cristalinos e as possíveis centragens de cela.....	14
Tabela 4.1 - Dados finais do refinamento da estrutura cristalográfica da DHQ.	28
Tabela 4.2 - Distância e ângulos das ligações referentes as principais interações presentes na DHQ.....	32
Tabela 4.3 - Porcentagem das contatos intermoleculares calculadas por Superfície de Hirshfeld.	36
Tabela 4.4 – <i>Assignments</i> vibracionais teóricos e experimentais da estrutura DHQ.	36

LISTA DE SIGLAS

CCDC – *Cambridge Crystallographic Database Centre*

CSD – *Cambridge Structural Database*

DHQ – dihidroquinolina $C_{29}H_{22}N_2O_6S$

DFT – *Density Functional Theory*

IQSC – Instituto de Química de São Carlos

IQ – Instituto de Química

IUCr – *International Union of Crystallography*

IV – Infravermelho

HOMO – *highest occupied molecular orbital*

LUMO – *lowest unoccupied molecular orbital*

MEP – *molecular electrostatic potential*

TF – Transformada de Fourier

UFG – Universidade Federal de Goiás

USP – Universidade de São Paulo

Sumário

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	QUINOLINONAS	7
2	TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA.....	11
2.1	ESTADO CRISTALINO	11
2.1.1	O Processo de Cristalização.....	12
2.2	SIMETRIA	12
2.2.1	Simetria Translacional e Redes de Bravais	13
2.2.2	Simetria Pontual e Grupos Espaciais	14
2.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	15
2.3.1	Lei de Bragg	16
2.4	DENSIDADE ELETRÔNICA E O PROBLEMA DA FASE	17
2.5	REFINAMENTO DOS MÍNIMOS QUADRADOS.....	20
2.6	ANÁLISE DE HIRSHFELD	20
3	METODOLOGIA.....	24
3.1	CRISTALIZAÇÃO	24
3.2	COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	24
3.3	SOLUÇÃO E REFINAMENTO	24
3.4	VALIDAÇÃO E ANÁLISE	25
3.5	MÉTODOS EM CÁLCULOS TEÓRICOS.....	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5	CONCLUSÃO	40
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
7	ANEXO I – CIF DA DHQ	46

1 INTRODUÇÃO

O entendimento da matéria e suas formas de agregação a nível atômico é um dos principais objetos de estudo das ciências exatas, pois possibilita o conhecimento das propriedades físicas e químicas a nível molecular. O arranjo estrutural dos compostos possibilita entender seu comportamento e conseqüentemente suas aplicações, como na área biológica, farmacêutica, materiais entre outras (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011).

Moléculas que possuam potencial biológico são de interesse, sendo híbridos entre diferentes grupos moleculares com potencial biológico um meio de aumentar as aplicações desses compostos. A criação de estruturas moleculares biologicamente ativas a partir de dois ou mais fragmentos pode ser feita através da hibridação molecular. Esse método tem o intuito de aumentar a atividade biológica do composto, através da junção de diferentes espécies ou grupos farmacofóricos¹ (MARTIN, 2007; VIEGAS-JUNIOR et al., 2007; BLASS, 2015). Entre os grupos que tem suas atividades potencializadas quando unidas estão as sulfonamidas, quinolinonas e chalconas (SEO et al., 2005; SILVA et al., 2013; DE CASTRO et al., 2016)

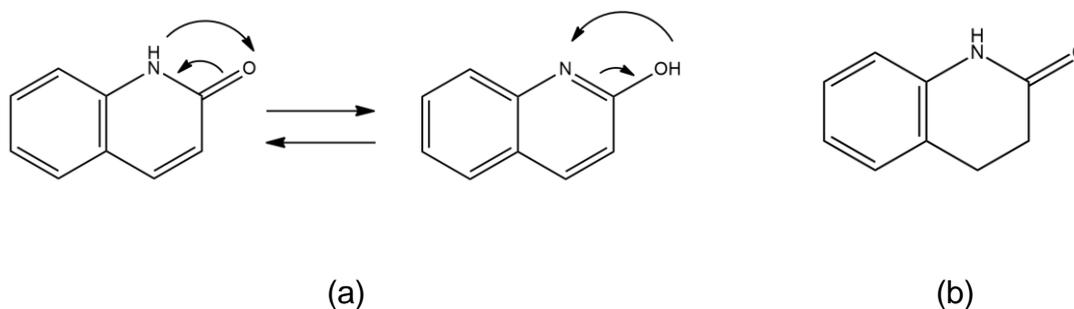
1.1 QUINOLINONAS

Quinolinonas² são cetonas cíclicas derivadas de quinolinas, que pode se encontrar como tautômero de quinolinol. Essas estruturas tem em seu núcleo a união de um anel benzênico e um anel δ -lactama, onde o nitrogênio está ligado também ao anel benzênico como mostra a Figura 1.1. Quando as ligações insaturadas são substituídas por hidrogênios, estas estruturas também são referenciadas como dihidroquinolinonas (TASHIMA, 2015).

¹ Padrão farmacofórico (em inglês: *pharmacophore* ou *pharmacophoric pattern*) é um conjunto de características eletrônicas e geométricas que visa assegurar as melhores interações supramoleculares com uma estrutura biológica algo específica a fim de ativar ou bloquear sua resposta biológica (LINDBERG; L.A. MITSCHER, 1997).

² As vezes referida como quinolona, podendo ser encontrado também como *carbostyryl* nos manuscritos em inglês.

Figura 1.1 – Tautomerização da 2-quinolinona e 2-quinolinol (a) e da dihidroquinolinona (b).



Devido as suas atividades biológicas, compostos que possuem essas moléculas como parte de seu esqueleto são de interesse para possíveis aplicações como fármacos. As diferentes substituições dos hidrogênios presentes nessas estruturas levam a diversos compostos de interesse, alguns dos quais já são utilizados atualmente como fármacos (HONG; KIM; KIM, 1997; MACDOUGALL et al., 2005; SCHAUMANN; RODLOFF, 2007; VAN BAMBEKE; TULKENS, 2009; TASHIMA, 2015). Além das drogas conhecidas e comercializadas atualmente, existem ainda estudos sobre outras diferentes propriedades das quinolinonas e derivados. Dentre essas propriedades, pode-se destacar o tratamento de linfoma (TASHIMA; MURATA; KODAMA, 2014), carcinoma (CHEN et al., 2013), o tratamento de mal de Parkinson e mal de Alzheimer, contra tuberculose, anti-inflamatória e tratamento de doença de chagas (SUTO et al., 1992; ZHANEL et al., 2006).

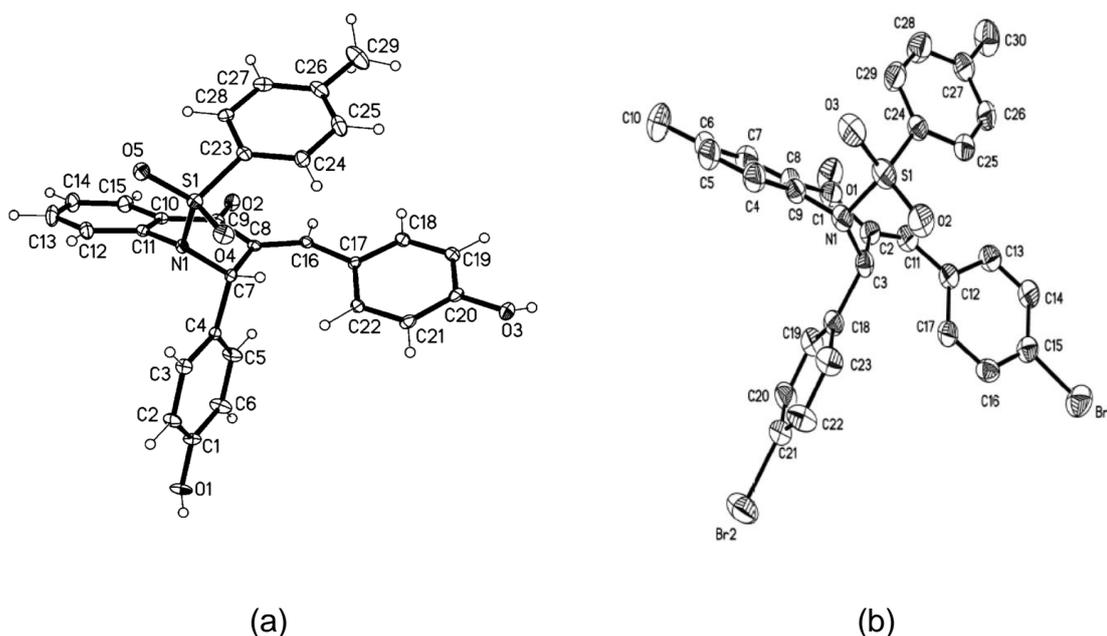
A função de determinada classe de moléculas pode ser associada a composição, arranjo tridimensional e conformação molecular (TAYLOR et al., 2002; CAROTENUTO et al., 2006). A partir do conhecimento estrutural de compostos alvo, como enzimas, também é possível desenvolver moléculas que possam ser seus inibidores ou ativadores através da relação entre estrutura e atividade (LIU et al., 2003; YANG et al., 2007; FONTANILLO; KÖHN, 2018).

O conhecimento estrutural tem grande importância, tendo em vista que as propriedades dos compostos só podem ser completamente entendidas se suas estruturas forem conhecidas (BORCHARDT-OTT; GOULD, 2013). Através da difração de raios X podemos conhecer a estrutura molecular do composto estudado, que pode ser uma molécula ou um conjunto de moléculas independentes, juntamente com o seu comportamento em um ambiente sólido, considerando as interações intermoleculares

e seu arranjo supramolecular. Desse modo, é possível determinar quais interações tem maior contribuição para o empacotamento, levando a conhecer também quais regiões da molécula (ou grupo de moléculas) possui maior ou menor reatividade (NAPOLITANO et al., 2007; FERNANDES et al., 2010).

Um dos grupos de substituição que pode ser unido é o grupo sulfonamida, que consiste em uma amida de ácido sulfônico. O conhecimento estrutural de compostos híbridos entre grupos sulfonamida e quinolinona é de interesse, pois são compostos que possuem potencial atividade biológica, apesar disso, existem poucas estruturas cristalográficas depositadas no banco de dados *Cambridge Structural Database (CSD)* do *Cambridge Crystallographic Database Centre (CCDC)*³ (KIM et al., 2009; WANG; LIU; CHEN, 2016). A Figura 1.2 traz as representações das dihidroquinolinonas semelhantes a discutida nesse trabalho.

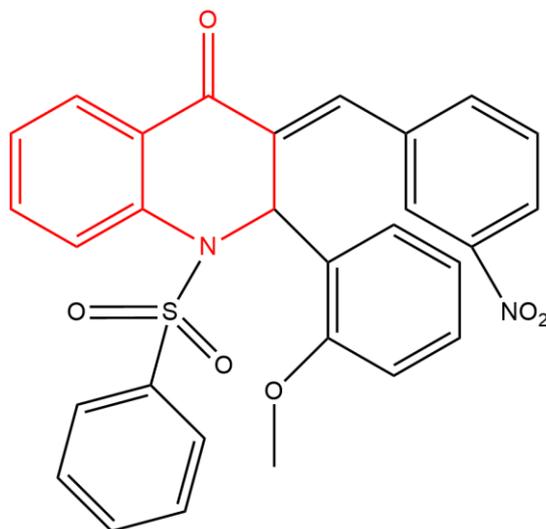
Figura 1.2 - Representações ORTEP das dihidroquinolinonas, depositadas no banco de dados CSD, homologas a estudada nesse trabalho. Código CCDC 728440 (a) e 971327 (b).



O objetivo geral do presente trabalho foi a caracterização e análise da estrutura *(E)-2-(2-metoxifenil)-3-(3-nitrobenzilidene)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona*, nesse trabalho abreviada como DHQ, ilustrada na. Essa estrutura ainda não possui depósito no banco de dados CSD.

³ Busca feita através do software ConQuest do CCDC.

Figura 1.3 – Fórmula Estrutural da DHQ destacando em vermelho o núcleo dihidroquinolinona



Os objetivos específicos deste trabalho foram: a solução e refinamento da DHQ; a análise geométrica, e interações através do software Mercury; a análise do arranjo supramolecular via superfície de Hirshfeld e *fingerprints*. Para complementar a discussão estrutural foi calculado o espectro infravermelho via DFT e comparado com o obtido experimentalmente para atribuição das bandas de vibração; e calculados também os orbitais de fronteira e mapa de potencial eletrostático molecular para uma breve discussão a respeito da reatividade da molécula. A descrição das etapas do trabalho se encontram presentes na seção metodologia.

2 TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

2.1 ESTADO CRISTALINO

A matéria pode se agregar em diferentes estados, de acordo com sua composição e condições de ambiente, como temperatura, pressão, entre outras. Esses estados da matéria diferenciam-se entre si pela forma, volume e distribuição de suas propriedades físicas. Quando a matéria se encontra em estado gasoso, seus componentes, sejam moléculas ou átomos, não se agregam em formas definidas e não têm volume fixos, se espalhando no volume de confinamento. Suas propriedades físicas são isotrópicas⁴, sendo as mesmas em todas as direções. O estado líquido, diferente do gasoso, possui suas moléculas mais próximas e volume definido, assumindo somente a forma do recipiente que o contém, e suas propriedades físicas ainda permanecem isotrópicas. Um terceiro tipo de agregação da matéria, e aquele que é o estado físico de menor energia, é o estado cristalino. Esse estado possui sua forma e volume definidos, possui periodicidade interna das moléculas, além de suas propriedades físicas serem, no geral, anisotrópicas (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; BORCHARDT-OTT; GOULD, 2013).

Um cristal pode ser definido como um sólido que possui seus componentes internos com um alto grau de ordenamento. Os compostos inorgânicos e minerais costumam formar cristais iônicos que são mantidos por atração eletrostática, os metais são mantidos por ligação metálica, em que os elétrons estão livres e não estão ligados a átomos específicos. Compostos orgânicos são mantidos por interações de van der Waals e ligações de hidrogênio, formando cristais moleculares (LADD; PALMER, 2013).

O estado cristalino permeia grande parte dos sólidos, porém existem sólidos que por não possuírem periodicidade são considerados amorfos. Essa diferença essencial entre os estados cristalino e amorfo é melhor compreendida através da

⁴ As propriedades ópticas e mecânicas podem ser diferentes nos diversos estados da matéria. Para o caso de propriedades isotrópicas, por exemplo, um líquido pode propagar o som a mesma velocidade, qualquer que seja a direção; conduzir calor ou eletricidade qualquer que seja a direção. Cristais, no geral, tem propriedades anisotrópicas, pois suas propriedades dependem da direção de propagação. A polarização da luz por um cristal, por exemplo, pode acontecer em determinada direção e outra não; pode ter a tenacidade maior em uma direção do que outra, entre outras propriedades.

difração dos raios X: os sólidos cristalinos funcionam como uma rede de difração e possuem padrão de raios X como descrito por Laue; enquanto que os sólidos amorfos têm espalhamento caótico devido à falta de periodicidade (LADD; PALMER, 2003; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011).

2.1.1 O Processo de Cristalização

Dentro do estudo de compostos na forma cristalina, o primeiro passo é a cristalização da molécula estudada. O processo de cristalização consiste basicamente em uma precipitação controlada sobre pequenos agregados, chamados sítio de nucleação. Para isso, no geral, o composto desejado é dissolvido em um solvente adequado perto do ponto de saturação, e logo após, a solução se torna supersaturada com a remoção lenta do solvente. Em seguida as moléculas do composto começam a formar sítios de nucleação, aos quais mais e mais moléculas se agregam tornando possível o crescimento do cristal (BORCHARDT-OTT; GOULD, 2013).

O crescimento de um cristal é influenciado por diversos fatores, dentre os quais, podemos destacar: a escolha apropriada de um solvente; geração adequada de sítios de nucleação; controle da taxa de crescimento e ausência de perturbações. Existem diversos métodos empregados para obter cristais a partir de uma síntese ou de um produto natural extraído. No geral, qualquer composto poderia ser cristalizado se fornecidas as condições ideais. Apesar disso, não existe uma teoria completa a respeito de cristalização, tornando a ciência de crescimento de cristais uma ciência empírica (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

2.2 SIMETRIA

A simetria é um dos conceitos mais importantes para a Cristalografia, pois é a partir dela que podemos obter o padrão de difração de raios X que possibilita a caracterização e análise estrutural de compostos. Em cristais, a simetria ocorre de duas formas distintas: a simetria translacional, que consiste na repetição de blocos⁵ ao longo do espaço; e a simetria pontual, que ocorre a repetição de moléculas em

⁵ Definidos como cela unitária, melhor discutidos na seção 2.2.1.

torno de um ponto. (GIACOVAZZO et al., 2011). Esses diferentes tipos de simetria serão separadamente discutidos nos tópicos a seguir.

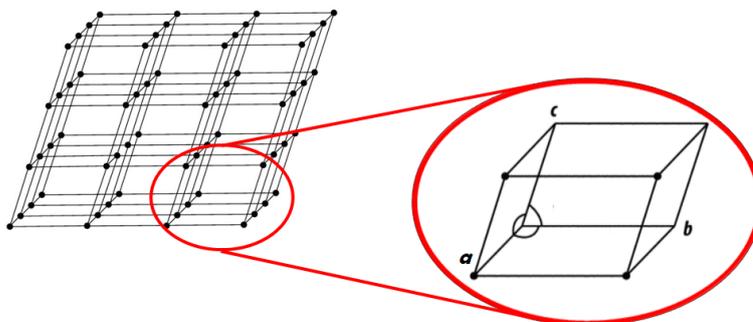
2.2.1 Simetria Translacional e Redes de Bravais

A representação do cristal, dado pela rede cristalina, pode ser descrita matematicamente como sendo a repetição por translação de uma unidade mínima, que carrega toda a informação da estrutura, definida como cela unitária. Conseqüentemente temos que o padrão de difração da cela unitária é o mesmo padrão de difração da amostra cristalina por completo (GIACOVAZZO et al., 2011). A simetria interna do cristal permite definir uma unidade mínima chamada de cela unitária através de três vetores não-coplanares de base \vec{a} , \vec{b} e \vec{c} para descrever as operações realizadas por translação, e ainda definir os três ângulos entre esses vetores como α (entre \vec{b} e \vec{c}), β (entre \vec{c} e \vec{a}) e γ (entre \vec{a} e \vec{b}). A rede pode ser definida através da equação

$$\vec{r} = n_1\vec{a} + n_2\vec{b} + n_3\vec{c}, \quad (2.1)$$

onde \vec{r} é a rede e os termos n_1, n_2 e n_3 são inteiros (MASSA, 2004). A relação entre a cela unitária e a rede é exemplificada na Figura 2.1, a qual nos apresenta parte de uma possível rede presente em um cristal, contendo 3x3x3 celas do lado esquerdo, e do lado direito a cela unitária correspondente. A partir de uma origem arbitrária que esteja em um vértice de uma cela, podemos a partir de operações com a Equação (2.1) encontrar qualquer cela equivalente no retículo.

Figura 2.1 - Modelo de rede e cela unitária para o grupo $P\bar{1}$.



As redes cristalinas podem ser classificadas de acordo com a métrica ou a topografia das respectivas celas. Quanto à métrica, as redes podem ser divididas em sete sistemas cristalinos, de acordo com as relações entre seus parâmetros. A topografia leva em consideração os diferentes pontos equivalentes e as possíveis centragens de cela. A centragem da cela pode ocorrer no corpo da cela, em um par de faces ou em todas as faces, sendo que só são possíveis para algumas métricas dos sistemas cristalinos. Quando unidos os sete sistemas cristalinos e as possíveis centragens, são originadas as chamadas catorze redes de Bravais. A Tabela 2.1 mostra os sistemas cristalinos com as respectivas métricas e a representação das possíveis centragens, desconsiderando as redes primitivas⁶ (MASSA, 2004; GIACOVAZZO et al., 2011).

Tabela 2.1 - Tabela de Relação entre os sistemas cristalinos e as possíveis centragens de cela

Sistema Cristalino	Métrica	Possíveis Centragens -
Triclínico	$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	-
Monoclínico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$	Face Centrada (C)
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Face Centrada (C) Corpo Centrada (I) Todas as Faces (F)
Tetragonal	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Corpo Centrada (I)
Trigonal ou romboédrico	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	-
Hexagonal	$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	-
Cúbico	$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Corpo Centrada (I) Todas as Faces (F)

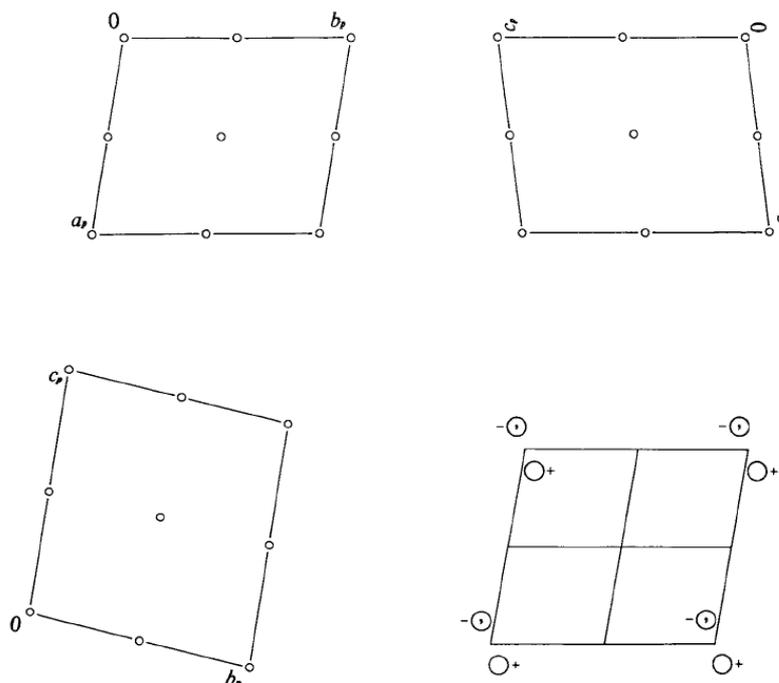
2.2.2 Simetria Pontual e Grupos Espaciais

A simetria pontual é composta de um grupo de operações matemáticas que são realizadas em torno de um ponto. Existem 7 operações básicas de simetria, sendo

⁶ Redes primitivas são as redes que não possuem centragem, ou seja, nenhum ponto de rede está localizado dentro da cela unitária. No caso das redes centradas, temos pontos de rede localizados dentro da cela unitária.

que são 5 operações de giro, chamadas de operações próprias, que combinadas com o espelho e o centro de inversão (operações chamadas impróprias) nos levam aos 32 grupos pontuais (GIACOVAZZO et al., 2011). A partir da combinação das 14 redes de Bravais com os 32 Grupos Pontuais, levando em consideração os possíveis deslizamentos, os 230 grupos espaciais cristalográficos são gerados. A projeção de todos os 230 grupos está presente na *International Tables of Crystallography* Volume A. Para o grupo $P\bar{1}$, o qual é o grupo da estrutura caracterizada no presente trabalho, temos a projeção representada na Figura 2.2.

Figura 2.2 – Representação da cela unitária e operações do grupo espacial $P\bar{1}$. Fonte: *International Tables for Crystallography Vol A.*(HAHN, 2005)



2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Os raios X foram descobertos no fim do século XIX por Wilhelm Conrad Röntgen, que enquanto trabalhava com um tubo de Crookes e alta voltagem em seu laboratório percebeu que quando passava a corrente elétrica pelo tubo, um papel coberto com *platinocianido de bário* se iluminava. Após estudar o comportamento desse fenômeno, Röntgen publicou um artigo descrevendo o fenômeno dos raios X na revista *Wurzburg Physical and Medical Society*, que mais tarde foi traduzido e republicado pela Nature

(RONTGEN, 1896). Essa descoberta lhe rendeu o Prêmio Nobel de Física em 1901, que foi o primeiro ano de entrega deste prêmio.

Em 1912, Max Von Laue supôs que o comprimento de onda dos raios X seriam da ordem das distâncias interatômicas e que cristais poderiam ser usados como uma rede de difração, e juntamente com Friedrich e Knipping, os quais realizaram o experimento da difração, publicou um artigo a respeito desse fenômeno, que lhe rendeu o Prêmio Nobel em 1914. Ainda em 1912, W. Lawrence Bragg publicou um artigo discutindo a descoberta recente de Laue e propondo uma equação que determinasse as condições para que o cristal pudesse difratar e pudessem ser encontrados os máximos e os mínimos da interferência entre as ondas espalhadas (GIAVOVAZZO et al., 2012).

Em 1913, W. Lawrence Bragg e seu pai W. Henry Bragg publicaram ainda outros trabalhos a respeito da difração de raios X em alguns cristais, a estrutura de compostos elucidadas através da difração; os quais lhes renderam o Prêmio Nobel em 1915 por “seus serviços na análise de estruturas cristalinas por meio dos raios X”. (BRAGG, 1913, 1922; BRAGG; BRAGG, 1913).

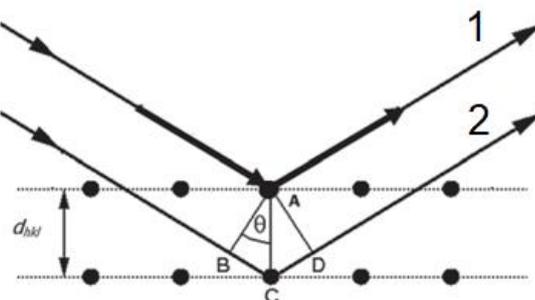
A difração de raios X é o fenômeno no qual se baseia a cristalografia dos raios X e que torna possível a elucidação de um composto sem nenhuma informação *a priori* a respeito da sua estrutura. O raio X é uma radiação eletromagnética que possui um comprimento de onda da ordem das distâncias interatômicas, estando em torno de 0,5 Å a 2,0 Å. Esse fenômeno consiste na mudança de direção de propagação da onda quando encontra um objeto, no caso, os elétrons, juntamente com a interferência construtiva, cuja regra geométrica é dada pelas pela Lei de Bragg e as equações de Laue. Cabe ressaltar que a difração acontece porque existe simetria dentro do cristal e portanto, a difração pode ser considerada a constatação de que o cristal possui estrutura periódica interna e que sua estrutura molecular é bem arranjada (NAPOLITANO et al., 2007).

2.3.1 Lei de Bragg

A lei de Bragg elucida como podem ser obtidas as direções das ondas difratadas e quais condições são necessárias para isso, sendo um conceito matemático extremamente importante para a cristalografia (GIACOVAZZO et al.,

2011). A Figura 2.3 é uma representação esquemática da lei de Bragg, onde temos dois planos do retículo cristalino e ondas incidentes e refletidas representadas pelas setas.

Figura 2.3 - Representação esquemática da Lei de Bragg. Adaptado de: (NAPOLITANO, 2007)



Na Figura 2.3, temos d_{hkl} como a distância entre dois planos paralelos consecutivos de índice hkl ⁷, que os Bragg trataram como se fossem dois planos que refletissem as ondas incidentes. Para uma interferência construtiva entre as ondas refletidas, é necessário que a diferença de caminho óptico das ondas seja igual a um múltiplo inteiro do comprimento λ da onda incidente. A onda 2 percorre um caminho a mais que a onda 1, de B a D passando por C. Como a diferença de caminho óptico $\overline{BC} + \overline{CD}$ deve ser um múltiplo inteiro de λ , temos então a Lei de Bragg representada pela Equação (2.2):

$$2d_{hkl}\text{sen}\theta = n\lambda. \quad (2.2)$$

A informação obtida através da equação de Bragg é somente de posição dos feixes difratados, restando então a relação de intensidades desses feixes com a transformada de Fourier abordada na próxima seção.

2.4 DENSIDADE ELETRÔNICA E O PROBLEMA DA FASE

As diferentes espécies atômicas possuem número de elétrons diferentes, conseqüentemente o fator de espalhamento atômico f_j é único a cada tipo de átomo. Quando diferentes átomos de um composto molecular agem como centros

⁷ Esses são os índices de Miller, que definem os planos de difração no espaço direto e a direção da onda difratada no espaço recíproco.

espalhadores, temos o chamado fator estrutura $F(\vec{h})$ pode ser entendido como a soma de Fourier⁸ dos fatores de espalhamento atômico⁹. Essa operação matemática é utilizada em espectroscopias em geral, sendo de extrema importância dentro da Cristalografia, pois relaciona a imagem de difração coletada com a posição dos átomos dentro da estrutura cristalina (NAPOLITANO et al., 2007; GIACOVAZZO et al., 2011). Dessa forma, podemos escrever o fator estrutura $F(\vec{h})$ na forma da série de Fourier, dado pela Equação (2.3):

$$F(\vec{h}) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}_j}, \quad (2.3)$$

onde f_j é o fator de espalhamento atômico, e \vec{h} é o vetor de índices hkl da onda difratada e \vec{r} o vetor de posição dos átomos na cela unitária.

Através da difração de raios X, obtemos experimentalmente as intensidades I das ondas difratadas que são proporcionais ao módulo dos fatores estrutura ao quadrado $|F(\vec{h})|^2$. A partir do fator estrutura podemos obter a densidade eletrônica do composto em estudo através da transformada de Fourier inversa, representada pela Equação (2.4), sendo $\rho(\vec{r})$ a densidade eletrônica:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} |F(\vec{h})| e^{-2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r} + i\phi(\vec{h})} = \frac{1}{V} \sum_{hkl} |F(hkl)| e^{-2\pi i [hx+ky+lz + \phi(hkl)]}. \quad (2.4)$$

Pela Equação (2.4), fica evidente que além de $|F(\vec{h})|$, precisamos também da fase $\phi(\vec{h})$ que não é obtida experimentalmente. Em contrapartida, se possuímos densidade eletrônica, podemos calcular os fatores estrutura através da transformada de Fourier direta dada pela Equação (2.5)

$$F(hkl) = \int_V \rho(x, y, z) e^{-2\pi i (hx+ky+lz)} dv. \quad (2.5)$$

⁸ De acordo com Fourier, qualquer função pode ser expandida em uma série de harmônicos, sejam por soma de senos e cossenos ou por exponenciais.

⁹ A probabilidade de encontrarmos os elétrons de um átomo em um determinado volume pode ser relacionado com a densidade eletrônica, dado por: $\rho_a = |\psi_j|^2$, cuja transformada de Fourier é chamado de fator de espalhamento atômico.

A fase $\phi(\vec{r})$ é perdida no experimento, pois o que obtemos é somente o módulo do fator estrutura. Não existem métodos analíticos para a obtenção da fase $\phi(\vec{r})$, somente métodos estatísticos e de aproximação, dentre os quais podemos destacar o método de Patterson (PATTERSON, 1935) e os Métodos Diretos (HAUPTMAN, 1986) para pequenas moléculas; substituição de isomorfos¹⁰ (GREEN; INGRAM; PERUTZ, 1954), substituição molecular (ROSSMANN; BLOW, 1962), e técnicas de dispersão anômala para macromoléculas e proteínas (OKAYA; PEPINSKY, 1956).

Os Métodos Diretos são aqueles que buscam obter diretamente as fases por meio de intensidades difratadas, levando em consideração que as amplitudes e fases dos fatores estrutura estão ligados através da densidade eletrônica. Como consequência desse fato, pode-se calcular um a partir do outro, ou seja, se temos as fases conseguimos calcular as amplitudes e se possuímos amplitudes conseguimos obter as fases (BLAKE et al., 2009; GIACOVAZZO, 2014). Dessa maneira, a Equação (2.10) se torna de grande utilidade, pois podemos estatisticamente supor um conjunto de fases para a densidade eletrônica, gerar um grupo de fatores estrutura e comparar esses com os fatores estrutura observados até termos algo estatisticamente tratável. Necessitamos primeiramente considerar que matéria é composta de átomos discretos (HAUPTMAN, 1986), portanto os fatores estrutura são normalizados partir da Equação (2.6):

$$|E(\vec{h})|^2 = \frac{|F_o(\vec{h})|^2}{\epsilon_h \sum_i^N f_i^2}. \quad (2.6)$$

Como as posições dos vetores e conseqüentemente as fases dependem da escolha da origem, é necessário obter relações que são chamadas de invariantes. Desse modo, temos uma combinação dada pela Equação (2.7) de fases que não muda:

$$\vec{H} + \vec{K} + \vec{L} \approx 0. \quad (2.7)$$

Determinadas as relações invariantes, olhamos agora para os máximos presentes na distribuição de probabilidade, com o auxílio da fórmula da tangente e

¹⁰ Do inglês: *single isomorphous replacement* (SIR) e *multiple isomorphous replacement* (MIR) implementados no programa SIR92 (ALTOMARE et al., 1994).

observar quais reflexões não são tão bem definidas por ela a fim de elimina-las. Então as fases podem ser assinaladas inicialmente como valores aleatórios, até que parte dessas obtenha valores estatísticos tratáveis. Após isso, entra o processo de refinamento, onde acertos na espécie atômica, relação entre distâncias, ângulos, e outros parâmetros são alterados, minimizando o erro para considerar o modelo da estrutura confiável (HAUPTMAN, 1986; BLAKE et al., 2009; GIACOVAZZO, 2014).

2.5 REFINAMENTO DOS MÍNIMOS QUADRADOS

Após a primeira solução da estrutura ser obtida, necessitamos obter a estrutura com o menor erro possível. Para tanto aplicamos refinamento pelos mínimos quadrados. Necessita-se então minimizar uma função que compare os fatores estrutura calculados durante o refinamento e os fatores estrutura observados através do experimentos (MULLER et al., 2006; GIACOVAZZO et al., 2011). A função M a ser minimizada é dada pela Equação (2.8)

$$M = w_{hkl} (|F_o(\vec{h}) - k F_c(\vec{h})|)^2 \quad (2.8)$$

onde w_{hkl} é o peso (que representa a qualidade) da onda difratada, k o coeficiente de escala do fator estrutura, necessário para que os fatores observado e calculado estejam em mesma escala, $F_o(\vec{h})$ o fator estrutura observado, e $F_c(\vec{h})$ o fator estrutura calculado. A derivada da função M , quando igualada a zero, nos dá a minimização dessa função em relação aos seus diferentes parâmetros P .

$$\frac{\partial M}{\partial P_i} = 0 \quad i = 1, 2, 3, \dots, m \quad (2.9)$$

2.6 ANÁLISE DE HIRSHFELD

A compreensão das interações intermoleculares é de extrema importância para a análise estrutural e descrição do empacotamento molecular de estruturas de interesse. A análise através das Superfícies de Hirshfeld é uma excelente ferramenta para estudo do empacotamento e interações intermoleculares, pois estas superfícies representam uma medida do espaço ocupado pela densidade eletrônica das

moléculas em um cristal, além de conseguir contabilizar as interações que ocorrem entre as moléculas (SPACKMAN; BYROM, 1997; MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). As superfícies de Hirshfeld são geradas a partir de uma divisão da distribuição da densidade eletrônica de um cristal, que pode ser entendida como o volume ocupado pela molécula no sólido. Dessa maneira, temos então regiões onde a soma da média esférica da densidade dos átomos para a molécula domina a soma correspondente sobre o cristal, cuja função é dada pela Equação (2.10):

$$w(\vec{r}) = \frac{\sum_{a \in \text{molecula}} \rho_a(\vec{r})}{\sum_{a \in \text{crystal}} \rho_a(\vec{r})} = \frac{\rho_{\text{promolecula}}(\vec{r})}{\rho_{\text{procrystal}}(\vec{r})} \cong \frac{\rho_{\text{molecula}}(\vec{r})}{\rho_{\text{cristal}}(\vec{r})}. \quad (2.10)$$

A Equação (2.10) é a reformulação de uma proposta análoga de Hirshfeld¹¹ em 1977, em um primeiro modelo de distribuição de cargas cuja a função seria definida no intervalo $0 \leq w(\vec{r}) \leq 1$. No entanto, a proposta das superfícies foi feita por Spackman em 1997 e nomeada em homenagem a Hirshfeld (HIRSHFELD, 1977; SPACKMAN; BYROM, 1997). A superfície de Hirshfeld de uma determinada molécula é definida como a região em que $w(\vec{r}) \geq 0,5$, onde as contribuições da *promolecula* são maiores que das moléculas vizinhas e dentro dessa região toda a densidade eletrônica é integrada, enquanto fora, nenhuma densidade é integrada. Esse parâmetro de corte garante a maior proximidade entre os volumes ocupados pelas moléculas vizinhas, que cobre pelo menos 95% do volume cristalino. Algumas vezes a superfície deixa um pequeno percentual de espaço não englobada, regiões que não possuem domínio molecular único, tanto por conta da baixa densidade quanto pelo fato das superfícies de dois domínios não se sobreporem (SPACKMAN; BYROM, 1997; MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

Após as interações intermoleculares serem contabilizadas, são geradas diferentes superfícies através do software CrystalExplorer17 (M. J. TURNER et al., 2017) em escalas de cores que representam as diferentes quantidades de interações contabilizadas. São geradas cinco diferentes tipos de superfícies, que estão representadas na Figura 2.4. A superfície d_i representa a distância entre a superfície e a molécula que esta contém, já a superfície d_e representa a distância entre a superfície e os átomos vizinhos mais próximos. As regiões que aparecem em

¹¹ Hirshfeld definiu a função como $w_i = \rho_i^{at}(\vec{r})/\rho^{pro}(\vec{r})$. ρ^{pro} é a *promolecula*, descrita como a soma da média esférica da densidade dos átomos no estado fundamental, dada por $\rho^{pro}(\vec{r}) = \sum_i \rho_i^{at}(\vec{r})$

vermelho são regiões que possuem forte interação intermolecular, em amarelo possuem pouca interação, as verdes representam geralmente as regiõesceptoras e as azuis regiões sem interação (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

A superfície d_{norm} representa uma superfície normalizada pelo raio de Van der Waals do átomo envolvido, mostrado na Figura 2.4 (c), onde as regiões que possuem contatos menores que o raio de Van der Waals são representadas pela cor vermelha, regiões iguais ao raio, pela cor branca, e regiões com contatos maiores longos que os raios de Van der Waals são representados em azul. O cálculo relacionado a superfície d_{norm} é representado pela Equação (2.11)

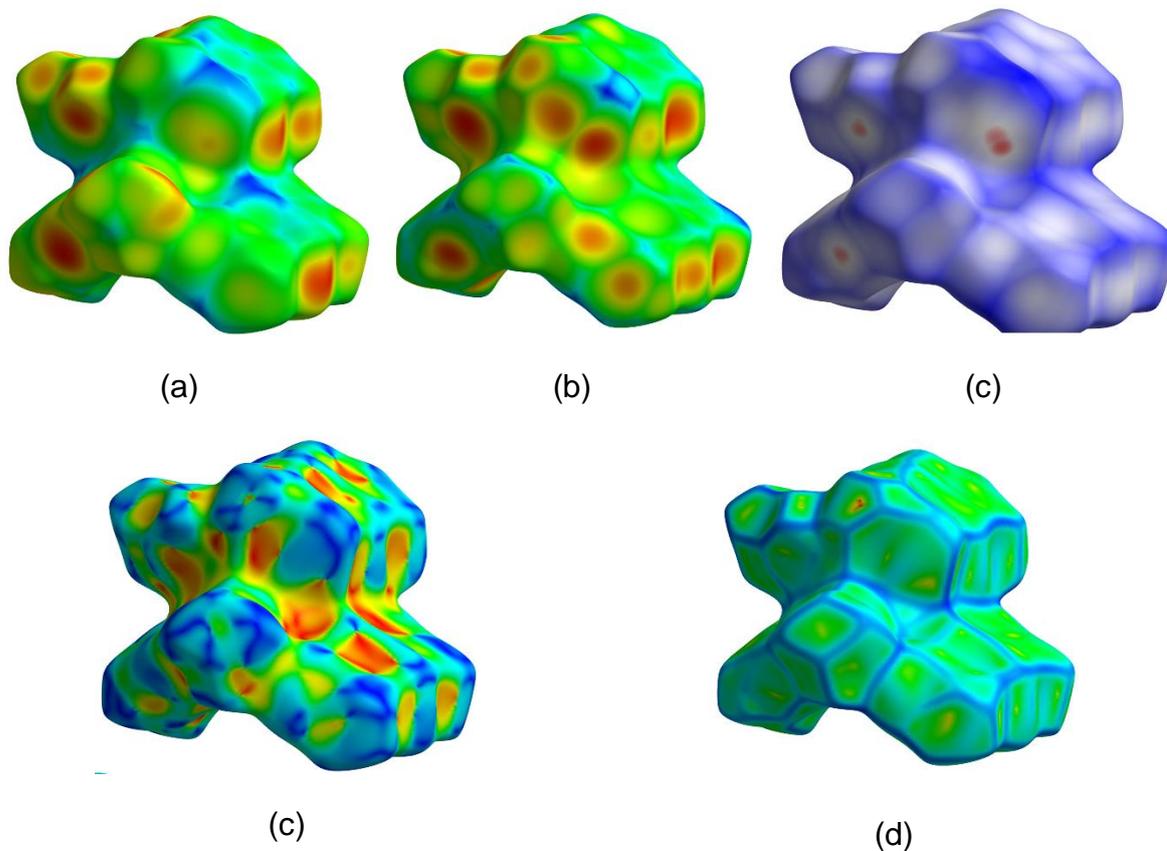
$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}. \quad (2.11)$$

A Figura 2.4 tem ainda duas outras superfícies: indexada (d) e curvada (e). Essas superfícies definem o formato da molécula em termos do seu ambiente cristalino. A superfície curvada é calculada através da Equação (2.12), e representa onde as áreas das superfícies de Hirshfeld se encontram e possibilita a contabilização do número de vizinhos próximos ou a esfera de coordenação de cada molécula. Já a superfície indexada é calculada através da Equação (2.13) e tem por objetivo a representação das regiões côncavas (em vermelho) e convexas (em azul) onde duas superfícies de Hirshfeld se tocam (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

$$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{\frac{k_1^2 + k_2^2}{2}}, \quad (2.12)$$

$$S = -\frac{2}{\pi} \arctan \frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2}. \quad (2.13)$$

Figura 2.4 – Ilustração das superfícies de Hirshfeld d_i (a), d_e (b), d_{norm} (c), shape index (d) e curvada (e) de DHQ.



Em conjunto as superfícies de Hirshfeld, existem ainda os chamados *fingerprints* que são uma espécie de impressão digital em uma representação gráfica bidimensional que relaciona as interações d_e e d_i . Esse gráfico possibilita a análise de interações como C-H...O, π ... π , C-H... π , e outras, através das características do *fingerprint* (SPACKMAN; MCKINNON, 2002).

3 METODOLOGIA

3.1 CRISTALIZAÇÃO

A síntese do composto (*E*)-2-(2-metoxifenil)-3-(3-nitrobenzilidene)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona¹² (DHQ) foi realizada pela professora Dra. Caridad N. Pérez e o acadêmico Giulio D. C. D'Oliveira do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG) e o monocristal utilizado no experimento de difração de raios-X foi obtido através do método de evaporação lenta direta com diclorometano a temperatura ambiente.

3.2 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Após a cristalização, os dados de difração foram coletados e processados através do difratômetro Bruker modelo Apex II CCD, no Instituto de Química de São Carlos (IQSC) na Universidade de São Paulo (USP) a temperatura ambiente, com reflexões coletadas entre 1,250° e 26,481° com 99% de completude dos dados. O processamento das imagens coletadas, determinação da cela unitária e grupo espacial foram realizados através do software APEX II da Bruker.

3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO

A solução da estrutura pode ser feita através de alguns softwares, dentre os quais se pode destacar: SIR, DIRDIF, SUPERFLIP e SHELXS. Após obtida a primeira solução dada por um dos softwares, temos então o processo de refinamento que consiste no tratamento dos parâmetros para a convergência estatística do refinamento. Esses parâmetros englobam a natureza atômica dos picos de densidade eletrônica, posições atômicas, parâmetros térmicos, entre outros. Para o refinamento, o software mais utilizado é o SHELXL (SHELDRICK, 2008). Para este trabalho foi utilizado o software SHELXS que utiliza os métodos diretos para a solução e SHELXL para o refinamento da estrutura pelos mínimos quadrados.

¹² Nomenclatura em inglês gerada pelo software ChemDraw e traduzida pelo autor.

3.4 VALIDAÇÃO E ANÁLISE

A validação da estrutura cristalográfica é feita pela análise da convergência dos índices estatísticos e por uma série de rotinas executadas pelo programa PLATON que utiliza algumas rotinas de verificação para analisar os dados e comparar com o CCDC. A *International Union of Crystallography* (IUCr) em 1991 incorporou a validação do Platon com o checkCIF em seu próprio site.

Existem índices estatísticos que indicam a convergência do refinamento e são utilizados para validação, chamados figuras de mérito. O primeiro índice trata isso através da Equação (3.1) somente em modulo, enquanto o segundo leva em consideração a qualidade de cada reflexão (3.2), considerando o erro já associado à medida de cada uma. A Equação (3.3) indica o quanto os dados calculados se ajustam aos observados sendo ponderados pelo número de parâmetros refinados, sendo que esse valor deve tender a unidade (MULLER et al., 2006; SHELDRIK, 2014)

$$R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, \quad (3.1)$$

$$wR_2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w F_o^2} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (3.2)$$

$$S = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{N_R - N_p} \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (3.3)$$

Durante a validação, após a convergência dos índices R_1 , wR_2 e S , é reportada uma lista de alertas de níveis A, B e C gerada pelo software PLATON ou a versão online *checkCIF*. Os alertas A são geralmente problemas que precisam ser resolvidos ou devidamente explicado. Os alertas B são geralmente problemas intermediários, que se aparecem em grande quantidade e junto com alertas C, devem ser olhados com mais cautela, pois podem indicar sérios problemas estruturais. Os alertas C mostram problemas que não são padrões, e devem ser analisados se podem ser ignorados ou não (SPEK, 2003, 2009).

As análises geométrica, de interações e do empacotamento foram realizadas com o auxílio do software Mercury e as superfícies de Hirshfeld¹³ foram obtidas através do software CrystalExplorer17.

3.5 MÉTODOS EM CÁLCULOS TEÓRICOS

Após solução e refinamento, o estudo das propriedades energéticas, e interações de estruturas de interesse pode ser feito, a fim de uma completa descrição estrutural do composto. Essas propriedades energéticas podem ser calculadas através de métodos *ab initio* como Hartree-Fock e pós-Hartree-Fock; semi-empíricos como o método Huckel; e métodos de funcional da densidade. A Teoria do Funcional de Densidade (DFT) é um método utilizado para estudar propriedades a nível molecular, baseado em funcionais da densidade eletrônica. Esse método proporciona boa acurácia a um baixo custo computacional (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOHN; SHAM, 1965).

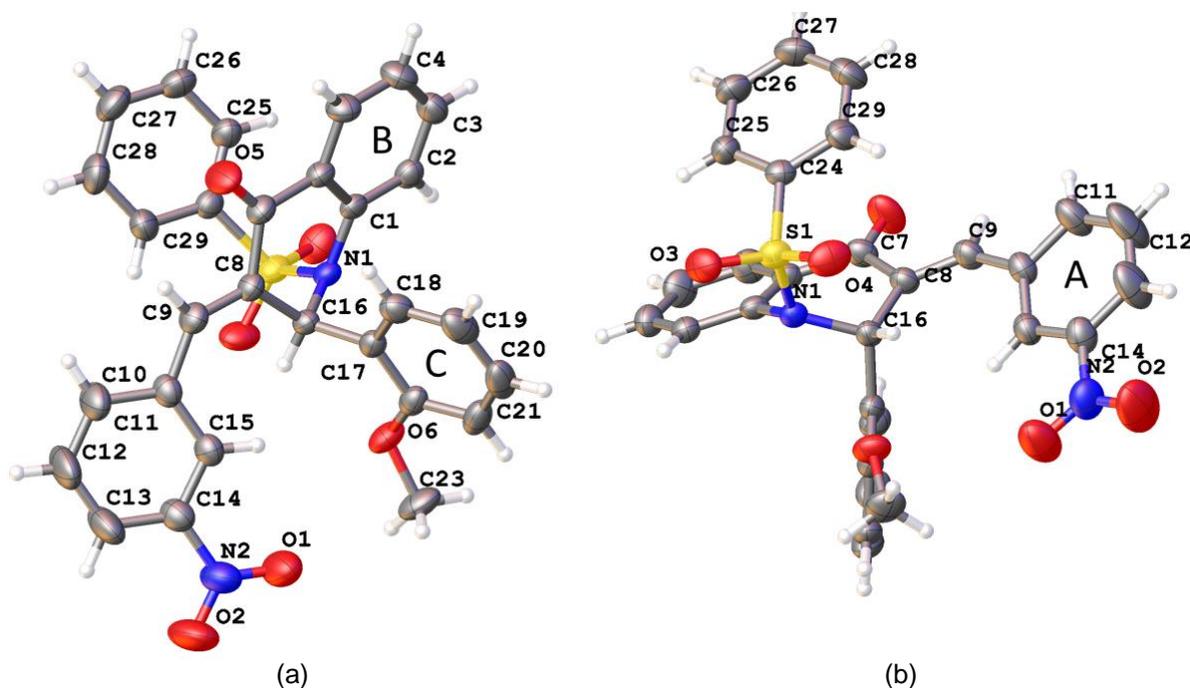
Os cálculos dos orbitais de fronteira - *highest occupied molecular orbital* (HOMO) e *lowest unoccupied molecular orbital* (LUMO) -, potencial eletrostático molecular e frequências vibracionais da DHQ foram realizados com o auxílio do software Gaussian09 (FRISCH et al., 2016) . Foi utilizada da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o uso do funcional híbrido B3LYP (BECKE, 1993) e função de base 6-311+G*, e os dados cristalográficos foram usados como geometria de partida para a otimização. Esse funcional é amplamente utilizado e a base leva em consideração a correlação eletrônica (SOUSA; FERNANDES; RAMOS, 2007). O fator de escalamento 0,96802 (MERRICK; MORAN; RADOM, 2007) foi aplicado a fim de obter melhor concordância entre os espectros teórico e experimental, e os softwares VEDA 4 (JAMROZ, 2004) e GaussView (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009) foram utilizados para visualizar os modos vibracionais.

¹³ As superfícies de Hirshfeld são discutidas na seção 2.4 desse trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estrutura DHQ foi resolvida através do software SHELXS e refinada através do SHELXL (SHELDRICK, 2014). A resolução mostra que ela se cristalizou dentro do sistema triclinico, no grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$ com somente uma molécula na unidade assimétrica, e com parâmetros de cela $a = 8,4772(3) \text{ \AA}$, $b = 9,1643(4) \text{ \AA}$, $c = 17,1008(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 105,0800(10)^\circ$, $\beta = 94,9970(10)^\circ$, $\gamma = 104,8120(10)^\circ$. A Figura 4.1 mostra a representação ORTEP, de dois pontos de vista diferentes: a perspectiva que privilegia o anel do metoxi e o anel do grupo nitro; e a segunda vista mostrando uma perspectiva que privilegia a parte sulfonamida da estrutura. A representação ORTEP também nos mostra que todos os átomos têm tamanhos próximos aos de seus vizinhos, o que indica o acerto da espécie atômica e a ausência de problemas como desordem.

Figura 4.1 - Representação ORTEP da DHQ. A probabilidade dos elipsoides é de 50%.



As informações cristalográficas da estrutura estão presentes na Tabela 4.1 e o arquivo *.cif* presente no Anexo I. Pode-se destacar os valores dos índices estatísticos

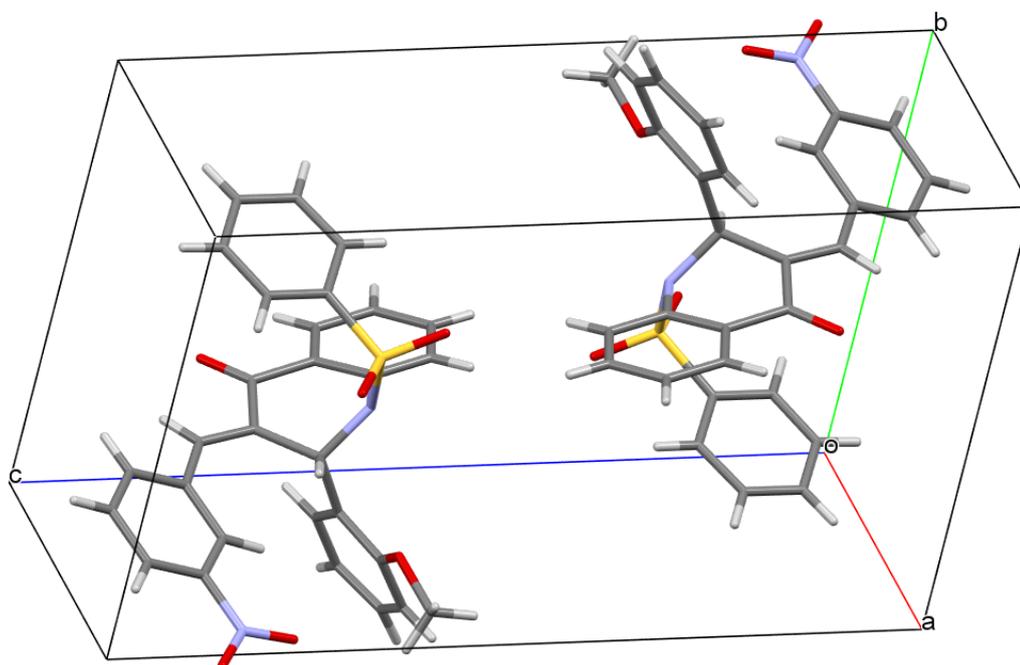
R_1 que estão abaixo de 0,05, que indica uma boa convergência do refinamento, e também o $Goof = 1,095$ que estão de acordo com valores esperados para estruturas sem problemas de refinamento (MULLER et al., 2006).

Tabela 4.1 - Dados finais do refinamento da estrutura cristalográfica da DHQ.

Fórmula Molecular	$C_{29}H_{22}N_2O_6S$
Massa Molar	526,54 g.mol ⁻¹
Temperatura da coleta	296 K
Comprimento de onda	0,71073 Å (MoK _α)
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	$P\bar{1}$
Parâmetros de cela	$a = 8,4772(3)$ Å, $b = 9,1643(4)$ Å, $c = 17,1008(7)$ Å, $\alpha = 105,0800(10)^\circ$, $\beta = 94,9970(10)^\circ$, $\gamma = 104,8120(10)^\circ$
Volume	1223,24(9) Å ³
Z	2
Densidade calculada	1,430 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0,182 mm ⁻¹
F(000)	548
Tamanho do cristal	0,390 x 0,167 x 0,151 mm ³
Intervalo de θ para coleta de dados	$1,250 \leq \theta \leq 26,481^\circ$
Intervalo dos índices	$-10 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 11$, $-21 \leq l \leq 21$
Reflexões coletadas	38287
Reflexões independentes	5063 [$R_{int} = 0,0253$]
Completeza para $\theta = 25,242^\circ$	99,9 %
Dados / restrições / parâmetros	5063 / 0 / 344
S (<i>Goodness-of-fit</i>)	1,095
R índices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0369$, $wR_2 = 0,0988$
R índices (todos os dados)	$R_1 = 0,0415$, $wR_2 = 0,1024$
Maior/ menor pico de densidade	0,299 / -0,352 e.Å ⁻³

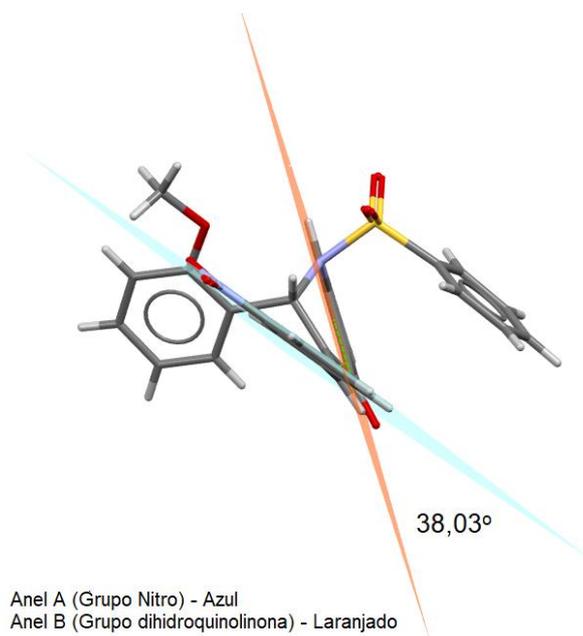
A Figura 4.2 mostra o empacotamento na cela unitária da estrutura elucidada no presente trabalho. Por se encontrar no grupo $P\bar{1}$, a cela unitária possui duas unidades assimétricas relacionadas por um centro de inversão. A estrutura possui um carbono quiral, portanto a equivalente gerada pelo centro de inversão não se sobrepõe a primeira estrutura. Nesse caso, possuímos uma mistura racêmica onde metade das moléculas são R e outra metade são S.

Figura 4.2 - Representação da cela unitária da DHQ.

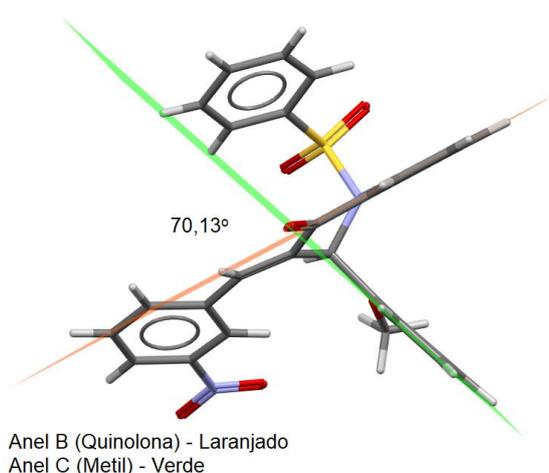


Estão presentes na estrutura quatro anéis aromáticos que formam planos entre si. Os planos formados pelos dois anéis da parte chalcona, ou seja, entre o grupo nitro (anel A) e parte dihidroquinolinona (anel B), possuem um ângulo entre si de $38,03^\circ$, como mostrado na Figura 4.3 (a). Esse mesmo grupo dihidroquinolinona forma com o anel do grupo metóxi (anel C) um ângulo de $70,13^\circ$, como mostrado na parte (b). Essas diferenças de ângulos e planaridade entre os grupos pode ser explicada em parte pela geometria da parte dihidroquinolinona, pois a presença do nitrogênio no anel força o carbono quiral a fazer quatro ligações simples, e torcionar o anel B. Cabe aqui ressaltar que essa torção também tem relação com as interações intermoleculares, conforme será discutido.

Figura 4.3 – Representação dos ângulos formados pelos planos entre os anéis aromáticos A e B (a) e pelos anéis aromáticos B e C (b) da DHQ.



(a)



(b)

O empacotamento molecular no cristal é feito principalmente por interações fracas. A Figura 4.4 mostra duas importantes interações que contribuem para a estabilização do empacotamento na direção paralela ao eixo *b*, que são analisadas através do software Mercury, que determina as interações a partir de parâmetros geométricos. No caso da interação C-H... π , o software indica a interação relacionada ao carbono mais próximo, portanto, um centroide foi construído para relacionar o parâmetro ao centro do anel e calculadas as distâncias das interações. As moléculas

interagem entre si nesse caso de suas maneiras: uma interação C-H... π com as suas respectivas equivalentes por translação a uma distância de 2,826 Å e ângulo $C\hat{H}C_g$ de 130,65°. As estruturas também se relacionam com equivalentes pelo centro de inversão por uma interação C-H...H-C, a uma distância de 2,389 Å que é bastante interessante por ser uma interação fraca. As distancias e ângulos das interações estão presentes na Tabela 4.2.

Figura 4.4 - Empacotamento molecular estabilizado por interações C-H... π e C-H...H-C, paralelos ao eixo b da cela unitária. O centroide gerado aparece como uma esfera vermelha no centro do anel metoxi.

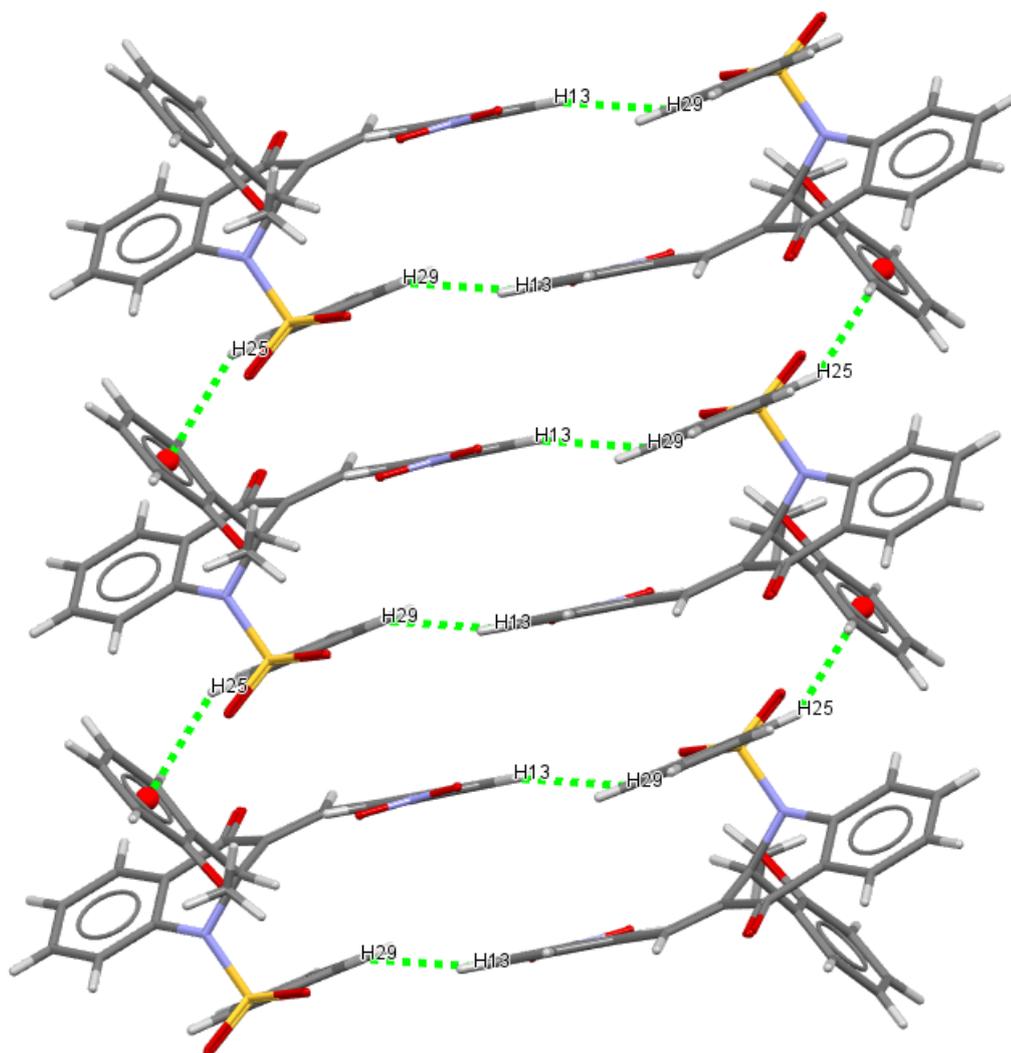
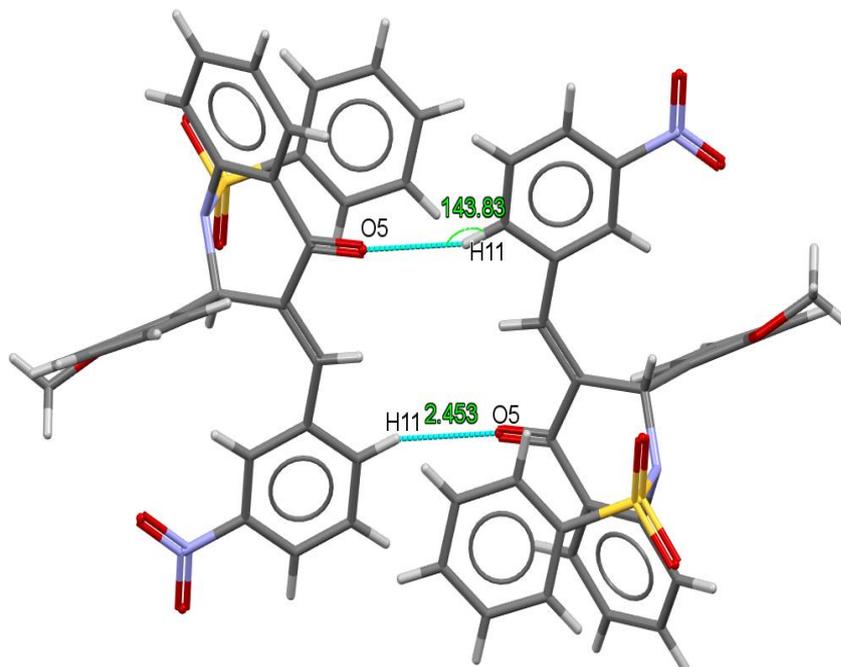


Tabela 4.2 - Distância e ângulos das ligações referentes as principais interações presentes na DHQ.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	<(DHA)	Código de Simetria
C29-H29...H13 ⁱ	0,91(2)	2,42(2)	2,956(3)	117,8(16)	i = -x, 1-y, -z
C25-H25...Cg1 ⁱⁱ	0,93 (1)	2,83 (2)	3,5038(2)	131,00(2)	ii = x, -1+y, z
C11-H11...O5 ⁱⁱⁱ	0,93(2)	2,47(2)	3,250(2)	141,1(18)	iii =1-x, 1-y, z

Uma interação de extrema importância que ocorre também na estrutura é a interação C-H...O representada na Figura 4.5. Essa interação é feita por um oxigênio da parte dihidroquinolinona do composto com um hidrogênio do benzeno do grupo nitro. A distância dessa interação é de 2.473 Å e o ângulo de 141,24°. O interessante dessa interação é que além da contribuição dela para o empacotamento, ela influencia fortemente na geometria do anel nitro, como uma das duas interações que este grupo participa.

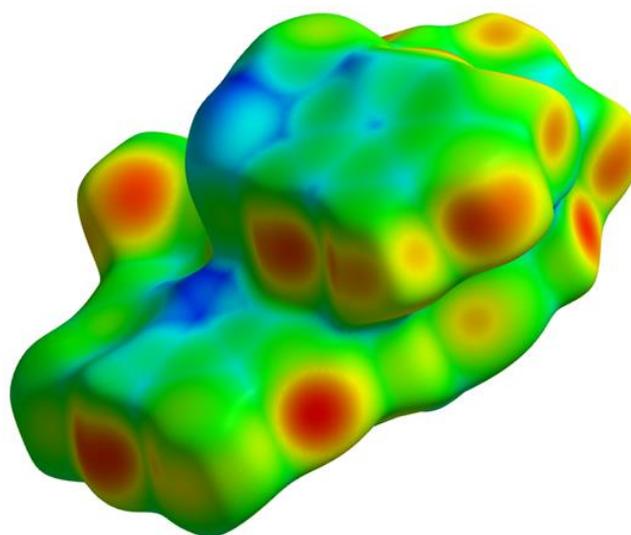
Figura 4.5 - Representação da interação C11-H11...O5 da DHQ.



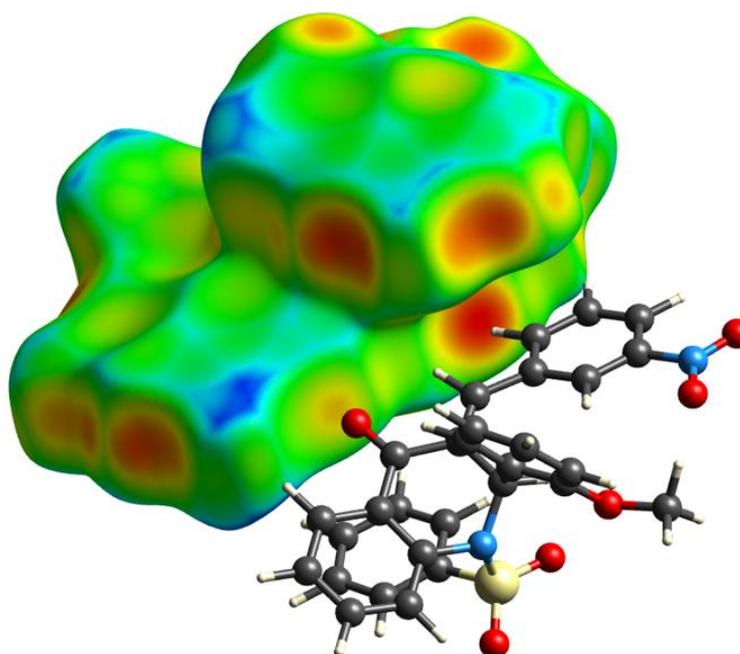
Para uma melhor análise das contribuições das interações no empacotamento, utilizou-se também as Superfícies de Hirshfeld. A Figura 4.6 mostra a estrutura trabalhada (a), a superfície d_i (b) e em superfície d_e (c), que são ordenadas dessa maneira para mostrar uma das regiões de interação intermolecular, onde o oxigênio

O5 interage com o hidrogênio H11, ambos da porção olefínica da molécula, porém de enantiômeros diferentes. As regiões mais avermelhadas representam as regiões de contatos mais próximos. Para este caso temos a interação com o valor de 2,473 Å, a qual também possivelmente contribui para a torção entre os anéis A e B já apresentados.

Figura 4.6 - Representação da superfície de Hirshfeld d_e de DHQ (a) e representação da superfície de Hirshfeld d_i da estrutura com uma das moléculas vizinhas que interagem através do contato C-H...O (b).



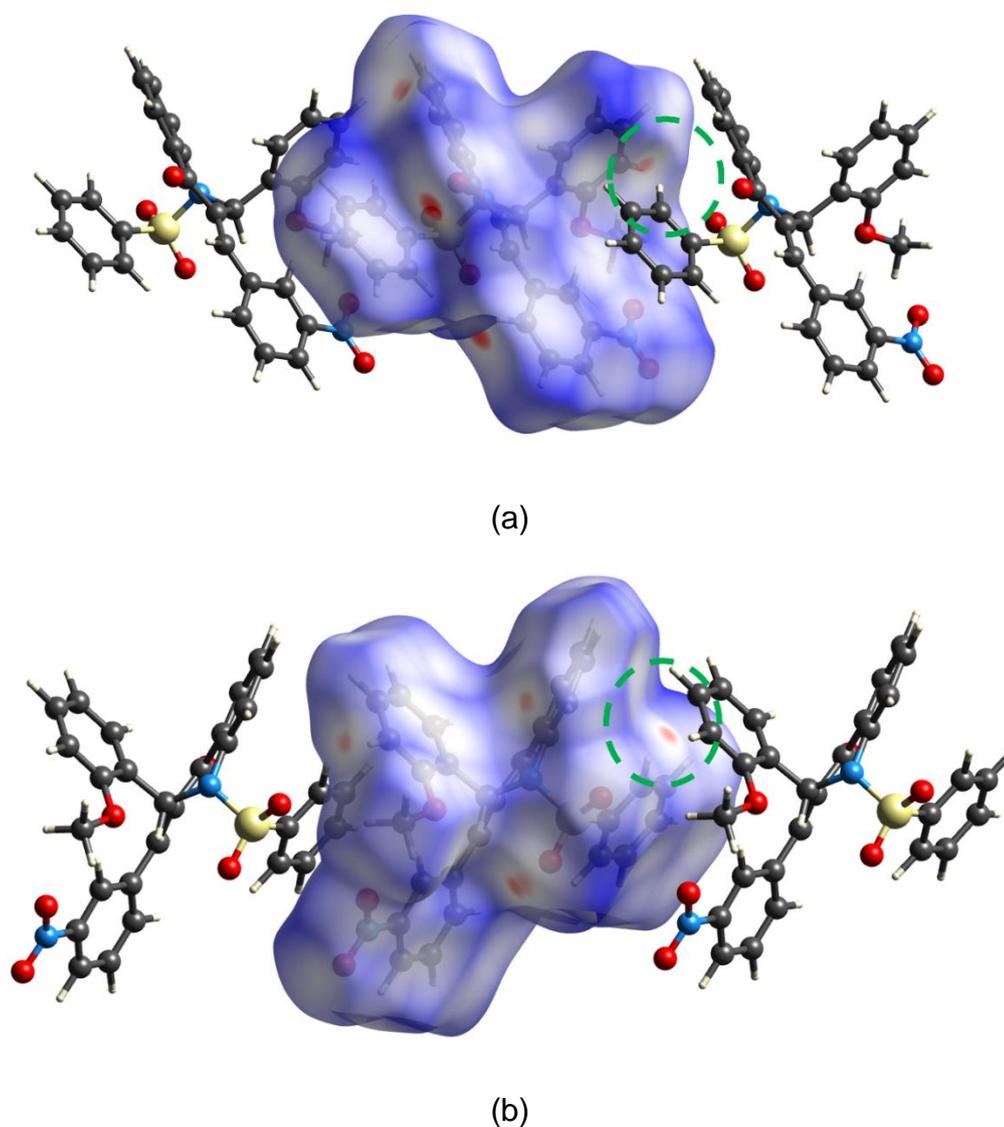
(a)



(b)

As superfícies d_{norm} presentes na Figura 4.7 mostram a formação em cadeia de duas perspectivas diferentes, mostrando em (a) o anel do grupo metoxi interno a superfície e em (b) o grupo sulfonamida interno a superfície, nas regiões pontilhadas de verde. Essa superfície mostra em vermelho regiões que possuem os contatos menores que a normalização pelo raio de Van der Waals, mostrando que essa interação tem grande importância no empacotamento. Pode-se perceber que se comparadas essa superfície com a Figura 4.7, temos que as regiões próximas ao oxigênio e hidrogênio do grupo olefinico possuem pontos avermelhados, evidenciando novamente a importância do contato para o empacotamento no cristal.

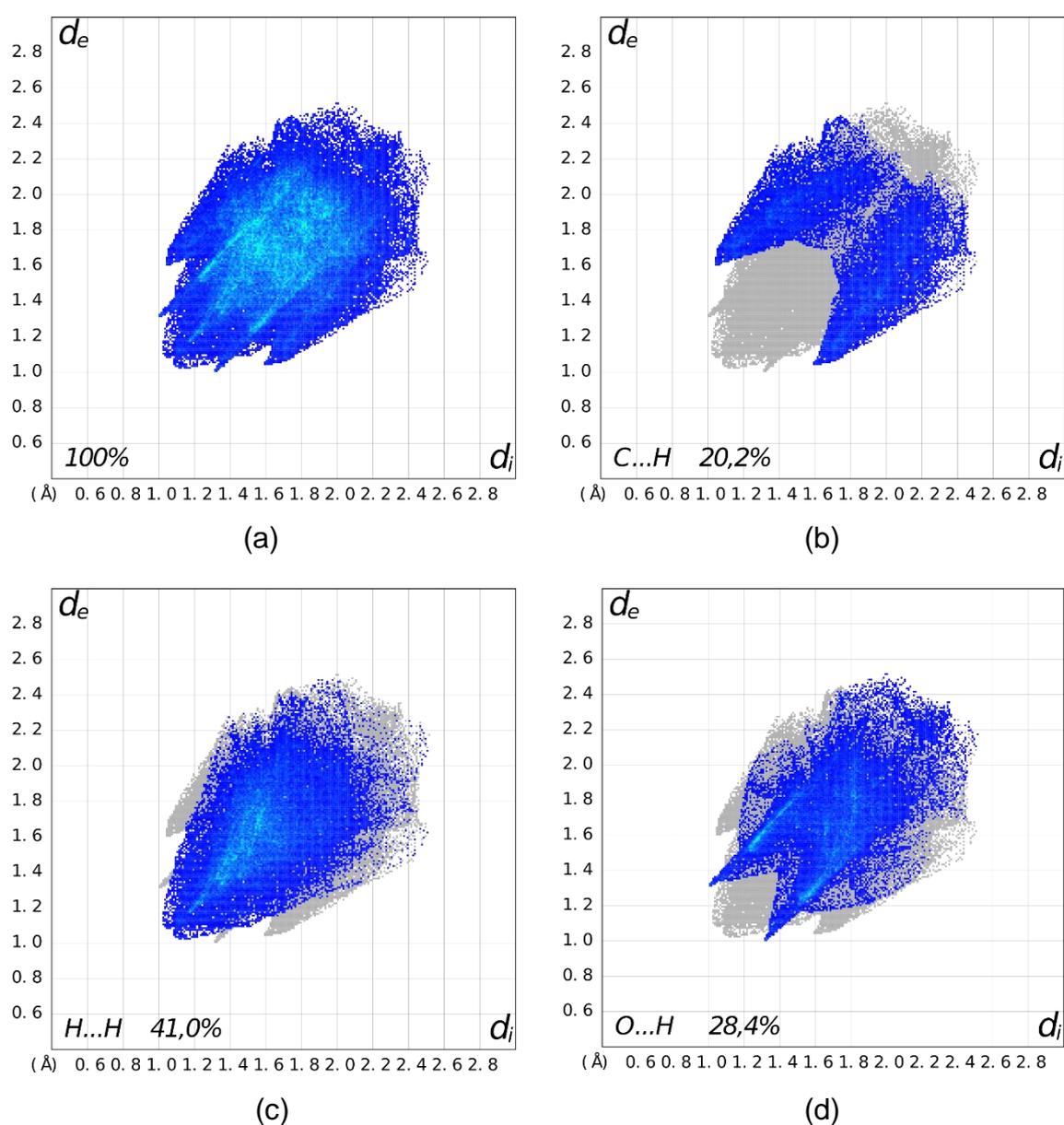
Figura 4.7 - Superfície de Hirshfeld d_{norm} mostrando a formação da interação C-H... π entre as moléculas no cristal. Em (a) temos o anel sulfonamida externo e em (b) temos o anel metoxi externo.



Além das superfícies de Hirshfeld, foi utilizado ainda uma outra ferramenta presente no software CrystalExplorer17, chamado *fingerprint*, que é um gráfico em

duas dimensões das interações d_i versus d_e . Os *fingerprint* da DHQ apresentados na Figura 4.6 mostram que as principais interações são as C...H que representam interações C-H... π nesse plot, as interações do tipo O...H não-clássicas, que aparecem com caldas pouco alongadas no *fingerprint* e as interações H...H, que apesar de serem interações comuns em estruturas orgânicas, possuem nesse caso um caráter especial, visto que nesse trabalho elas contribuem para o empacotamento ao longo de algumas direções específicas.

Figura 4.8 - *Fingerprint* da DHQ mostrando o percentual dos principais contratos presentes na estrutura.



Ao todo, essas interações somam cerca de 90% das contribuições, tornando-as as mais relevantes para o empacotamento. A relação de todas as interações intermoleculares, calculadas através do CrystalExplore, é apresentada na Tabela 4.3. Esta tabela tem a relação em percentual dos átomos internos da estrutura nas superfícies e dos átomos que são externos às superfícies.

Tabela 4.3 - Porcentagem das contatos intermoleculares calculadas por Superfície de Hirshfeld.

Internos(%)	Externos(%)				
	O	N	C	H	Total
C	1.4	0.4	3.2	11.0	15.9
H	13.0	0.4	9.2	41.0	63.6
N	0.3	0.0	0.4	0.6	1.3
O	2.2	0.4	1.1	15.4	19.2
Total	16.9	1.2	13.9	68.0	100

Para ampliar a descrição da estrutura DHQ, foram comparados o espectro infravermelho experimental com o espectro calculado via DFT. A Tabela 4.4 apresenta as intensidades IV teóricas e experimentais dos principais grupos da estrutura DHQ. Ambos os espectros estão presentes na Figura 4.9. As diferenças de posição e intensidade das bandas pode ser atribuída ao fato que os cálculos considerarem a molécula no vácuo, enquanto os experimentos são feitos no estado sólido.

Tabela 4.4 – *Assignments* vibracionais teóricos e experimentais da estrutura DHQ.

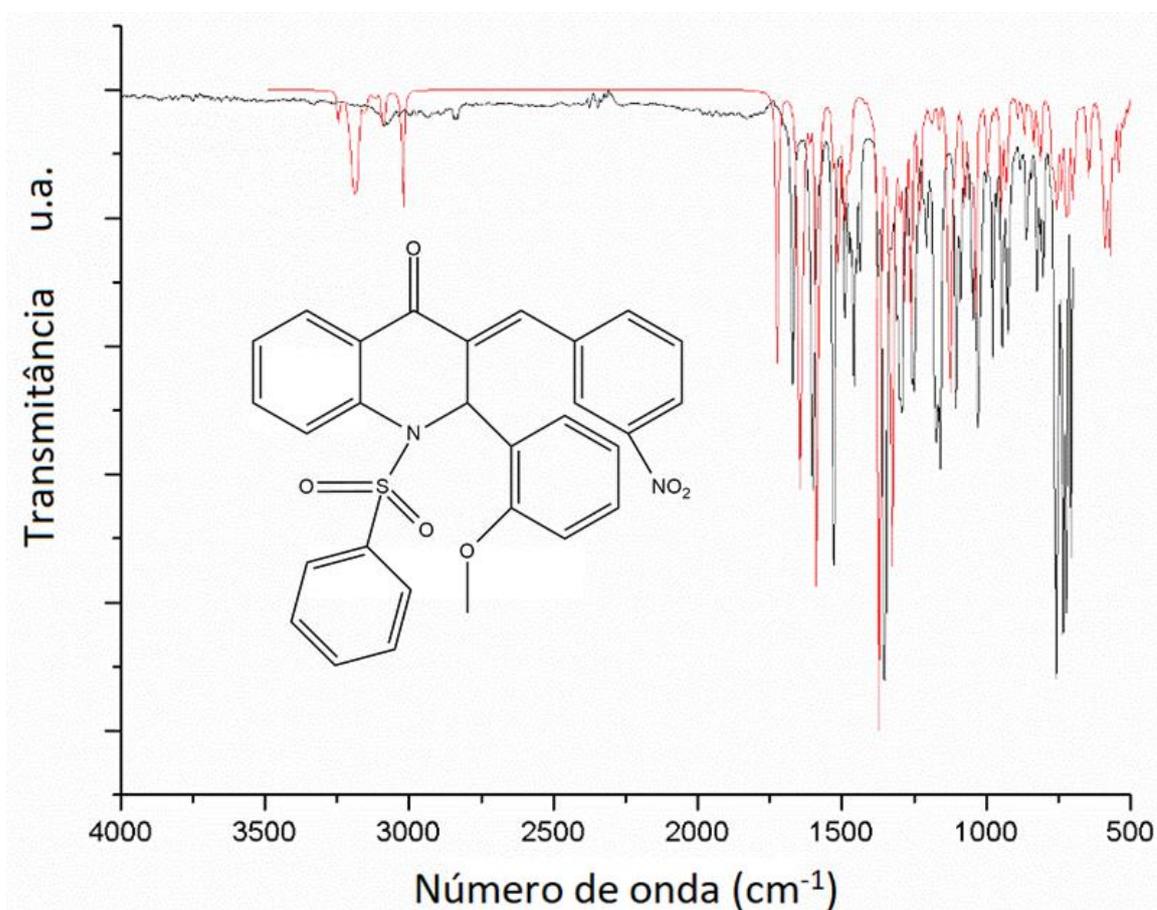
Modo Vibracional	Freq. IV não escalonada	Intensidade (Kmmol ⁻¹)	Freq IV escalonada (0,968)	IV observado (cm ⁻¹)
ν (C-C) _{Ar}	1656.08 – 1612.12	-	1603.09 – 1560.53	1601 – 1529
ν C=C	1647.71	231.61	1594.98	1602
ν C=O	1724.46	120.86	1669.28	1670
ν C _{Ar} -N	1236.64	23.21	1197.07	1207
ν_{asim} SO ₂	1304.15	27.36	1262.42	1251
ν_{sim} SO ₂	1124.89	104.80	1088.89	1089
ν_{asim} NO ₂	1585.67	288.83	1534.93	1528
ν_{sim} NO ₂	1371.31	278.24	1327.43	1351
ρ NO ₂	837.63	25.90	810.83	824
ν O-CH ₃	1055.24	45.04	1021.47	1029
ν O-C _{Ar}	1282.61	90.77	1241.57	1250

v: estiramento, ρ : tesoura

Foram estudados dois modos vibracionais C=C, um deles é esperado entre 1680 e 1600 cm^{-1} , enquanto que para anéis aromáticos é esperado entre 1600 e 1450 cm^{-1} (PAVIA et al., 2015). O número de onda experimental em 1602 cm^{-1} e número de onda teórico 1594 cm^{-1} foram atribuídos ao estiramento do grupo vinil, enquanto que esse modo vibracional em anéis aromáticos ocorre na faixa experimental de 1601 – 1529 cm^{-1} e teórico de 1603 – 1560 cm^{-1} .

O grupo carbonil para as chalconas demonstra um estiramento no intervalo de 1675 – 1680 cm^{-1} (PAVIA et al., 2015), as bandas observadas em 1670 cm^{-1} , experimental e calculado, respectivamente, são atribuídos a $\nu\text{C=O}$ da estrutura DHQ. Duas bandas de estiramento são esperadas para o grupo sulfonil, uma assimétrica em 1300 cm^{-1} e uma simétrica em 1150 cm^{-1} . Essas bantas de estiramento são observadas no espectro IV-TF a 1262 cm^{-1} e 1088 cm^{-1} respectivamente e no espectro calculado em 1251 cm^{-1} para estiramento assimétrico e 1089 cm^{-1} para estiramento simétrico.

Figura 4.9 - Espectro infravermelho teórico (vermelho) e experimental (preto) da estrutura DHQ.



Os orbitais de fronteira HOMO e LUMO nos auxiliam a compreender como uma molécula interage com outra, enquanto que a diferença entre elas (energia de gap) nos fornece informações sobre a reatividade química e estabilidade cinética da molécula. A dureza é um parâmetro utilizado para avaliar as mudanças na resistência molecular em seu número de elétrons e distribuição, enquanto que a suavidade indica o comportamento polarizável da molécula (PEARSON, 1986; RAJA et al., 2018). A Figura 4.10 mostra os orbitais HOMO e LUMO molécula DHQ.

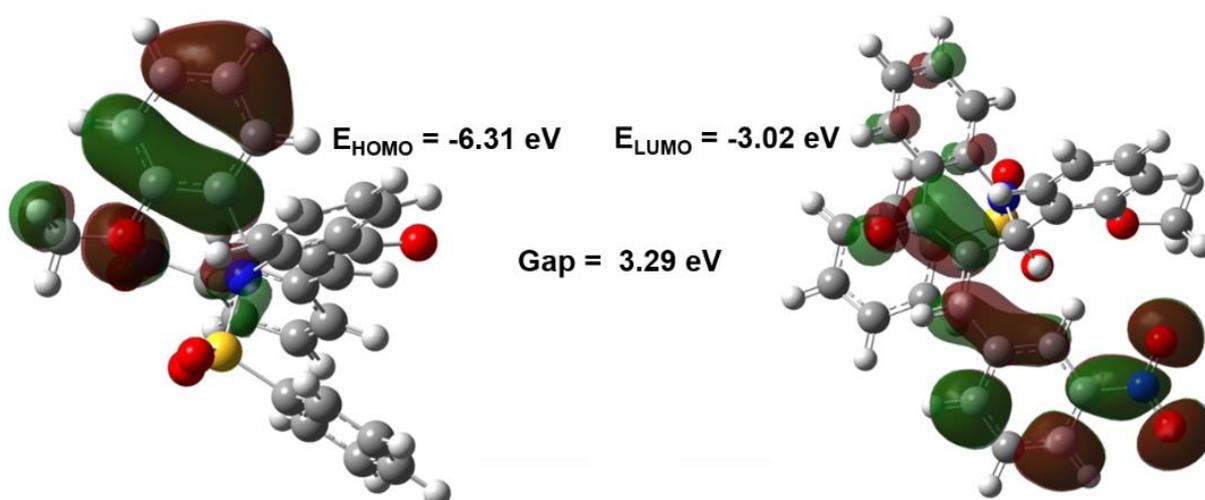
A energia de gap, dureza e suavidade podem ser calculados (12) conforme segue pelas Equações (4.1), (4.2) e (4.3) respectivamente:

$$E_{Gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (4.1)$$

$$\eta = -(E_{HOMO} - E_{LUMO})/2 \quad (4.2)$$

$$\sigma = -2/(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (4.3)$$

Figura 4.10 - Orbitais de fronteira, onde a fase positiva é vermelha e a negativa é verde (a) e mapa de potencial eletrostático (b) de DHQ.

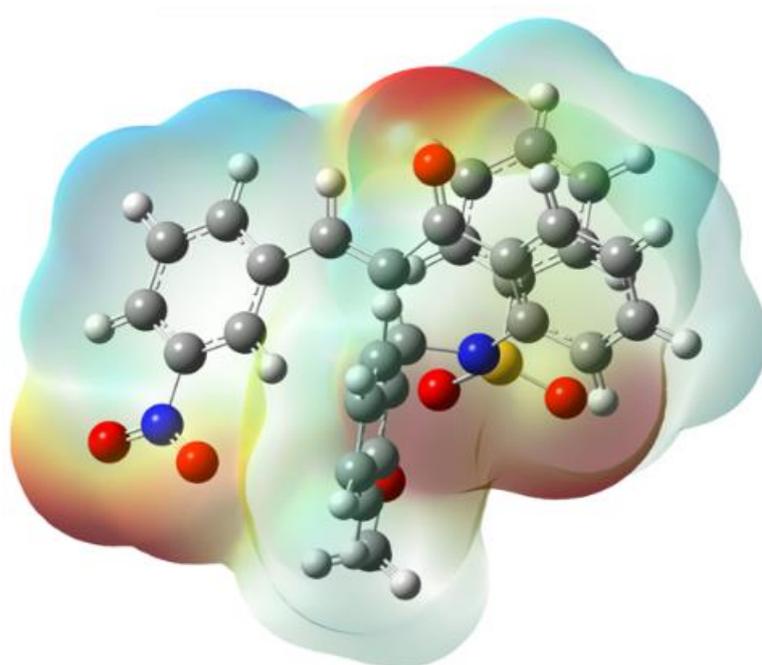


Para a molécula DHQ, os valores são $E_{\text{gap}} = 3,29 \text{ eV}$, $\eta = 4,67 \text{ eV}$ e $\sigma = 0,61 \text{ eV}$. Esses valores, quando comparados com uma sulfonamida-chalcona reportada

indicam que DQH é uma molécula mais polarizável, menos estável cineticamente e altamente reativa do que chalcona (CUSTODIO et al., 2018).

O Potencial eletrostático molecular (MEP) é uma representação gráfica utilizada para compreender algumas características de uma molécula como polaridade, momento dipolo, eletronegatividade, cargas parciais e reatividade química. Analisando o MEP representado na Figura 4.11, pode-se observar que os sítios eletrofílicos estão em volta dos grupos com átomos de oxigênio enquanto menor densidade eletrônica pode ser encontrada nos anéis aromáticos, o que já era esperado quando se leva em consideração a eletronegatividade dos átomos presentes na estrutura DHQ.

Figura 4.11 - Mapa de potencial eletrostático molecular da DHQ.



Os orbitais de fronteira e potencial eletrostático, brevemente discutidos, nos ajudam a ter uma visão de como a estrutura pode se comportar quando em um meio diferente, em contato com outras moléculas. Os orbitais são os prováveis lugares de interação e ligação quando ocorre uma reatividade, e o mapa de potencial eletrostático mostra as regiões que podem perder ou ganhar elétrons ou interagir com diferentes estruturas de eletronegatividade oposta.

5 CONCLUSÃO

Os resultados mostram que a empacotamento da estrutura é realizado majoritariamente por interações fracas do tipo C-H...O, C-H... π e C-H...H-C, sendo essa última ainda objeto de estudo. Essas interações contribuem em aproximadamente 90% do total contabilizado através dos *fingerprints*.

A estrutura forma um dímero através de uma interação do tipo C-H...O, e também uma cadeia através dessa interação. A interação C-H... π contribui também para a formação de uma cadeia junto com um contato H...H que necessita de melhores estudos para dizer a respeito de sua natureza e se realmente pode ser contabilizada para o empacotamento.

As principais bandas, no espectro infravermelho, puderam ser identificadas e tem valores próximos. As diferenças entre intensidade e número de onda pode ser atribuída ao fato que os experimentos foram feitos em estado sólido, enquanto os cálculos teóricos simularam a estrutura no vácuo, e não levam consideração do ambiente.

Os orbitais HOMO e LUMO possibilitaram uma breve compreensão de quais regiões da molécula podem interagir, juntamente com o mapa de potencial eletrostático molecular que apresenta as regiões de densidade eletrônica maior próximo aos oxigênios e menor próximo aos hidrogênios, como era esperado.

Esse estudo possibilita um melhor entendimento das dihidroquinolinonas, que pode ser usado para futuras comparações, visto que poucas estruturas desse tipo estão depositadas no banco de dados CSD. Além disso, um estudo mais aprofundado do contato C-H...H-C é de interesse (incluindo Teoria Quântica de Átomos em Moléculas), pois esse ainda é um sistema que é objeto de questionamentos a respeito de sua natureza e energia.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTOMARE, A.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; BURLA, M. C.; POLIDORI, G.; CAMALLI, M.; IUCR. SIR92 – a program for automatic solution of crystal structures by direct methods. **Journal of Applied Crystallography**, v. 27, n. 3, p. 435–435, 1 jun. 1994. Disponível em: <<http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S002188989400021X>>. Acesso em: 16 jul. 2018.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648, 1993.
- BLAKE, A. J.; CLEGG, W.; COLE, J. M.; EVANS, J. S. O.; MAIN, P.; PARSONS, S.; WATKIN, D. J. **Crystal Structure Analysis: Principles and Practice**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2009.
- BLASS, B. E. Medicinal Chemistry. In: **Basic Principles of Drug Discovery and Development**. [s.l.] Academic Press, 2015. p. 203–243.
- BORCHARDT-OTT, W.; GOULD, R. O. **Crystallography An Introduction**. [s.l.: s.n.]v. 53
- BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by Crystals. **Proceedings of the royal society**, v. 88, n. 605, p. 428–438, 1913.
- BRAGG, W. L. The Structure of Some Crystal Structure as Indicated by their Diffraction of X-rays. **Proceedings of the royal society**, p. 248–276, 1913.
- BRAGG, W. L. The diffraction of X-rays by crystals. **Nobel Lecture**, 1922.
- CAROTENUTO, A.; D'URSI, A. M.; MULINACCI, B.; PAOLINI, I.; LOLLI, F.; PAPINI, A. M.; NOVELLINO, E.; ROVERO, P. Conformation–Activity Relationship of Designed Glycopeptides as Synthetic Probes for the Detection of Autoantibodies, Biomarkers of Multiple Sclerosis. 2006.
- CHEN, I. L.; CHEN, J. J.; LIN, Y. C.; PENG, C. T.; JUANG, S. H.; WANG, T. C. Synthesis and antiproliferative activities of N-(naphthalen-2-yl)acetamide and N-(substituted phenyl)acetamide bearing quinolin-2(1H)-one and 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p. 227–234, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.016>>.
- CUSTODIO, J. M. F.; MICHELINI, L. J.; DE CASTRO, M. R. C.; VAZ, W. F.; NEVES, B. J.; CRAVO, P. V. L.; BARRETO, F. S.; FILHO, M. O. M.; PEREZ, C. N.; NAPOLITANO, H. B. Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 5, p. 3426–3434, 2018.
- DE CASTRO, M. R. C.; ARAGÃO, Â. Q.; DA SILVA, C. C.; PEREZ, C. N.; QUEIROZ, D. P. K.; JÚNIOR, L. H. K. Q.; BARRETO, S.; DE MORAES, M. O.; MARTINS, F. T. Conformational variability in sulfonamide chalcone hybrids: Crystal structure and cytotoxicity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 5, p. 884–898, 2016.
- DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **GaussView, Version 5** Shawnee Mission, KS Semichem Inc., , 2009. .
- FARRUGIA, L. J. **ORTEP-3 for Windows** J. App. Cryst., , 2012. .
- FONTANILLO, M.; KÖHN, M. Microcystins: Synthesis and structure–activity

relationship studies toward PP1 and PP2A. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 1118–1126, 15 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089617312543?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; X. LI, M. C.; MARENICH, A.; BLOINO, J.; JANESKO, B. G.; GOMPERS, R.; MENNUCCI, B.; HRATCHIAN, H. P.; ORT, J. V.; FOX, D. J. **Gaussian 09: Revision** Wallingford CT Gaussian Inc., , 2016. .

GIACOVAZZO, C. **Phasing in Crystallography**. 1. ed. Oxford: Oxford University Press, 2014.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; ARTIOLI, G.; VITERBO, D.; MILANESIO, M.; GILLI, G.; GILLI, P.; ZANOTTI, G.; FERRARIS, G.; CATTI, M. **Fundamentals of Crystallography**. New York: Oxford University Press, 2011.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M. **Fundamentals of Crystallography**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2012.

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

GREEN, D. W.; INGRAM, V. M.; PERUTZ, M. F. The Structure of Haemoglobin. IV. Sign Determination by the Isomorphous Replacement Method. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 225, n. 1162, p. 287–307, 14 set. 1954. Disponível em: <<http://rspa.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspa.1954.0203>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

HAHN, T. **International Tables for Crystallography - Vol. A - Space Group Symmetry**. 5. ed. [s.l.] Springer, 2005.

HAUPTMAN, H. A. Direct Methods of X-ray Crystallography. **Science**, v. 233, p. 178–183, 1986.

HIRSHFELD, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. **Theoretica Chimica Acta**, v. 44, n. 2, p. 129–138, 1977.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 9 nov. 1964. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.136.B864>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

HONG, C. Y.; KIM, S. H.; KIM, Y. K. Novel 5-amino-6-methylquinolone antibacterials: A new class of non-6-fluoroquinolones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 7, n. 14, p. 1875–1878, 22 jul. 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X97003247?via%3Dihub>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

KIM, J. H.; RYU, H. W.; SHIM, J. H.; PARK, K. H.; WITHERS, S. G. Development of new and selective Trypanosoma cruzi trans-sialidase inhibitors from sulfonamide chalcones and their derivatives. **ChemBioChem**, v. 10, n. 15, p. 2475–2479, 2009.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 15 nov. 1965. Disponível

- em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.140.A1133>>. Acesso em: 16 jul. 2018.
- LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure Determination by X-Ray Crystallography**. [s.l: s.n.]
- LADD, M.; PALMER, R. **Structure Determination by X-ray Crystallography**. 4. ed. Boston, MA: Springer US, 2003.
- LINDBERG, C. G. W. C. R. G. P.; L.A. MITSCHER. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry. **Pure & Applied Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1137–1152, 1997.
- LIU, M.; WILAIRAT, P.; CROFT, S. L.; TAN, A. L. C.; GO, M. L. Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 13, p. 2729–2738, 2003.
- M. J. TURNER; J J MCKINNON; S. K. WOLFF; D J GRIMWOOD; P R SPACKMAN; D JAYATILAKA; M A SPACKMAN. **CrystalExplorer17** University of Western Australia, 2017. . Disponível em: <<http://hirshfeldsurface.net>>.
- MACDOUGALL, C.; GUGLIELMO, B. J.; MASELLI, J.; GONZALES, R. Antimicrobial Drug Prescribing for Pneumonia in Ambulatory Care. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 3, p. 380–384, mar. 2005. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/3/04-0819_article.htm>. Acesso em: 2 abr. 2018.
- MARTIN, Y. C. Pharmacophore Modeling: 1 – Methods. In: **Comprehensive Medicinal Chemistry II**. [s.l.] Elsevier, 2007. p. 119–147.
- MASSA, W. **Crystal Structure Determination**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004.
- MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B Structural Science**, v. 60, n. 6, p. 627–668, 1 dez. 2004.
- MERRICK, J. P.; MORAN, D.; RADOM, L. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 45, p. 11683–11700, nov. 2007.
- MULLER, P.; HERBST-IRMER, R.; SPEK, A. L.; SCHNEIDER, T. R.; SAWAYA, M. R. **Crystal Structure Refinement - A Crystallographer's Guide to SHELXL**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- NAPOLITANO, P. H.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, Y.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. Análise da Difração de Raio-X. **Revista de processos Químicos**, v. 1, n. 1, p. 35–45, 2007.
- OKAYA, Y.; PEPINSKY, R. New Formulation and Solution of the Phase Problem in X-Ray Analysis of Noncentric Crystals Containing Anomalous Scatterers. **Physical Review**, v. 103, n. 6, p. 1645–1647, 15 set. 1956. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.103.1645>>. Acesso em: 16 jul. 2018.
- PATTERSON, A. L. A Direct Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals. **Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials**, v. 90, n. 1–6, p. 517–542, 1 jan. 1935. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/zkri.1935.90.issue-1-6/zkri.1935.90.1.517/zkri.1935.90.1.517.xml>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. A. **Introduction to Spectroscopy**. 5th Editio ed. Mason, Ohio: Cengage Learning, 2015.

PEARSON, R. G. Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83, n. November, p. 8440–8441, nov. 1986.

RAJA, B.; BALACHANDRAN, V.; REVATHI, B.; ANITHA, K. Molecular structure, vibrational spectroscopic, natural bond orbital analysis, frontier molecular orbital analysis and thermodynamic properties of N-tert-butoxy carbonyl-L-phenylalanine by DFT methods. **Materials Research Innovations**, p. 1–15, maio 2018.

RONTGEN, W. C. On a New Kind of Rays. **Nature**, v. 53, n. 274, 1896.

ROSSMANN, M. G.; BLOW, D. M. The detection of sub-units within the crystallographic asymmetric unit. **Acta Crystallographica**, v. 15, n. 1, p. 24–31, 1 jan. 1962. Disponível em: <<http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0365110X62000067>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

SCHAUMANN, R.; RODLOFF, A. Activities of Quinolones Against Obligately Anaerobic Bacteria. **Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 1, p. 49–56, 1 jan. 2007. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5214&volume=6&issue=1&spage=49>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

SEO, W. D.; KIM, J. H.; KANG, J. E.; RYU, H. W.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, H. S.; YANG, M. S.; PARK, K. H. Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 24, p. 5514–5516, 2005.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. p. 112–122, 2008.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. n. Md, p. 3–8, 2014.

SILVA, W. A.; ANDRADE, C. K. Z.; NAPOLITANO, H. B.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; DE CASTRO, M. M. R. C.; CAMARGO, A. J. Biological and structure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 1, p. 133–144, 2013.

SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General Performance of Density Functionals. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10439–10452, out. 2007. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp0734474>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

SPACKMAN, M. A.; BYROM, P. G. A novel definition of a molecule in a crystal. **Chemical Physics Letters**, v. 267, n. 3–4, p. 215–220, 1997. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009261497001000>>.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=B818330A>>.

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=B203191B>>.

SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. **Journal of Applied Crystallography**, v. 36, n. 1, p. 7–13, 2003.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 65, n. 2, p. 148–155, 2009.

SUTO, M. J.; DOMAGALA, J. M.; ROLAND, G. E.; MAILLOUX, G. B.; COHEN, M. A. Fluoroquinolones: relationships between structural variations, mammalian cell cytotoxicity and antimicrobial activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 25, p. 4745–4750, dez. 1992. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00103a013>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

TASHIMA, T. The structural use of carbostyryl in physiologically active substances. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 17, p. 3415–3419, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.027>>.

TASHIMA, T.; MURATA, H.; KODAMA, H. Design and synthesis of novel and highly-active pan-histone deacetylase (pan-HDAC) inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 14, p. 3720–3731, 2014.

TAYLOR, R.; CHEN, Y.; BEATTY, A.; AND, D. C. M.; ZHOU, Y. Conformation–Activity Relationships in Polyketide Natural Products: A New Perspective on the Rational Design of Epothilone Analogues. 2002. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja028196l>>. Acesso em: 15 jul. 2018.

VAN BAMBEKE, F.; TULKENS, P. M. Safety Profile of the Respiratory Fluoroquinolone Moxifloxacin. **Drug Safety**, v. 32, n. 5, p. 359–378, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00002018-200932050-00001>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

VIEGAS-JUNIOR, C.; DANUELLO, A.; DA SILVA BOLZANI, V.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–1852, 2007.

WANG, X.; LIU, M.; CHEN, Z. Brønsted-acid catalyzed cascade annulations toward the fused pyranoquinoline derivatives. **Tetrahedron**, v. 72, n. 29, p. 4423–4426, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.06.004>>.

YANG, H. M.; SHIN, H. R.; CHO, S. H.; BANG, S. C.; SONG, G. Y.; JU, J. H.; KIM, M. K.; LEE, S. H.; RYU, J. C.; KIM, Y.; JUNG, S. H. Structural requirement of chalcones for the inhibitory activity of interleukin-5. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 104–111, 2007.

ZHANEL, G. G.; FONTAINE, S.; ADAM, H.; SCHUREK, K.; MAYER, M.; NOREDDIN, A. M.; GIN, A. S.; RUBINSTEIN, E.; HOBAN, D. J. A Review of New Fluoroquinolones. **Treatments in Respiratory Medicine**, v. 5, n. 6, p. 437–465, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00151829-200605060-00009>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

7 ANEXO I – CIF DA DHQ

```

##CIF_1.1
# CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE
# Created on 2018-04-24 at 11:09:35
# Using CIFtbx version 3.0.4 1 Sep 2006
# Dictionary name : cif_core.dic
# Dictionary vers : 2.4.3
# Request file   : c:\wingx\files\archive.reqdat
# CIF files read : mo_g62_2_0m project
#----- SECTION 1. GLOBAL INFORMATION -----#
data_global
#----- AUDIT DETAILS -----#
_audit_creation_date      2018-04-24
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_audit_conform_dict_name  cif_core.dic
_audit_conform_dict_version 2.4.3
_audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic
_audit_update_record      ?
#----- SECTION 2. COMPOUND(S) DETAILS -----#
data_shelx
_audit_creation_date      2018-04-24T11:09:35-00:00
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_audit_conform_dict_name  cif_core.dic
_audit_conform_dict_version 2.4.3
_audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic
_publ_requested_category  FO
#-----#
#          CHEMICAL INFORMATION          #
#-----#
_chemical_formula_moiety  'C29 H22 N2 O6 S1'
_chemical_formula_sum     'C29 H22 N2 O6 S'
_chemical_formula_weight  526.54
#-----#
#          UNIT CELL INFORMATION          #
#-----#
_symmetry_cell_setting    triclinic
_symmetry_space_group_name_H-M 'P -1'
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 1'
_symmetry_Int_Tables_number 2
loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, -y, -z'
_cell_length_a            8.4772(3)
_cell_length_b            9.1643(4)
_cell_length_c            17.1008(7)
_cell_angle_alpha         105.0800(10)
_cell_angle_beta          94.9970(10)
_cell_angle_gamma         104.8120(10)
_cell_volume              1223.24(9)
_cell_formula_units_Z     2
_cell_measurement_temperature 296(2)
_cell_measurement_reflns_used 0
_cell_measurement_theta_min 0
_cell_measurement_theta_max 0
_cell_measurement_wavelength 0.71073
#-----#
#          CRYSTAL INFORMATION          #
#-----#
_exptl_crystal_size_max   0.39
_exptl_crystal_size_mid   0.167
_exptl_crystal_size_min   0.151
_exptl_crystal_density_diffn 1.43
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000     548
#-----#
#          ABSORPTION CORRECTION          #
#-----#
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.182
_exptl_absorpt_correction_type none
_shelx_estimated_absorpt_T_min 0.932

```

```

_shelx_estimated_absorpt_T_max      0.973
#-----#
#           DATA COLLECTION           #
#-----#
_diffn_ambient_temperature           296(2)
_diffn_radiation_wavelength          0.71073
_diffn_radiation_type                 MoK $\alpha$ 
_diffn_radiation_probe                x-ray
_diffn_standards_number               0
_diffn_standards_interval_time        .
_diffn_standards_interval_count       .
_diffn_standards_decay_%              ?
_diffn_reflns_av_R_equivalents        0.0253
_diffn_reflns_av_unet/netl            0.0135
_diffn_reflns_number                  38287
_diffn_reflns_limit_h_min             -10
_diffn_reflns_limit_h_max             10
_diffn_reflns_limit_k_min             -11
_diffn_reflns_limit_k_max             11
_diffn_reflns_limit_l_min             -21
_diffn_reflns_limit_l_max             21
_diffn_reflns_theta_min               1.25
_diffn_reflns_theta_max               26.481
_diffn_reflns_theta_full              25.242
_diffn_measured_fraction_theta_full   0.999
_diffn_measured_fraction_theta_max    0.996
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.999
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_max 0.996
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.999
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_max 0.996
_reflns_Friedel_coverage              0
_reflns_number_total                  5063
_reflns_number_gt                     4517
_reflns_threshold_expression           '| > 2\sigma(l)'
#-----#
#           COMPUTER PROGRAMS USED     #
#-----#
_computing_structure_refinement        'SHELXL-2016/6 (Sheldrick, 2016)'
_computing_molecular_graphics          'Ortep for Windows (Farrugia, 2012)'
_computing_publication_material        'WinGX publication routines (Farrugia, 2012)'
#-----#
#           STRUCTURE SOLUTION         #
#-----#
_atom_sites_solution_hydrogens         geom
#-----#
#           REFINEMENT INFORMATION     #
#-----#
_refine_ls_structure_factor_coef        Fsqd
_refine_ls_matrix_type                 full
_refine_ls_weighting_scheme            calc
_refine_ls_weighting_details            'w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.0417P)^2+0.5023P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_refine_ls_hydrogen_treatment          constr
_refine_ls_extinction_method           none
_refine_ls_number_reflns               5063
_refine_ls_number_parameters           344
_refine_ls_number_restraints           0
_refine_ls_number_constraints           0
_refine_ls_R_factor_all                 0.0415
_refine_ls_R_factor_gt                 0.0369
_refine_ls_wR_factor_ref               0.1023
_refine_ls_wR_factor_gt               0.0986
_refine_ls_goodness_of_fit_ref         1.095
_refine_ls_restrained_S_all            1.095
_refine_ls_shift/su_max                0.02
_refine_ls_shift/su_mean               0.002
_refine_diff_density_max               0.299
_refine_diff_density_min               -0.352

```

```

_refine_diff_density_rms          0.038
#-----#
#           CONSTRAINTS AND RESTRAINTS           #
#-----#
#-----#
#           ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS           #
#-----#
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
S S 0.1246 0.1234 '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_site_symmetry_order
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags_posn
  _atom_site_refinement_flags_adp
  _atom_site_refinement_flags_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
S1 S 0.30866(5) 0.43645(4) 0.29858(2) 0.03585(11) Uani 1 1 d . . . . .
O1 O 0.0431(2) 0.9873(2) 0.23248(10) 0.0827(5) Uani 1 1 d . . . . .
O4 O 0.16249(14) 0.45680(15) 0.26023(9) 0.0530(3) Uani 1 1 d . . . . .
O3 O 0.30699(16) 0.38270(15) 0.36984(8) 0.0515(3) Uani 1 1 d . . . . .
O2 O -0.1130(2) 0.9759(3) 0.12500(12) 0.1006(7) Uani 1 1 d . . . . .
O5 O 0.74589(17) 0.61044(18) 0.15252(7) 0.0579(4) Uani 1 1 d . . . . .
O6 O 0.26360(15) 0.89334(14) 0.37599(7) 0.0468(3) Uani 1 1 d . . . . .
N1 N 0.45021(15) 0.61387(14) 0.32653(7) 0.0308(3) Uani 1 1 d . . . . .
C2 C 0.6698(2) 0.59588(17) 0.42395(9) 0.0360(3) Uani 1 1 d . . . . .
H2 H 0.598791 0.591321 0.462327 0.043 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C27 C 0.5211(3) 0.1374(2) 0.10734(12) 0.0559(5) Uani 1 1 d . . . . .
H27 H 0.568888 0.080364 0.067903 0.067 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C26 C 0.5738(2) 0.1610(2) 0.18907(12) 0.0500(4) Uani 1 1 d . . . . .
H26 H 0.656425 0.119379 0.204674 0.06 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C25 C 0.5045(2) 0.24638(19) 0.24817(10) 0.0411(4) Uani 1 1 d . . . . .
H25 H 0.538251 0.260784 0.303559 0.049 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C24 C 0.38397(18) 0.31027(17) 0.22381(9) 0.0339(3) Uani 1 1 d . . . . .
C16 C 0.43790(18) 0.72487(17) 0.27706(8) 0.0305(3) Uani 1 1 d . . . . .
H16 H 0.320557 0.713035 0.260653 0.037 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C8 C 0.51324(18) 0.68406(17) 0.20009(9) 0.0334(3) Uani 1 1 d . . . . .
C9 C 0.4511(2) 0.68320(19) 0.12545(9) 0.0392(3) Uani 1 1 d . . . . .
H9 H 0.51273 0.653397 0.084969 0.047 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C10 C 0.3031(2) 0.7207(2) 0.09578(9) 0.0393(3) Uani 1 1 d . . . . .
C15 C 0.2220(2) 0.8164(2) 0.14442(10) 0.0397(3) Uani 1 1 d . . . . .
H15 H 0.259732 0.860861 0.200513 0.048 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C14 C 0.0858(2) 0.8436(2) 0.10795(11) 0.0469(4) Uani 1 1 d . . . . .
N2 N -0.0004(2) 0.9433(2) 0.15902(11) 0.0595(4) Uani 1 1 d . . . . .
C28 C 0.3981(3) 0.1974(2) 0.08318(11) 0.0584(5) Uani 1 1 d . . . . .
H28 H 0.361256 0.178342 0.027617 0.07 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C29 C 0.3291(2) 0.2862(2) 0.14148(10) 0.0462(4) Uani 1 1 d . . . . .
H29 H 0.247514 0.32874 0.125619 0.055 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C13 C 0.0264(3) 0.7833(3) 0.02478(13) 0.0734(7) Uani 1 1 d . . . . .
H13 H -0.064676 0.805898 0.001764 0.088 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C12 C 0.1053(3) 0.6893(4) -0.02304(13) 0.0827(8) Uani 1 1 d . . . . .
H12 H 0.066913 0.646357 -0.079141 0.099 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C11 C 0.2413(3) 0.6584(3) 0.01177(11) 0.0585(5) Uani 1 1 d . . . . .
H11 H 0.23286 0.594362 -0.021503 0.07 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C7 C 0.66743(19) 0.63354(19) 0.20875(9) 0.0381(3) Uani 1 1 d . . . . .
C6 C 0.72323(18) 0.61648(18) 0.28998(9) 0.0340(3) Uani 1 1 d . . . . .
C5 C 0.8818(2) 0.6059(2) 0.30890(11) 0.0445(4) Uani 1 1 d . . . . .

```

H5 H 0.952693 0.608126 0.270415 0.053 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C4 C 0.9346(2) 0.5922(2) 0.38480(12) 0.0506(4) Uani 1 1 d
 H4 H 1.040962 0.585269 0.397203 0.061 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C3 C 0.8298(2) 0.5888(2) 0.44219(10) 0.0440(4) Uani 1 1 d
 H3 H 0.866846 0.581665 0.493493 0.053 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C1 C 0.61694(18) 0.60978(16) 0.34821(9) 0.0310(3) Uani 1 1 d
 C17 C 0.51904(19) 0.89255(17) 0.33199(9) 0.0331(3) Uani 1 1 d
 C22 C 0.4266(2) 0.97028(18) 0.38361(9) 0.0371(3) Uani 1 1 d
 C23 C 0.1620(3) 0.9846(2) 0.41511(13) 0.0591(5) Uani 1 1 d
 H23A H 0.190194 1.009833 0.473624 0.089 Uiso 1 1 calc R U . . .
 H23B H 0.047676 0.924561 0.398131 0.089 Uiso 1 1 calc R U . . .
 H23C H 0.180301 1.080369 0.399697 0.089 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C21 C 0.5032(3) 1.1183(2) 0.43886(10) 0.0492(4) Uani 1 1 d
 H21 H 0.442694 1.168293 0.474062 0.059 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C20 C 0.6683(3) 1.1917(2) 0.44183(12) 0.0578(5) Uani 1 1 d
 H20 H 0.719086 1.289531 0.48002 0.069 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C19 C 0.7582(2) 1.1213(2) 0.38879(13) 0.0562(5) Uani 1 1 d
 H19 H 0.868142 1.173076 0.389193 0.067 Uiso 1 1 calc R U . . .
 C18 C 0.6833(2) 0.9724(2) 0.33470(11) 0.0431(4) Uani 1 1 d
 H18 H 0.744767 0.924585 0.299233 0.052 Uiso 1 1 calc R U . . .

 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
 S1 0.0328(2) 0.0361(2) 0.0403(2) 0.00872(16) 0.01291(15) 0.01304(15)
 O1 0.0944(12) 0.1148(14) 0.0536(9) 0.0122(9) 0.0125(8) 0.0681(11)
 O4 0.0308(6) 0.0523(7) 0.0747(9) 0.0117(6) 0.0089(6) 0.0168(5)
 O3 0.0642(8) 0.0476(7) 0.0472(7) 0.0185(6) 0.0265(6) 0.0138(6)
 O2 0.1006(14) 0.1468(18) 0.0860(12) 0.0358(12) 0.0084(10) 0.0909(14)
 O5 0.0578(8) 0.0908(10) 0.0378(6) 0.0155(6) 0.0224(6) 0.0420(7)
 O6 0.0552(7) 0.0410(6) 0.0486(7) 0.0068(5) 0.0221(6) 0.0234(6)
 N1 0.0339(6) 0.0313(6) 0.0300(6) 0.0069(5) 0.0078(5) 0.0155(5)
 C2 0.0450(8) 0.0304(7) 0.0338(8) 0.0076(6) 0.0063(6) 0.0148(6)
 C27 0.0704(13) 0.0500(10) 0.0471(10) 0.0017(8) 0.0177(9) 0.0277(10)
 C26 0.0584(11) 0.0435(9) 0.0537(10) 0.0097(8) 0.0105(8) 0.0287(8)
 C25 0.0528(10) 0.0386(8) 0.0352(8) 0.0098(7) 0.0049(7) 0.0206(7)
 C24 0.0351(7) 0.0292(7) 0.0345(7) 0.0047(6) 0.0051(6) 0.0093(6)
 C16 0.0335(7) 0.0337(7) 0.0272(7) 0.0072(6) 0.0060(5) 0.0162(6)
 C8 0.0368(8) 0.0355(8) 0.0284(7) 0.0060(6) 0.0075(6) 0.0138(6)
 C9 0.0437(9) 0.0458(9) 0.0301(7) 0.0087(6) 0.0107(6) 0.0172(7)
 C10 0.0409(8) 0.0470(9) 0.0299(7) 0.0124(7) 0.0047(6) 0.0121(7)
 C15 0.0436(9) 0.0452(9) 0.0313(7) 0.0126(7) 0.0033(6) 0.0141(7)
 C14 0.0436(9) 0.0605(11) 0.0418(9) 0.0192(8) 0.0071(7) 0.0197(8)
 N2 0.0580(10) 0.0762(12) 0.0586(10) 0.0259(9) 0.0119(8) 0.0371(9)
 C28 0.0758(13) 0.0601(12) 0.0316(9) -0.0002(8) 0.0016(8) 0.0229(10)
 C29 0.0476(9) 0.0472(9) 0.0380(8) 0.0034(7) -0.0053(7) 0.0173(8)
 C13 0.0571(12) 0.121(2) 0.0456(11) 0.0198(12) -0.0051(9) 0.0415(13)
 C12 0.0757(15) 0.134(2) 0.0325(10) 0.0055(12) -0.0082(10) 0.0458(16)
 C11 0.0598(12) 0.0833(14) 0.0315(9) 0.0081(9) 0.0061(8) 0.0285(11)
 C7 0.0386(8) 0.0436(9) 0.0329(8) 0.0054(6) 0.0107(6) 0.0176(7)
 C6 0.0344(7) 0.0342(7) 0.0341(7) 0.0052(6) 0.0071(6) 0.0153(6)
 C5 0.0364(8) 0.0544(10) 0.0480(9) 0.0145(8) 0.0112(7) 0.0212(7)
 C4 0.0382(9) 0.0611(11) 0.0560(11) 0.0177(9) 0.0000(8) 0.0224(8)
 C3 0.0495(9) 0.0435(9) 0.0400(9) 0.0126(7) -0.0020(7) 0.0179(8)
 C1 0.0332(7) 0.0262(7) 0.0331(7) 0.0037(5) 0.0049(6) 0.0129(6)
 C17 0.0429(8) 0.0310(7) 0.0279(7) 0.0088(6) 0.0030(6) 0.0160(6)
 C22 0.0538(9) 0.0340(8) 0.0289(7) 0.0102(6) 0.0079(6) 0.0207(7)
 C23 0.0735(13) 0.0580(12) 0.0611(12) 0.0150(9) 0.0333(10) 0.0408(10)
 C21 0.0791(13) 0.0360(9) 0.0338(8) 0.0046(7) 0.0040(8) 0.0264(9)
 C20 0.0807(14) 0.0322(9) 0.0496(10) 0.0043(8) -0.0180(10) 0.0147(9)
 C19 0.0505(10) 0.0405(9) 0.0694(13) 0.0168(9) -0.0130(9) 0.0058(8)
 C18 0.0430(9) 0.0394(9) 0.0487(9) 0.0139(7) 0.0026(7) 0.0158(7)

```

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

```

```

_geom_special_details
;

```

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

```
S1 O3 1.4282(13) . ?
S1 O4 1.4285(12) . ?
S1 N1 1.6763(13) . ?
S1 C24 1.7691(15) . ?
O1 N2 1.207(2) . ?
O2 N2 1.215(2) . ?
O5 C7 1.2203(19) . ?
O6 C22 1.359(2) . ?
O6 C23 1.4375(19) . ?
N1 C1 1.4421(18) . ?
N1 C16 1.4993(18) . ?
C2 C1 1.381(2) . ?
C2 C3 1.387(2) . ?
C27 C26 1.373(3) . ?
C27 C28 1.377(3) . ?
C26 C25 1.380(2) . ?
C25 C24 1.385(2) . ?
C24 C29 1.385(2) . ?
C16 C8 1.5142(19) . ?
C16 C17 1.521(2) . ?
C8 C9 1.335(2) . ?
C8 C7 1.502(2) . ?
C9 C10 1.466(2) . ?
C10 C11 1.398(2) . ?
C10 C15 1.401(2) . ?
C15 C14 1.373(2) . ?
C14 C13 1.381(3) . ?
C14 N2 1.473(2) . ?
C28 C29 1.386(3) . ?
C13 C12 1.372(3) . ?
C12 C11 1.378(3) . ?
C7 C6 1.488(2) . ?
C6 C5 1.388(2) . ?
C6 C1 1.403(2) . ?
C5 C4 1.383(2) . ?
C4 C3 1.381(3) . ?
C17 C18 1.388(2) . ?
C17 C22 1.407(2) . ?
C22 C21 1.390(2) . ?
C21 C20 1.379(3) . ?
C20 C19 1.374(3) . ?
C19 C18 1.385(2) . ?
```

```
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
O3 S1 O4 120.69(8) . . ?
O3 S1 N1 105.99(7) . . ?
O4 S1 N1 106.12(7) . . ?
O3 S1 C24 108.17(7) . . ?
O4 S1 C24 108.50(8) . . ?
N1 S1 C24 106.53(7) . . ?
C22 O6 C23 116.62(14) . . ?
C1 N1 C16 113.63(11) . . ?
C1 N1 S1 114.09(9) . . ?
C16 N1 S1 118.00(9) . . ?
C1 C2 C3 119.33(15) . . ?
```

C26 C27 C28 120.63(17) . . ?
 C27 C26 C25 120.21(17) . . ?
 C26 C25 C24 119.06(15) . . ?
 C25 C24 C29 121.14(15) . . ?
 C25 C24 S1 119.74(12) . . ?
 C29 C24 S1 118.97(12) . . ?
 N1 C16 C8 110.40(11) . . ?
 N1 C16 C17 108.09(11) . . ?
 C8 C16 C17 113.35(12) . . ?
 C9 C8 C7 117.80(13) . . ?
 C9 C8 C16 125.74(14) . . ?
 C7 C8 C16 116.40(12) . . ?
 C8 C9 C10 131.63(14) . . ?
 C11 C10 C15 117.87(16) . . ?
 C11 C10 C9 116.85(15) . . ?
 C15 C10 C9 125.26(14) . . ?
 C14 C15 C10 118.94(15) . . ?
 C15 C14 C13 122.96(18) . . ?
 C15 C14 N2 119.06(16) . . ?
 C13 C14 N2 117.97(17) . . ?
 O1 N2 O2 123.31(18) . . ?
 O1 N2 C14 118.45(15) . . ?
 O2 N2 C14 118.23(18) . . ?
 C27 C28 C29 120.14(17) . . ?
 C24 C29 C28 118.78(16) . . ?
 C12 C13 C14 118.27(19) . . ?
 C13 C12 C11 120.21(19) . . ?
 C12 C11 C10 121.73(19) . . ?
 O5 C7 C6 121.14(14) . . ?
 O5 C7 C8 121.87(15) . . ?
 C6 C7 C8 116.97(12) . . ?
 C5 C6 C1 119.03(14) . . ?
 C5 C6 C7 120.16(14) . . ?
 C1 C6 C7 120.80(13) . . ?
 C4 C5 C6 120.25(16) . . ?
 C3 C4 C5 120.15(16) . . ?
 C4 C3 C2 120.56(15) . . ?
 C2 C1 C6 120.66(14) . . ?
 C2 C1 N1 120.79(13) . . ?
 C6 C1 N1 118.54(13) . . ?
 C18 C17 C22 117.99(14) . . ?
 C18 C17 C16 122.56(14) . . ?
 C22 C17 C16 119.44(14) . . ?
 O6 C22 C21 123.42(15) . . ?
 O6 C22 C17 116.71(13) . . ?
 C21 C22 C17 119.87(16) . . ?
 C20 C21 C22 120.41(17) . . ?
 C19 C20 C21 120.50(17) . . ?
 C20 C19 C18 119.27(19) . . ?
 C19 C18 C17 121.82(17) . . ?

_iucr_refine_instructions_details

;

TITL mo_G62_2_0m in P-1

shelx.res

created by SHELXL-2016/6 at 21:32:52 on 20-Mar-2018

CELL 0.71073 8.4772 9.1643 17.1008 105.080 94.997 104.812

ZERR 2.00 0.0003 0.0004 0.0007 0.001 0.001 0.001

LATT 1

SFAC C H N O S

UNIT 58 44 4 12 2

MERG 2

FMAP 2

PLAN 20

SIZE 0.151 0.167 0.390

ACTA

L.S. 1

TEMP 23.00

WGHT 0.041700 0.502300

FVAR 0.17291

S1 5 0.308658 0.436451 0.298580 11.00000 0.03278 0.03613 =
0.04027 0.00872 0.01291 0.01304

O1 4 0.043061 0.987273 0.232478 11.00000 0.09438 0.11477 =
0.05357 0.01220 0.01246 0.06812

O4 4 0.162489 0.456805 0.260232 11.00000 0.03078 0.05225 =

0.07470 0.01174 0.00887 0.01682
 O3 4 0.306995 0.382703 0.369843 11.00000 0.06424 0.04757 =
 0.04725 0.01852 0.02649 0.01378
 O2 4 -0.112981 0.975879 0.125002 11.00000 0.10061 0.14678 =
 0.08603 0.03584 0.00842 0.09086
 O5 4 0.745888 0.610436 0.152524 11.00000 0.05775 0.09083 =
 0.03780 0.01548 0.02242 0.04202
 O6 4 0.263604 0.893339 0.375987 11.00000 0.05516 0.04101 =
 0.04864 0.00684 0.02213 0.02339
 N1 3 0.450209 0.613867 0.326526 11.00000 0.03390 0.03125 =
 0.03000 0.00694 0.00785 0.01553
 C2 1 0.669796 0.595879 0.423953 11.00000 0.04496 0.03037 =
 0.03380 0.00762 0.00632 0.01483
 AFIX 43
 H2 2 0.598791 0.591321 0.462327 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C27 1 0.521076 0.137421 0.107335 11.00000 0.07044 0.05004 =
 0.04715 0.00168 0.01766 0.02772
 AFIX 43
 H27 2 0.568888 0.080364 0.067903 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C26 1 0.573777 0.161028 0.189072 11.00000 0.05841 0.04352 =
 0.05365 0.00968 0.01054 0.02866
 AFIX 43
 H26 2 0.656425 0.119379 0.204674 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C25 1 0.504495 0.246377 0.248170 11.00000 0.05283 0.03857 =
 0.03518 0.00976 0.00485 0.02064
 AFIX 43
 H25 2 0.538251 0.260784 0.303559 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C24 1 0.383971 0.310272 0.223813 11.00000 0.03505 0.02924 =
 0.03450 0.00471 0.00512 0.00932
 C16 1 0.437902 0.724873 0.277061 11.00000 0.03349 0.03367 =
 0.02721 0.00721 0.00599 0.01615
 AFIX 13
 H16 2 0.320557 0.713035 0.260653 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C8 1 0.513240 0.684058 0.200090 11.00000 0.03676 0.03549 =
 0.02843 0.00599 0.00751 0.01378
 C9 1 0.451057 0.683196 0.125453 11.00000 0.04370 0.04577 =
 0.03012 0.00872 0.01068 0.01723
 AFIX 43
 H9 2 0.512730 0.653397 0.084969 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C10 1 0.303087 0.720748 0.095784 11.00000 0.04095 0.04705 =
 0.02987 0.01243 0.00467 0.01211
 C15 1 0.221970 0.816441 0.144425 11.00000 0.04355 0.04522 =
 0.03135 0.01264 0.00329 0.01408
 AFIX 43
 H15 2 0.259732 0.860861 0.200513 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C14 1 0.085769 0.843615 0.107953 11.00000 0.04364 0.06050 =
 0.04181 0.01923 0.00707 0.01968
 N2 3 -0.000413 0.943324 0.159016 11.00000 0.05799 0.07620 =
 0.05862 0.02587 0.01189 0.03710
 C28 1 0.398100 0.197420 0.083180 11.00000 0.07585 0.06006 =
 0.03159 -0.00023 0.00162 0.02287
 AFIX 43
 H28 2 0.361256 0.178342 0.027617 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C29 1 0.329126 0.286155 0.141475 11.00000 0.04755 0.04723 =
 0.03799 0.00338 -0.00529 0.01728
 AFIX 43
 H29 2 0.247514 0.328740 0.125619 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C13 1 0.026422 0.783349 0.024776 11.00000 0.05707 0.12132 =
 0.04558 0.01979 -0.00508 0.04147
 AFIX 43
 H13 2 -0.064676 0.805898 0.001764 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C12 1 0.105312 0.689349 -0.023041 11.00000 0.07567 0.13429 =
 0.03245 0.00548 -0.00821 0.04576
 AFIX 43
 H12 2 0.066913 0.646357 -0.079141 11.00000 -1.20000

AFIX 0
C11 1 0.241279 0.658407 0.011773 11.00000 0.05978 0.08328 =
0.03149 0.00808 0.00606 0.02847
AFIX 43
H11 2 0.293286 0.594362 -0.021503 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C7 1 0.667430 0.633543 0.208748 11.00000 0.03857 0.04358 =
0.03288 0.00536 0.01065 0.01756
C6 1 0.723229 0.616476 0.289979 11.00000 0.03435 0.03416 =
0.03410 0.00522 0.00707 0.01526
C5 1 0.881754 0.605943 0.308903 11.00000 0.03640 0.05445 =
0.04796 0.01447 0.01116 0.02124
AFIX 43
H5 2 0.952693 0.608126 0.270415 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C4 1 0.934610 0.592211 0.384799 11.00000 0.03821 0.06114 =
0.05601 0.01774 -0.00002 0.02241
AFIX 43
H4 2 1.040962 0.585269 0.397203 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C3 1 0.829811 0.588787 0.442187 11.00000 0.04948 0.04351 =
0.04002 0.01256 -0.00205 0.01794
AFIX 43
H3 2 0.866846 0.581665 0.493493 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C1 1 0.616938 0.609783 0.348215 11.00000 0.03319 0.02624 =
0.03307 0.00366 0.00491 0.01293
C17 1 0.519040 0.892554 0.331985 11.00000 0.04294 0.03100 =
0.02794 0.00881 0.00297 0.01602
C22 1 0.426601 0.970282 0.383608 11.00000 0.05384 0.03397 =
0.02887 0.01019 0.00788 0.02074
C23 1 0.162007 0.984605 0.415108 11.00000 0.07353 0.05796 =
0.06115 0.01496 0.03333 0.04082
AFIX 137
H23A 2 0.190194 1.009833 0.473624 11.00000 -1.50000
H23B 2 0.047676 0.924561 0.398131 11.00000 -1.50000
H23C 2 0.180301 1.080369 0.399697 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C21 1 0.503160 1.118349 0.438864 11.00000 0.07910 0.03603 =
0.03380 0.00464 0.00396 0.02640
AFIX 43
H21 2 0.442694 1.168293 0.474062 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C20 1 0.668255 1.191692 0.441829 11.00000 0.08065 0.03216 =
0.04959 0.00431 -0.01803 0.01467
AFIX 43
H20 2 0.719086 1.289531 0.480020 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C19 1 0.758195 1.121314 0.388790 11.00000 0.05053 0.04054 =
0.06940 0.01682 -0.01304 0.00579
AFIX 43
H19 2 0.868142 1.173076 0.389193 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C18 1 0.683295 0.972388 0.334702 11.00000 0.04302 0.03942 =
0.04865 0.01394 0.00263 0.01577
AFIX 43
H18 2 0.744767 0.924585 0.299233 11.00000 -1.20000
AFIX 0
HKLF 4

REM mo_G62_2_0m in P-1

REM R1 = 0.0369 for 4517 Fo > 4sig(Fo) and 0.0415 for all 5063 data
REM 344 parameters refined using 0 restraints

END

WGHT 0.0417 0.5024

;

END of CIF