

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

**POLIMORFISMO E SOLVATAÇÃO EM
COMPOSTOS SINTÉTICOS COM
POTENCIAL BIOLÓGICO**

JEAN MARCOS FERREIRA CUSTODIO

ANÁPOLIS – GO
2017

JEAN MARCOS FERREIRA CUSTODIO

**POLIMORFISMO E SOLVATAÇÃO EM
COMPOSTOS SINTÉTICOS COM
POTENCIAL BIOLÓGICO**

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
2017

Custodio, Jean Marcos Ferreira.

Polimorfismo e Solvatação em Compostos Sintéticos com Potencial Biológico. – 2017.

145 folhas. il figuras.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Goiás, 2017.

1. Neolignana. 2. Sulfonamida chalcona. 3. Análise estrutural. I.
Título.

POLIMORFISMO E SOLVATAÇÃO EM COMPOSTOS SINTÉTICOS COM
POTENCIAL BIOLÓGICO

JEAN MARCOS FERREIRA CUSTODIO

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 23/02/2017 por:

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

Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)

Profa. Dra. Caridad Noda Pérez (UFG)

ANÁPOLIS – GO

*“Se algum de vocês tem falta de sabedoria,
peça-a a Deus, que a todos dá livremente,
de boa vontade; e lhe será concedida.”*

Tiago 1:5

AGRADECIMENTOS

- A Deus, que me guiou em sua infinita graça, me dando sabedoria para cumprir mais essa etapa, me guardando em todo o tempo e sempre suprindo minhas necessidades;

- À minha família, em especial a minha mãe, Simeire Ferreira de Jesus, que me apoiou em todos os momentos, independente de todas as dificuldades e todos os momentos de tensão e mau humor;

- Ao meu orientador, Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, que me ensinou muito mais do que cristalografia, mas também os valores pessoais e éticos no meio acadêmico, o que resultou em uma produção científica numerosa e saudável;

- Aos professores da Universidade Estadual de Goiás pelas muitas contribuições para a minha pesquisa. Em especial ao grupo de pesquisa em Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), representado pelos professores Dr. Ademir João Camargo, Dr. Valter Henrique Carvalho Silva e Dr. Solemar Silva Oliveira, por todas as tardes de discussão que muito me ajudaram;

- Aos meus amigos Guilherme Henrique Sousa Alves, Fernando Henrique de Oliveira Alves, Matheus Norberto Jácome e Salem Silva Camargo por sempre me receberem tão calorosamente em suas casas, sem me pedir nada em troca. Sem vocês, esse período teria sido mais difícil;

- Aos amigos que fiz durante todo esse período dos cursos de graduação em Química Industrial, Química Licenciatura e Física Licenciatura e do mestrado em Ciências Moleculares, que seria inviável citar todos aqui;

- Aos professores do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, Dr. Guilherme Roberto de Oliveira e Dr^a. Caridad Noda Pérez, pelo fornecimento das amostras estudadas nesse trabalho.

- À Associação Brasileira de Cristalografia (ABCr) e a *International Union of Crystallography* (IUCr) pelo apoio financeiro concedido para a participação na *3rd Edition of the School of Crystallisation and Crystallography for Latin America* (ECRISLA), no *Bruker OpenLab Uruguay* e no *2rd Meeting of the Latin American Crystallographic Association* (LACA);

- 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

O estudo de compostos biológicos sintéticos tem tomado espaço na comunidade científica. Como exemplo, um amplo número de atividade farmacológicas como anti-leishmaniose, antioxidante and antitumoral foram descobertas para análogos de neolignana, enquanto que as sulfonamidas chalconas são conhecidas por suas atividades anticâncer, entre outras. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi a análise detalhada de um análogo de neolignana cetônica, com capacidade comprovada de reduzir efeitos citotóxicos e genotóxicos de ciclofosfamida e de dois polimorfos de um híbrido sulfonamida chalcona com atividade biológica contra três linhas celulares tumorais: SF-295 (sistema nervoso central), PC-3 (câncer da próstata) e HCT-116 (cancêr do cólon). A partir dos dados obtidos por difração de raio X de monocristal, foram avaliados parâmetros geométricos, interações intermoleculares e arranjo supramolecular. Também foi utilizada a metodologia da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) para a avaliação energética das interações envolvidas no empacotamento cristalino da neolignana. Os parâmetros geométricos calculados pelo programa Mercury evidenciam o caráter planar da neolignana e os desvios de planaridade dos polimorfos da sulfonamida chalcona. Os compostos cristalinos são estabilizados por interações do tipo C—H \cdots O, $\pi\cdots\pi$ e C—H \cdots π , empacotando-se na forma de camadas. Como metodologia adicional de estudo de interações intermoleculares, as superfícies de Hirshfeld avaliaram quantitativamente e qualitativamente as interações hidrofóbicas dos compostos estudados e a QTAIM revelou baixas energias referentes às interações C—H \cdots O da neolignana. A análise da estrutura obtida por Cristalografia de Raios-X de pó sugeriu uma possível susceptibilidade polimórfica para a neolignana analisada. Além disso, a esse mesmo composto também foi analisado por cálculos teóricos através da Teoria do Funcional da Densidade (DFT). A alta estabilidade química foi explicada pelo alto valor da diferença entre o orbital molecular ocupado de maior energia e o orbital molecular desocupado de menor energia, bem como os sítios de interações intermoleculares foram explicados pelo mapa de potencial eletrostático.

Palavras-chave: *neolignana, sulfonamida chalcona, análise estrutural.*

ABSTRACT

The study of synthetic biological compounds has taken place in the scientific community. As an example, a large number of pharmacological activities such as anti-leishmanial, antioxidant and antitumor have been discovered for neolignan analogues, while chalcone sulfonamides are known for their anticancer activities, among others. In this sense, the objective of this work was the detailed analysis of a ketone neolignane analogue, with a proven ability to reduce cytotoxic and genotoxic effects of cyclophosphamide and two polymorphs of a sulfonamide chalcone hybrid with biological activity against three tumor cell lines: SF-295 (Central nervous system), PC-3 (prostate cancer) and HCT-116 (cancers of the colon). From the data obtained by X-ray diffraction of monocrystal, geometric parameters, intermolecular interactions and supramolecular arrangement were evaluated. The methodology of the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) was also used for the energetic evaluation of the interactions involved in the neolignan crystalline packaging. The geometric parameters calculated by the Mercury program show the planar character of the neolignan and the planarity deviations of the polymorphs of the sulfonamide chalcone. The crystalline compounds are stabilized by C-H \cdots O, $\pi\cdots\pi$ and C-H $\cdots\pi$ interactions, being packaged in the form of layers. As an additional methodology for studying intermolecular interactions, Hirshfeld surfaces quantitatively and qualitatively assessed the hydrophobic interactions of the compounds studied and QTAIM revealed low energies regarding the C-H \cdots O interactions of neolignan. Analysis of the structure obtained by powder X-ray crystallography suggested a possible polymorphic susceptibility for the neolignan analyzed. In addition, this same compound was also analyzed by theoretical calculations through of Density Functional Theory (DFT). The high chemical stability was explained by the high value of the difference between the highest occupied molecular orbital and lower unoccupied molecular orbital, as well as the sites of intermolecular interactions were explained by the potential electrostatic potential map.

Keywords: *neolignane, sulfonamide chalcone, structural analysis.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-1:** Representação de alguns tipos de lignóides, onde (a) representa o grupo fenilpropânico, (b) esqueleto base para as lignanas, (c) um exemplo de neolignana e (d) um exemplo de onineolignana..... 22
- Figura 1-2:** Forma estrutural de neolignanas cetônicas (β -cetoéteres)..... 23
- Figura 1-3:** Esquema da Reação de Condensação de Claisen-Schmidt 24
- Figura 1-4:** Forma estrutural do híbrido de chalcona sulfonamida com promissor potencial anticâncer..... 25
- Figura 2-1:** Representação de uma cela unitária em (a) mostrando os eixos cristalográficos a, b e c, os ângulos interaxiais α , β e γ e as faces A, B e C. Em (b) é mostrada uma base formada por pontos e, por fim, em (c) é mostrada a rede cristalina da base (b)..... 28
- Figura 2-2:** Representação das 14 redes de Bravais. Adaptado de Cullity (2014)..... 32
- Figura 2-3:** Representação dos eixos de rotação próprios de ordem 2, com $\theta = 180^\circ$ (a), ordem 3, com $\theta = 120^\circ$ (b), ordem 4, com $\theta = 90^\circ$ (c) e de ordem 6, com $\theta = 60^\circ$ (d)..... 34
- Figura 2-4:** Representação do centro de inversão do análogo de neolignana analisado. d e d' são as distâncias de um ponto até o centro de simetria molecular. Note a igualdade entre d e d' 35
- Figura 2-5:** Representação das operações de simetria eixo helicoidal 2_1 (eixo parafuso) (a) e plano com deslizamento (b). Em ambas as imagens, t representa a direção da translação. Em (b), o deslizamento t é feito na direção do eixo cristalográfico c..... 38
- Figura 2-6:** Espalhamentos combinados de dois centros espalhados a_1 e a_2 , situados em C e B; s_0 e s são os vetores unitários dos raios incidentes e espalhados, respectivamente e r é a distância entre os espalhadores. 41
- Figura 2-7:** Representação esquemática (fora de escala) da lei de Bragg. S é o vetor espalhamento do espalhador a_1 . A diferença de caminho ótico entre os planos 1 e 2 é BC + CD e está representada na cor vermelha. Os raios X incidentes formam um ângulo θ com o plano difrator. Verifica-se a condição de difração quando a diferença de caminho ótico é igual a um múltiplo inteiro do comprimento de onda. 42
- Figura 2-8:** Representação bidimensional das restrições de Laue para a direção a. As linhas tracejadas indicam a família de planos do espaço recíproco distantes $1/a$,

com níveis h_0, h_1, h_2, h_3 e h_4 . As direções do vetor S satisfazem as condições de Laue (a). (b) representação tridimensional das condições de Laue para a direção a. 43

Figura 2-9: Representação do fator de estrutura resultante da soma das ondas espalhadas f_1, f_2, f_3 e f_4 . O eixo das ordenadas representa o seno, enquanto que o eixo das abscissas representa o coseno. 45

Figura 2-10: Esquemática da associação de blocos de construção (unidades moleculares) de várias formas a fim de obtenção de suas respectivas estruturas supramoleculares, através de processos espontâneos. 49

Figura 2-11: Representação dos quatro empacotamentos básicos de cristais aromáticos: (a) naftaleno, empacotado na forma puramente herringbone, (b) coroneno com empacotamento do tipo γ (c) tribenzopireno, uma estrutura β e (d) pireno, mostrando o empacotamento do tipo sandwich-herringbone. As imagens foram geradas com os eixos c, a, b e a normais à página, respectivamente. 51

Figura 2-12: Representação de comprimentos (D, d) e ângulos (θ, φ) em uma ligação de hidrogênio fraca do tipo $C-H \cdots O$. Os átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio são representados pelas cores cinza, branca e vermelha, respectivamente. 54

Figura 2-13: Distribuição estatística da distância $H \cdots O$ em função da natureza do doador encontrado estruturas com interação do tipo $C-H \cdots O$ 55

Figura 2-14: Conformações do grupo carboxil em função da dupla ligação $C=C$. Em (a) é mostrado o arranjo planar e em (b) o arranjo não-planar; dímero formado no empacotamento cristalino do 2-acetoamidoacrilato (c), exemplificando a interação $C-H \cdots O$ 56

Figura 2-15: Representação do benzeno (a) e seu mapa de potencial eletrostático (b), mostrando a natureza da deslocalização eletrônica ali presente. Cores frias indicam os polos positivos da molécula enquanto que as cores quentes indicam os polos negativos. 58

Figura 2-16: Empacotamento cristalino do pireno estabilizado por interações $C-H \cdots \pi$ e $\pi \cdots \pi$ (a). São mostradas, também, representações fora de escala dos mapas de potencial eletrostático de moléculas de pireno a fim de mostrar a interação entre as cargas positivas δ^+ e negativas δ^- das interações $\pi \cdots \pi$ (b) e $C-H \cdots \pi$ (c). Os mapas foram calculados no nível de teoria semi-empírico pm6... 60

Figura 2-17: Possíveis mapeamentos obtidos da superfície de Hirshfeld pelo programa Crystal Explorer (MCKINNON et al., 2012). São mostradas as superfícies de Hirshfeld d_i, d_e , normalizada, curvada, de forma indexada e o fingerprint do análogo de neolignana analisado. Cores quentes indicam contatos mais intensos enquanto que cores frias indicam contatos menos intensos. 63

- Figura 2-18:** Propriedades eletrônicas do hidrocarboneto eteno: (a) Mapa de contorno bidimensional para a densidade eletrônica; (b) Linhas de gradiente de densidade eletrônica; As imagens foram geradas pelo programa Multiwfn (LU; CHEN, 2012a)..... 66
- Figura 2-19:** Representação esquemática do ponto crítico de ligação (BCP) entre dois Atratores Nucleares A e B e a orientação tridimensional (x,y,z) das elipçididades λ_1 , λ_2 e λ_3 68
- Figura 3-1:** Representação esquemática do método de evaporação lenta 69
- Figura 4-1:** Representação do tipo Ortep de NPH-PE mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%. 75
- Figura 4-2:** Ângulo formado pelos planos dos anéis aromáticos de NPH-PE... 78
- Figura 4-3:** Histograma da análise do Mogul para o comprimento de ligação C8=O1 80
- Figura 4-4:** Representação das ligações de hidrogênio não-clássicas formando uma camada bidimensional de moléculas de NPH-PE..... 82
- Figura 4-5:** O empacotamento cristalino do tipo sandwich-herringbone do composto NPH-PE, estabilizado por interações envolvendo C10-H10...O4; C6-H6...O4; C6-H6...O3 [código de simetria: -x+1,+y-1/2,-z-1/2]; C13-H13...O1 [código de simetria: -x,-y+1,-z]. Interações são representadas por linhas tracejadas. 83
- Figura 4-6:** Mapeamento de interações intermoleculares e hotspots para o arranjo cristalino de NPH-PE. As regiões doadoras e receptoras de ligações de hidrogênio e regiões hidrofóbicas estão representadas pelas cores azul, vermelha e verde, respectivamente. O primeiro mapeamento tem nível de contorno inicial de 2,0 e opacidade 0,2, o segundo mapeamento tem nível de contorno inicial de 4,0 com opacidade 0,5 e o terceiro mapeamento com nível de contorno inicial de 6,0 e opacidade 0,8 84
- Figura 4-7:** Superfície de Hirshfeld d_{norm} de NPH-PE para visualização dos contatos interatômicos. São mostradas as ligações de hidrogênio não-clássicas C13-H13...O1 (a), C10-H10...O4, C6-H6...O4 e C6-H6...O3 (b). Interações são representadas por linhas tracejadas..... 85
- Figura 4-8:** (a) Representação das interações π - π estabilizando o empacotamento cristalino de NPH-PE. Cg1 e Cg2 representam os centroides dos anéis aromáticos. (b) Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações π ... π 86
- Figura 4-9:** Fingerprints de NPH-PE. (a) total de interações, (b) H...H, (c) O...H, (d) C...H, (e) C...O, (f) C...C. O esboço do fingerprint completo é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície da Hirshfeld e de são os contatos externos mais próximos. 87

- Figura 4-10:** Sobreposição das estruturas encontradas nos experimentos de Difração de Raios-X de Monocristal (em preto) e Difração de Raios-X de Pó (em azul) 90
- Figura 4-11:** (a) CIF calculado e padrão de DRXP experimental de NPH-PE coletado com diferentes energias de excitação a temperatura ambiente e baixa temperatura (100K); (b) Padrão de DRXP experimental (símbolos) e teórico (linha vermelha) de NPH-PE com 7 keV e 100K (a linha cinza é a diferença entre ambos os padrões). 91
- Figura 4-12:** Representação da natureza das interações interatômicas em parte de uma camada composta por três unidades moleculares do composto NPH-PE. Os pontos de cor alaranjada representam os Pontos Críticos de Ligação (BCP – Bond Critical Point), enquanto que os pontos em amarelo representam os Pontos Críticos de Anel (RCP – Ring Critical Points) e as linhas marrons são as Linhas Interatômicas (IL – Interatomic Lines) ou Trajetórias de Ligação (BP – Bond Path)..... 93
- Figura 4-13:** Linhas de contorno da densidade eletrônica das interações intermoleculares C6-H6···O3, C6-H6···O4 (a), C16-H16···O4(b) e C13-H13···O1(c). Os elipsoides em branco indicam a localização dos BCP's 1, 4 e 6, enquanto que as linhas azuis representam os raios de van der Waals e as linhas marrons são as trajetórias de ligação. 95
- Figura 4-14:** Sobreposição dos modelos experimental, obtido por cristalografia de raios X (representado em preto) e teórico, calculado via DFT com nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d) (representado em amarelo) 96
- Figura 4-15:** Espectros de absorção molecular teórico (a), experimental (c) e sobreposição de ambos (c). Devido à superestimação dos valores teóricos em comparação aos experimentais, usou-se um fator de escala de 0,958..... 98
- Figura 4-16:** Distribuição dos orbitais HOMO e LUMO do composto NPH-PE calculado com nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d). O descritor de estabilidade química é $\text{Gap}=0,3814 \text{ eV}$ 100
- Figura 4-17:** Mapa de Potencial Eletrostático calculado com o nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d). O mapa de potencial eletrostático é caracterizado por regiões de alta densidade eletrônica, indicadas por cores quentes e regiões de baixa densidade eletrônica, indicadas por cores frias. O intervalo de densidade para o composto NPH-PE é $-4,506e^{-2} \text{ Eh} - 4,506e^{-2} \text{ Eh}$ 101
- Figura 4-18:** Representação ORTEP a 50% de probabilidade, mostrando o esquema de numeração do composto SFC-SV. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza 102
- Figura 4-19:** Representação dos ângulos interplanares dos aromáticos de SFC-SV 104

- Figura 4-20:** Histograma da análise do Mogul para o ângulo diedral C13-C14-N2-S1 107
- Figura 4-21:** Representação gráfica das interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino de SFC-SV. São notadas duas formas diméricas (a) e (b) e uma forma tetramérica (d)..... 109
- Figura 4-22:** Empacotamento cristalino do tipo sandwich-herringbone do composto SFC-SV. Note a função de coordenação do solvente cristalizado junto à molécula principal. 110
- Figura 4-23:** Superfícies de Hirshfeld d_{norm} de SFC-SV mostrando os contatos referentes aos dímeros formados. Interações são representadas por linhas tracejadas, enquanto as letras "d" e "r" são as regiões doadoras e receptoras, respectivamente..... 111
- Figura 4-24:** Arranjo cristalino de SFC-SV evidenciando as interações hidrofóbicas (a) seguido de suas representações nas superfícies de Hirshfeld de forma indexada (b), (c) e (d). A molécula no interior das superfícies é destacada pela cor azul clara, em (a)..... 113
- Figura 4-25:** Fingerprints de SFC-SV. Total de interações (a), H...H (b), O...H (c), Cl...H (d), C...C (e) e C...H (f). O esboço completo do fingerprint é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície e d_e são os contatos externos mais próximos..... 115
- Figura 4-26:** Distribuição do total de contatos em função do tipo de contato de SFC-SV 116
- Figura 4-27:** Representação ORTEP a 50% de probabilidade, mostrando o esquema de numeração do composto SFC. A molécula superior é a SFC- α e a interior é a SFC- β . Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza..... 118
- Figura 4-28:** Isosuperfície do residual de densidade eletrônica não localizada, isso é, $F_o - F_c$ de SFC. Superfície gerada através do programa SHELXLe (HU; SHELDRICK; DITTRICH, 2011)..... 119
- Figura 4-29:** Sobreposição das moléculas SFC- α e SFC- β (a) seguido da representação dos ângulos interplanares de SFC- β (b) e SFC- α (c)..... 121
- Figura 4-30:** Histograma da análise do Mogul para o ângulo diedral C2-C1-N1-O2 124
- Figura 4-31:** Representação gráfica das interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino de SFC. São notadas três formas pseudodiméricas (a), (b) e (c). As interações 14 e 18 são mostradas em (d)..... 126
- Figura 4-32:** Empacotamento cristalino do tipo sandwich-herringbone do composto SFC. Note a presença dos voids na região intermolecular vazia, ocupando 15% do volume da cela unitária..... 127

- Figura 4-33:** Superfícies de Hirshfeld do composto SFC antes do SQUEEZE. São representadas apenas as superfícies da molécula SFC- α , uma vez que os contatos originados nas superfícies de SFC- β são complementares e apresentam características semelhantes às aqui representadas. Interações são marcadas como linhas pontilhadas na cor azul..... 128
- Figura 4-34:** Arranjo cristalino de SFC evidenciando as interações hidrofóbicas (a) seguido de suas representações nas superfícies de Hirshfeld de forma indexada d SFC- α (b) e (c) e SFC- β (d) e (e). A molécula no interior das superfícies (b) e (c) é destacada em azul claro, enquanto a molécula no interior das superfícies (d) e (e) é destacada na cor rosa. 130
- Figura 4-35:** Fingerprints de SFC antes do SQUEEZE, mostrando SFC- α à direita e SFC- β à esquerda. São mostrados o total de interações (a), H \cdots H (b), O \cdots H (c), Cl \cdots C (d), C \cdots C (e) e C \cdots H (f). O esboço completo do fingerprint é mostrado em cinza. di é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície e de são os contatos externos mais próximos..... 132
- Figura 4-36:** Contribuição de cada tipo de contato para SFC-SV, SFC- α e SFC- β 133

LISTA DE TABELAS

Tabela 2-1: Configurações espaciais dos sete sistemas cristalinos	30
Tabela 2-2: Os 32 grupos pontuais (com ênfase nos 11 grupos de Laue)	36
Tabela 3-1: Algumas propriedades de ligações de hidrogênio muito forte, forte e fraca	54
Tabela 5-1: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de NPH-PE	76
Tabela 5-2: Comprimentos e ângulos de ligação para NPH-PE	77
Tabela 5-3: Ângulos diedrais de NPH-PE.....	78
Tabela 5-4: Análise Mogul para os comprimentos de ligação de NPH-PE.....	79
Tabela 5-5: Ligações de Hidrogênio não-clássicas de NPH-PE	81
Tabela 5-6: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de Rietveld de NPH-PE	89
Tabela 5-7: Energia e Laplacianos da densidade eletrônica das interações intermoleculares do composto NPH-PE	94
Tabela 5-8: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de SFC-SV	103
Tabela 5-9: Principais ângulos diedrais de SFC-SV.....	105
Tabela 5-10: Ângulos e comprimentos das ligações presentes em SFC-SV ...	105
Tabela 5-11: Interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento de SFC-SV	108
Tabela 5-12: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de SFC	120
Tabela 5-13: Principais ângulos diedrais de SFC	122
Tabela 5-14: Ângulos e comprimentos das ligações presentes em SFC	123
Tabela 5-15: Interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento de SFC	125

LISTA DE ABREVIÇÕES

BCP	<i>Bond Critical Point</i>
BP	<i>Bond Path</i>
CCD	<i>Charged Coupled Device</i>
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
Cg	Centro geométrico
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de Raios-X
DRXP	Difração de Raios-X de Pó
FT-IR	<i>Fourier Transform – Infrared</i>
Goof	<i>Goodnes of fit</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IF Goiano	Instituto Federal Goiano
IL	<i>Interatomic Lines</i>
IQ	Instituto de Química
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
LNLS	Laboratório Nacional de Luz Síncrotron
LUMO	<i>Lowest Occupied Molecular Orbital</i>
MEP	<i>Map Eletrostatic Potential</i>
NA	<i>Nuclear Attractor</i>
NPH-PE	Análogo de neolignana C ₁₄ H ₁₁ NO ₄
PED	<i>Potential Energy Distribution</i>
QTAIM	<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i>
RCP	<i>Ring Critical Points</i>
RMS	<i>Root-Mean-Square</i>
RMSD	<i>Root-Mean-Square-desviaton</i>
SFC	Polimorfo II da sulfonamida chalcona C ₂₄ H ₂₀ CL ₂ N ₂ O ₆ S
SFC-SV	Polimorfo I da sulfonamida chalcona C ₂₄ H ₂₀ CL ₂ N ₂ O ₆ S
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
XRD1	<i>Beamline X Ray Diffraction 1</i>

SUMÁRIO

RESUMO	iii
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE ABREVIACOES	xiv
CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	19
1.1 NEOLIGNANAS	20
1.2 SULFONAMIDAS-CHALCONAS	23
CAPÍTULO 2. TÓPICOS DO ESTADO SÓLIDO CRISTALINO	27
2.1 SIMETRIA CRISTALINA	27
2.1.1 Cella unitária e redes de Bravais	28
2.1.2 Simetria pontual e espacial.....	33
2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X	39
2.2.1 A lei de Bragg.....	42
2.3 DENSIDADE ELETRÔNICA	44
2.4 EMPACOTAMENTO CRISTALINO	48
2.5 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES	52
2.5.1 Ligações de Hidrogênio	52
2.5.2 Interações e contatos	57
2.6 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD	61
2.7 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS	64
CAPÍTULO 3. METODOLOGIA CRISTALOGRAFICA.....	69
3.1 CRISTALIZAÇÃO.....	69
3.2 COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS	70
3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO DA ESTRUTURA.....	70
3.4 ANÁLISE, VALIDAÇÃO E DEPÓSITO.....	72

3.5	DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE PÓ	73
3.6	MÉTODOS EM CÁLCULOS TEÓRICOS.....	74
CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO		75
4.1	ANÁLOGO DE NEOLIGNANA C ₁₄ H ₁₁ NO ₄	75
4.1.1	Parâmetros Geométricos	75
4.1.2	Interações Intermoleculares e Empacotamento.....	80
4.1.3	Análise das Superfícies de Hirshfeld.....	84
4.1.4	Difração de Raios X de Pó	89
4.1.5	Teoria Quântica de Átomos em Moléculas.....	92
4.1.6	Modelo Experimental <i>versus</i> Modelo Teórico.....	96
4.1.7	Infravermelho Experimental e Teórico.....	97
4.1.8	Orbitais Moleculares de Fronteira	99
4.1.9	Mapa de Potencial Eletrostático	100
4.2	FORMA CRISTALINA I DA SULFONAMIDA CHALCONA C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₆ S.....	102
4.2.1	Parâmetros Geométricos	102
4.2.2	Interações Intermoleculares e Empacotamento.....	107
4.2.3	Análise das Superfícies de Hirshfeld.....	111
4.3	FORMA CRISTALINA II DA SULFONAMIDA CHALCONA C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₆ S.....	117
4.3.1	Parâmetros Geométricos	117
4.3.2	Interações Intermoleculares e Empacotamento.....	125
4.3.3	Análise das Superfícies de Hirshfeld.....	128
CAPÍTULO 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS		135
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		137

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

O conhecimento estrutural de substâncias constitui importante papel no trabalho científico uma vez que tal elucidação permite a compreensão de propriedades químicas, físicas e biológicas dos compostos. Diversas técnicas são usadas para esse objetivo, porém, visto a necessidade de conhecimento do arranjo tridimensional dos átomos, Almeida et al. (2014) citam a Difração de Raios X por Monocristais, Difração de Nêutrons, Ressonância Magnética Nuclear, Espalhamento de Raios X a Baixo Ângulo, Microscopia Eletrônica e Modelagem Teórica. Assim, a Difração de Raios X é a mais adequada, uma vez que possui alta resolução para descrição da densidade eletrônica através da obtenção indireta da correspondente imagem (KOVALCHUK, 2011).

Devido ao possível conhecimento das propriedades das substâncias, as análises cristalográficas são frequentes em campos de pesquisa como Ciência de Materiais (PAIVA; MORALES; DÍAZ, 2008), Química Orgânica (SADER; FERREIRA; DIAS, 2006), Química Ambiental (FUNGARO; IZIDORO; ALMEIDA, 2005) e Farmacologia (BIAVATTI et al., 2002). Além dos campos supracitados, a cristalografia se mostra imprescindível na determinação de fármacos obtidos por vias sintéticas e/ou produtos naturais, isto é, os campos da Farmacologia e Farmacognosia (CORTEZ-GALLARDO; MACEDO-CEJA; ARTEAGA-AUREOLES, 2004).

Mais especificamente na farmacologia, a análise estrutural tem importante papel na descrição de possíveis atividades farmacológicas. Por exemplo, na farmacodinâmica, um fármaco estruturalmente inespecífico depende única e exclusivamente das propriedades físico-químicas da molécula analisada, sendo sua complexação junto a macromoléculas ocorrida predominantemente através de interações de van der Waals, como os anticonvulsivantes. Por outro lado, o

reconhecimento molecular de um fármaco estruturalmente específico na biomacromolécula se dá em função do arranjo tridimensional dos grupamentos funcionais e suas propriedades moleculares, ilustrado pelo modelo ajuste-induzido (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Assim sendo, a realização desse trabalho tem sua justificativa pautada na importância do conhecimento estrutural de compostos sintéticos derivados de lignanas e chalconas, uma vez que o mesmo permite grande avanço nos estudos farmacêuticos o que, por sua vez, permite a relação estrutura/atividade em relação a tais compostos. O objetivo principal desse trabalho foi a caracterização estrutural de análogos de lignanas e chalconas, analisando parâmetros geométricos, interações intermoleculares e arranjo supramolecular, a fim de subsidiar estudos farmacológicos mais específicos das estruturas aqui apresentadas.

1.1 NEOLIGNANAS

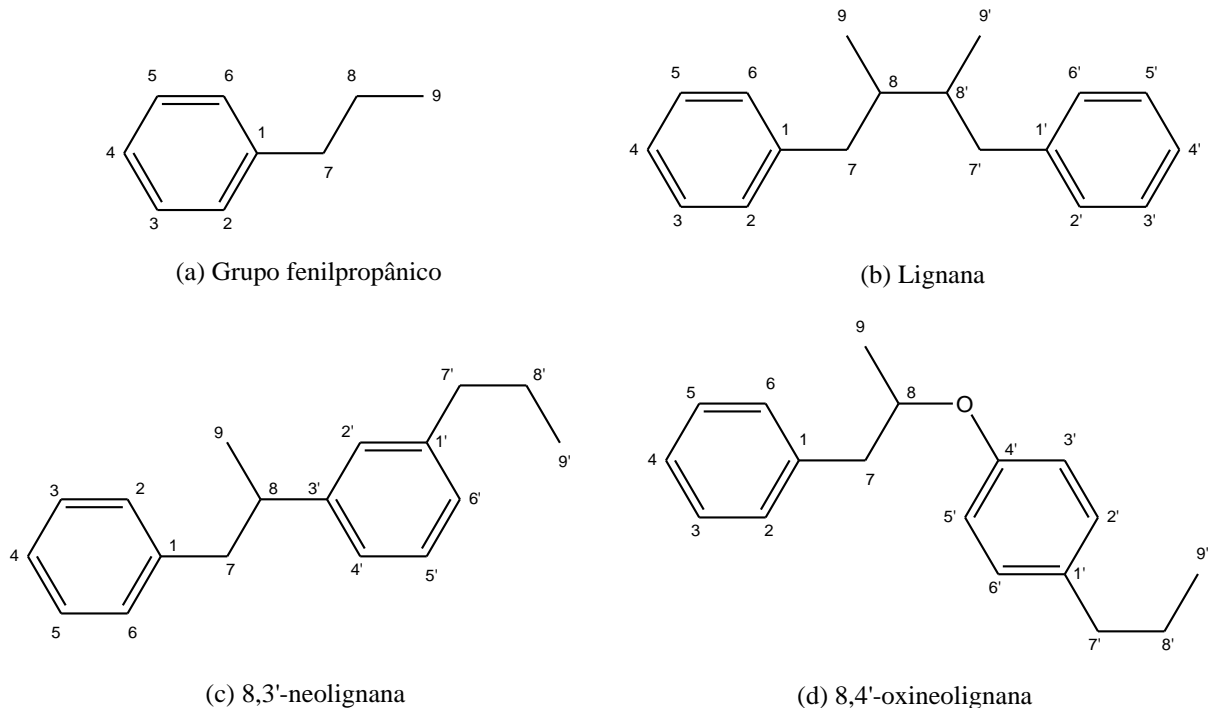
Genericamente, lignóide é a designação dada às pequenas moléculas cujo esqueleto é formado exclusivamente pelo acoplamento de dois grupos fenilpropânico (C_6-C_3)_n, com n restrito a poucas unidades (1, 2, 3 etc) (SIMÕES et al., 2007). Uma vez constatada a atividade aleloquímica nas plantas nas quais são atribuídas a ação farmacológica no homem, os arilpropanóides oligoméricos apresentam importantes aplicações terapêuticas (GOTTLIEB; YOSHIDA, 1984).

A ocorrência natural desses compostos está limitada à plantas vasculares que possuem os tecidos enriquecidos por macromoléculas denominadas ligninas. Assim como os lignóides, as ligninas são polímeros de unidades básicas C_6-C_3 , abrangendo, usualmente, muitas unidades fenilpropânicas. Além da semelhança química, destaca-se a função de agente promotor da rigidez nas células vegetais devido ao seu depósito nas paredes de tais células (FREUDENBERG; NEISH, 1968).

Grande parte dos lignóides está compreendida no grupo das lignanas, produtos obtidos da condensação oxidativa ou cruzada de alcoóis cinâmílicos entre si ou com ácidos cinâmílicos, e das neolignanas derivadas da condensação oxidativa de alilfenóis e propenilfenóis entre si (GOTTLEB; YOSHIDA, 1984). Inicialmente, o termo “lignana” introduzido por Haworth (1942) foi atribuído a produtos vegetais derivados de esqueletos carbônicos nos quais as unidades propenilbenzênicas (C_6-C_3) eram ligados pelos carbonos 8.8' ($\beta-\beta'$) porém, devido ao conhecimento de mais tipos de estruturas, tal atribuição tornara-se obsoleta e os lignóides passaram a ser subdivididos em mais grupos, como: (1) Lignanas; (2) Neolignanas; (3) Alolignanas; (4) Norlignanas; (5) Oligolignóides; e (6) Heterolignóides (SIMÕES et al., 2007).

Como já mencionado, devido à vasta diversidade estrutural de lignóides, os mesmos são subdivididos de acordo com o padrão estrutural assumido. Dentre todos os subgrupos, a maioria dos lignóides são classificados como lignanas ou neolignanas. Se os grupamentos fenilpropânicos são ligados através dos carbonos 8.8', o termo “lignana” é usado na classificação do composto. Se, porém, as unidades C_6-C_3 se ligam por quaisquer outros tipos de conectividade, o composto é dito da classe das neolignanas. Somado a isso, um composto pertence à classe das oxineolignanas quando um oxigênio está compreendido entre as duas unidades formadoras (MOSS, 2000). A Figura 1-1 mostra o grupo fenilpropânico seguido de exemplos de lignana, neolignana e oxineolignana

Figura 1-1: Representação de alguns tipos de lignóides, onde (a) representa o grupo fenilpropânico, (b) esqueleto base para as lignanas, (c) um exemplo de neolignana e (d) um exemplo de onineolignana

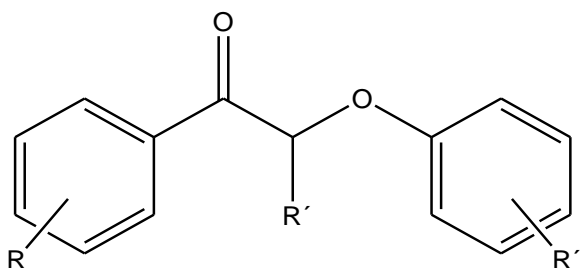


Diversos efeitos biológicos têm sido atribuídos à classe das neolignanas nos últimos anos, tais como antifúngicas (ZACCHINO et al., 1998, 2000), esquistossomóticas (ALVES et al., 1998, 2002), antiplasmodial (KRAFT et al., 2002), tripanocida (ABE et al., 2002; LUIZE et al., 2006; NOCITO et al., 2007), antibacteriana (LIMA; GOTTLIEB; MAGALHÃES, 1972), anti-PAF (SARTORELLI et al., 2001), antipsicótica (SON; LEE; HAN, 2005), antioxidante (KÓNYA, K; VARGA, ZS; ANTUS, 2001; LEE et al., 2004) e atividade biológica contra *Escherichia coli* (CAMARGO et al., 2003).

Em seu trabalho de revisão, Gottlieb e Yoshida (1984) classificam uma extensa gama de estruturas base das neolignanas. Essa elevada variedade estrutural é o que torna possível a coexistência de todos efeitos biológicos supracitados. Porém, tendo em vista uma das estruturas analisadas nesse trabalho,

o cerne dessa revisão serão as neolignanas derivadas da estrutura base mostrada na Figura 1-2, isto é, as neolignanas 8.O.4' cetônicas (β -cetoéteres).

Figura 1-2: Forma estrutural de neolignanas cetônicas (β -cetoéteres)



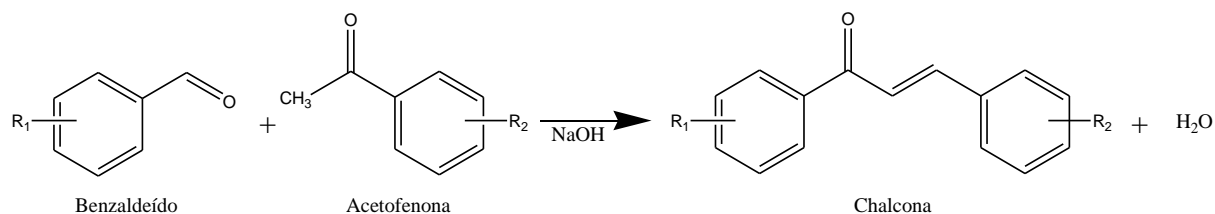
As neolignanas cetônicas são conhecidas por exibir atividades antifúngicas, antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais (CAO et al., 2015; HUANG et al., 2013; LEE et al., 2004; PINHEIRO et al., 2004). Somado a isso, um recente estudo mostrou a capacidade do análogo de neolignana estudado nesse trabalho de reduzir efeitos citotóxicos e genotóxicos de ciclofosfamida, além da sugestão de uma possível utilização da mesma como quimioprotetor e/ou agente terapêutico (HANUSCH et al., 2015).

1.2 SULFONAMIDAS-CHALCONAS

Dentre todos os compostos com atividade biológica, os produtos naturais têm demonstrado atividade anti-câncer promissora sendo o pilar da quimioterapia contra o câncer, dos quais os flavonóides permaneceram como candidatos primários (MAHAPATRA; BHARTI; ASATI, 2015). Os flavonóides são um grupo de substâncias naturais com estrutura fenólica variável de polifenóis heterogêneos estáveis ao calor encontrados em frutas, legumes, chá, vinho, entre outros (NI, L., MENG, Q. M., SIROSKI, 2012). Tais compostos estão subdivididos em classes, dentre as quais se destacam as chalconas e seus derivados. As chalconas, por sua vez, são cetonas α,β -insaturadas nas quais dois anéis aromáticos estão ligados a uma carbonila e uma porção olefínica,

respectivamente. Além da sua origem natural, as chalconas podem ser sintetizadas partindo-se de um benzaldeído e uma acetofenona em uma condensação aldólica na presença de um ácido ou uma base como catalisador, denominada “condensação de Claisen Schmidt”, como mostrado na Figura 1-3

Figura 1-3: Esquema da Reação de Condensação de Claisen-Schmidt



A química das chalconas exerce um fascínio entre a comunidade científica devido à sua química simples, facilidade de síntese, grande número de hidrogênios substituíveis para fins de síntese de variados derivados, com ampla gama de atividades biológicas promissoras tais como anti-câncer (NI, L., MENG, Q. M., SIROSKI, 2012), anti-diabéticos (KANTEVARI et al., 2011), anti-neoplásicos (MISHRA et al., 2001), anti-hipertensivos (ISRAF et al., 2007) e anti-retroviral (ISA et al., 2012).

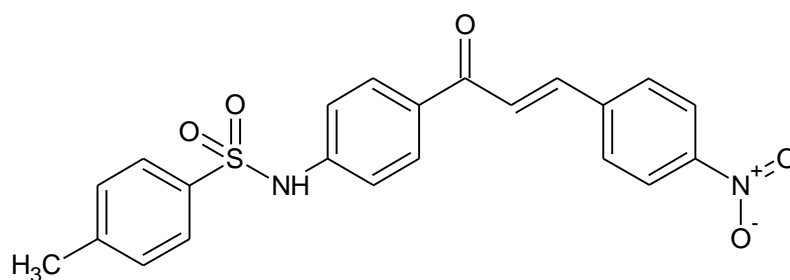
Em relação à atividade anticancerígena, o esqueleto da chalcona constitui uma das bases moleculares mais importantes para pesquisa de novas drogas poderosas e seletivas (MAHAPATRA; ASATI; BHARTI, 2015; MAHAPATRA; BHARTI; ASATI, 2015). Por exemplo, 3,4,5-trimetoxichalconas exibiram citotoxicidade em células de leucemia linfoblástica aguda através inibição da tubulina comparável à colchicina (MUJUMDAR; POULSEN, 2015). Recentemente, um derivado de chalcona com um grupo amino (benzenossulfonamida e chalcona) anexado a um dos seus dois anéis de fenilo tem mostrado atividade antiproliferativa contra várias linhagens de câncer, que são resistentes ao fator de necrose tumoral (TNF), ligante indutor de apoptose (TRAIL). Além disso, foi possível observar que este composto mata seletivamente

células tumorais através de apoptose precoce em vez de necrosar e danificar as células saudáveis (DREWS, 2000).

Em contrapartida, as sulfonamidas constituem uma classe importante de fármacos. Elas possuem vários tipos de atividades farmacológicas tais como: antibacterianos (GADAD, 2000; ZANI; VICINI, 1998), inibição da anidrase carbônica (BRZOZOWSKI et al., 2010; RENZI; SCOZZAFAVA; SUPURAN, 2000), diurético (MAREN, 1967), hipoglicêmico (DREWS, 2000; MAREN, 1976), antitireoidiano (LI et al., 1995), anti-inflamatório (SĄCZEWSKI et al., 2008) e antiglaucomatoso (MAREN, 1967, 1976). As sulfonamidas de arilo / heteroarilo também podem atuar como agentes antitumorais por meio da perturbação do ciclo celular na fase G1 e inibição da angiogênese (MURAT; SUPURAN, 2016; SĄCZEWSKI et al., 2008; SUPURAN; SCOZZAFAVA; CASINI, 2003). Além disso, numerosas sulfonamidas atuam como agentes antitumorais por inibição da anidrase carbônica (KIVELÄ, 2005; SUPURAN; SCOZZAFAVA, 2007; SUPURAN; SCOZZAFAVA; CASINI, 2003).

Quando as porções sulfonamida e chalcona são fundidas, seus perfis biológicos são conservados ou mesmo aumentados. Para conhecimento, uma série de derivados de chalcona sulfonamida foram sintetizados e testados in vitro contra o câncer do fígado humano (HEPG2) (GHORAB et al., 2015). O composto com 4-metilbenzenossulfonamida e p-nitrofenilo tem um forte perfil de mortandade HEPG2 (Figura 1-4)

Figura 1-4: Forma estrutural do híbrido de chalcona sulfonamida com promissor potencial anticâncer



Da mesma forma, este composto e outros três híbridos de chalcona sulfonamida agiram sinergicamente juntamente com uma única dose de radiação γ contra esta linhagem celular. Além disso, acredita-se que o sistema de cetona α , β -insaturada não substituído desempenha um papel farmacofórico anticanceroso nestes compostos (DREWS, 2000; GHORAB et al., 2015; K. SAHU et al., 2012). Portanto, esses híbridos são também candidatos a fármacos anticancerígenos devido ao seu promissor potencial farmacológico contra vários alvos biológicos.

Pautado na importância dos compostos supracitados, além do análogo de neoligana previamente descritos, um composto híbrido sulfonamida chalcona foi avaliado nesse trabalho. Foram avaliados as geometrias moleculares e os arranjos supramoleculares dos dois polimorfos encontrados após diferentes ambientes de cristalização. Mesmo que ainda não publicados, testes biológicos realizados na sulfonamida chalcona estudada nessa dissertação indicaram eficácia acima de 90% de citotoxicidade contra três linhas celulares tumorais: SF-295 (sistema nervoso central), PC-3 (câncer da próstata) e HCT-116 (cancêr do cólon).

CAPÍTULO 2. TÓPICOS DO ESTADO SÓLIDO CRISTALINO

2.1 SIMETRIA CRISTALINA

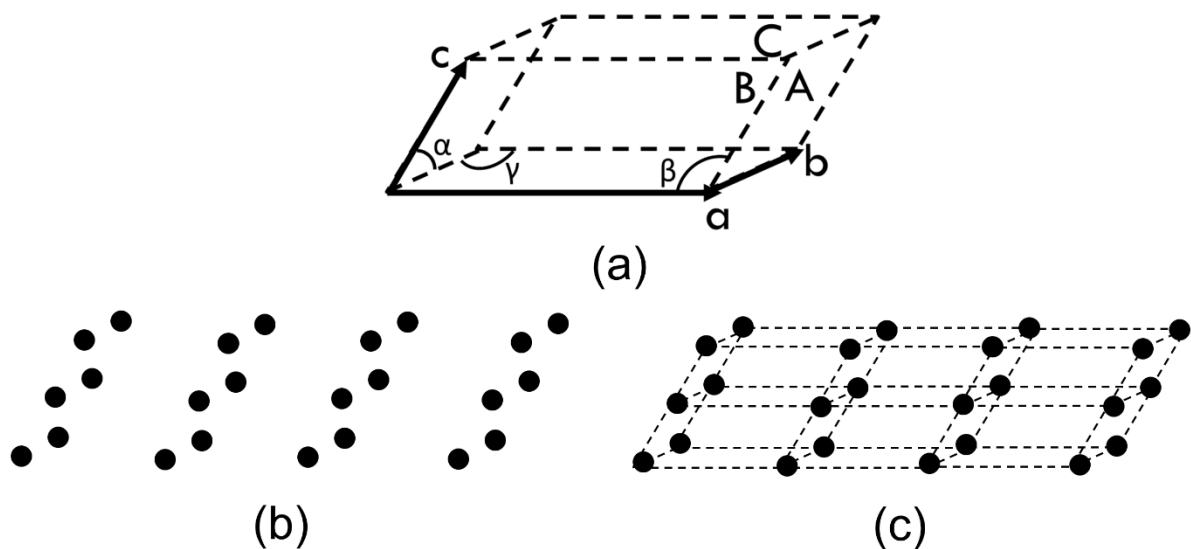
A cristalografia estuda a matéria em seu estado sólido ou condensado, estado no qual o movimento das moléculas é restrito devido às fortes interações intermoleculares ali presentes, resultando em uma estrutura rígida. As propriedades dos sólidos dependem do tipo de força existente entre os átomos/moléculas (SZWACKI; SZWACKA, 2010). Um cristal pode ser definido como um sólido composto de átomos dispostos segundo um padrão periódico em três dimensões. Como tal, cristais diferem de uma maneira fundamental de gases e líquidos, porque os arranjos atômicos no segundo grupo não possuem o requisito essencial de periodicidade. Nem todos os sólidos são cristalinos, no entanto; alguns são amorfos, como o vidro, e não têm qualquer arranjo interior regular de átomos (CULLITY, 2014).

Uma característica importante repetida no interior de cristais reais é a distribuição da densidade eletrônica, devido a isso os raios-X incidentes podem interagir com um elétron do cristal e gerar padrões de interferência de raios X. A simetria do padrão de interferência contém informações sobre a ordem interna do cristal (a "ordem interna tridimensional" por definição), enquanto que as intensidades dos feixes difratados contém informações estruturais sobre o objeto a ser repetido (o "sólido homogêneo" por definição). Por conseguinte, a fim de compreender a análise da estrutura de um cristal, um entendimento detalhado de simetria é importante. Dessa maneira, as próximas seções discorrerão com mais acerca da simetria em compostos cristalinos e, posteriormente, sobre a difração de raios X em tais compostos (HAMMOND, 2015).

2.1.1 Cella unitária e redes de Bravais

Em um cristal, a repetição de um objeto em uma orientação idêntica (ou seja, sem qualquer rotação) em intervalos regulares é caracterizada por três vetores não coplanares denominados eixos cristalográficos, representados por a , b e c . Esses vetores são escolhidos de modo que, tomados em sequência, formam um sistema axial que segue a regra da mão direita. Posições atômicas ao longo de cada uma dessas direções são geralmente medidas em termos de coordenadas fracionárias x , y e z variando de 0 a 1. Os ângulos formados entre os vetores axiais são designados por γ (entre a e b), β (entre a e c) e α (entre b e c). A unidade do padrão repetida regularmente por translação em uma substância cristalina é chamada de “cela unitária” daquele cristal, que pode também ser definida como a menor porção do cristal que ainda conserva as propriedades originais do mesmo. As seis dimensões da cela unitária, a , b , c , α , β e γ determinam sua forma e o seu tamanho. Por convenção, a cela unitária é escolhida de modo a exibir a maior simetria do cristal e terá ângulos interaxiais não muito distantes de 90° (JENSEN; STOUT, 1990). Uma representação de cela unitária é dada na Figura 2-1(a)

Figura 2-1: Representação de uma cela unitária em (a) mostrando os eixos cristalográficos a , b e c , os ângulos interaxiais α , β e γ e as faces A, B e C. Em (b) é mostrada uma base formada por pontos e, por fim, em (c) é mostrada a rede cristalina da base (b).



Ao descrever sistemas cristalinos muitas vezes é conveniente ignorar os átomos reais que compõem o cristal e o seu arranjo periódico no espaço e substituí-los por um conjunto de pontos imaginários que possuem uma relação fixa com os átomos do cristal no espaço, podendo ser considerados como um tipo de “esqueleto” sobre o qual o cristal real é constituído. Dessa maneira, a base de um cristal em particular (Figura 2-1(b)) é o conjunto de pontos infinitos que podem ser gerados a partir de um ponto inicial pela repetição infinita dos vetores da cela unitária do cristal. Frequentemente há erros conceituais como confundir o termo “base” com “estrutura” ou afirmar que a base apenas indica os vértices da cela unitária. O conjunto de pontos que caracteriza a base de um determinado cristal pode ser estabelecido sobre a estrutura desse cristal de modo que cada ponto tenha propriedades idênticas em cada cela unitária, independentemente de onde aquele ponto possa estar. Os átomos do cristal podem estar nos pontos, mas os pontos podem muito bem estar entre os átomos. A ideia principal aqui tratada é que cada ponto na cela unitária terá o mesmo ambiente atômico em cada cela unitária. A rede cristalina é a combinação das celas unitárias e a base, como representado na Figura 2-1(c).

Ao dividir o espaço em três conjuntos de planos podem ser obtidas celas unitárias das mais variadas formas, dependendo de como tais planos são arrançados. Por exemplo, se esses três planos forem igualmente espaçados e mutuamente perpendiculares, a cela unitária é cúbica. Nesse caso, os vetores a , b e c são iguais, bem como os ângulos formados entre eles, ou seja, $a = b = c$ e $\alpha = \beta = \gamma$ (CULLITY, 2014). Os sete sistemas cristalinos são obtidos pela comutação dos valores angulares e axiais, sendo listados na Tabela 2-1

Tabela 2-1: Configurações espaciais dos sete sistemas cristalinos

Sistema cristalino	Valores axiais	Valores angulares
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal (ou romboédrico)	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

Para a definição de cela unitária e parâmetros de rede da seção anterior foram usados exemplos de cela unitária primitiva, isso é, apenas um ponto por cela. Cada uma dessas celas primitivas definem um tipo de base. Porém, há ainda outros tipos de base que são baseadas em celas não primitivas, que são independentes em relação às primitivas.

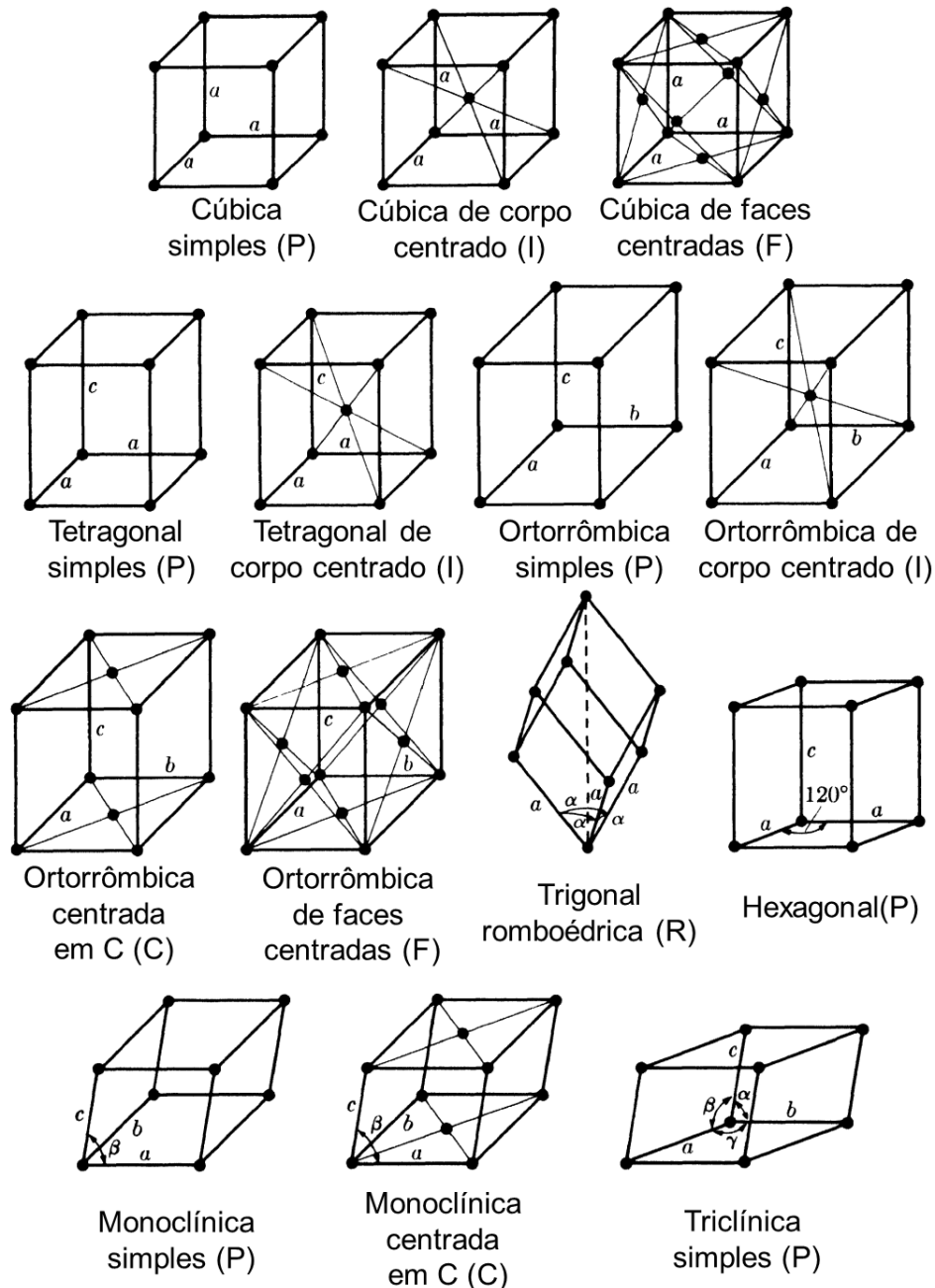
Outro tipo de cela unitária é percebido se, por exemplo, em uma cela cúbica houver pontos localizados no centro da cela, além dos vértices. Nesse caso, os novos arranjos de pontos na base alteram o tipo da cela unitária. Similarmente, um novo tipo de base é gerado em uma cela unitária cúbica na qual há pontos situados nos centros de cada face.

As quatorze redes de Bravais são representadas na Figura 2-2, sendo os símbolos P, F, I, etc., com os significados como seguem. A primeira distinção a ser feita é entre celas primitivas (representadas por P ou R) e celas não-primitivas (demais símbolos): celas primitivas têm somente um ponto a cada cela unitária, enquanto que as não-primitivas possuem dois ou mais pontos por cela unitária. Um ponto no interior de uma cela pertence àquela cela, enquanto que um ponto em uma determinada face é compartilhado por duas celas e, por fim, um ponto no vértice de uma cela é compartilhado por oito celas. Dessa maneira, o número de pontos por cela é definido por

$$N = N_i + \frac{N_f}{2} + \frac{N_c}{8} \quad (2.1)$$

onde N_i = número de pontos no interior, N_f = número de pontos nas faces e N_c = número de pontos nos vértices da cela unitária. Pela análise da Equação 2.1, torna-se claro que qualquer cela com pontos apenas nos vértices é, portanto, primitiva, enquanto uma que contém pontos adicionais no interior ou nas faces é não-primitiva. O símbolo F e I significam celas unitárias centrado nas faces e de corpo centrado, respectivamente, enquanto que os símbolos A, B e C significam centrados nas faces A, B ou C, respectivamente. O símbolo R é usado especialmente para o sistema romboédrico (ou triclinico) (CULLITY, 2014).

Figura 2-2: Representação das 14 redes de Bravais. Adaptado de Cullity(2014)



A ausência dos demais tipos de cela unitária na Figura 2-2 (por exemplo, monoclinica de faces ou corpo centrado) por ser explicado através da redução de simetria celular. Por exemplo, uma cela monoclinica centrada nas faces (F) pode ser reduzida a uma cela monoclinica centrada em C (GIACOVAZZO et al., 2011). Por não ser o foco do escopo desse trabalho, tais transformações não serão aqui abordadas.

2.1.2 Simetria pontual e espacial

A seção anterior descreveu a natureza cristalina em sua esfera externa, isto é, as características do padrão de periodicidade e escolha da cela unitária – a menor porção que se repete por translação em um composto cristalino. Porém, elevando tal discussão a um nível interno obtêm-se o padrão estrutural contido em uma única cela unitária. Nessa altura, faz-se necessário o entendimento de termos básicos na descrição da simetria pontual.

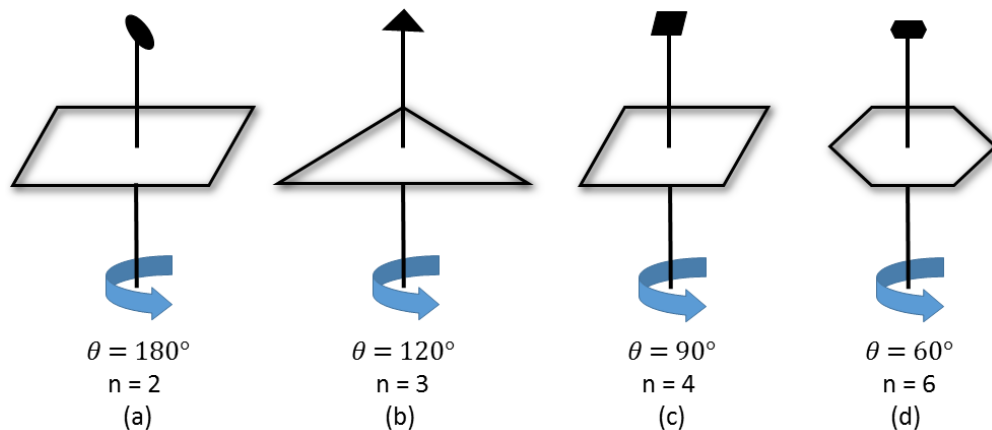
A *unidade assimétrica* é a menor parte de uma estrutura cristalina a partir da qual a estrutura completa pode ser derivada através da utilização de operações de simetria nos grupos espaciais (incluindo translações). A unidade assimétrica pode ser constituída por apenas uma molécula ou íon, parte de uma molécula, ou de várias moléculas que não estão relacionados por simetria cristalográfica. A unidade molecular é a unidade formadora da unidade assimétrica. Uma *operação de simetria* é a conversão de uma unidade em outra aparentemente idêntica à primeira, podendo ser em relação a um ponto, um eixo ou um plano de simetria. Assim, um objeto é simétrico quando uma operação de simetria aplicada nele produz um segundo objeto indistinguível do original. Os meios usados na operação de simetria, isso é, o ponto, eixo ou plano, são chamados de *elementos de simetria* (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994).

A simetria pontual é regida pela congruência dos objetos. Dois objetos são considerados congruentes quando pontos situados em ambos os objetos são correspondentes e distam igualmente um do outro. Consequentemente, os ângulos correspondentes serão iguais em valores absolutos. A congruência pode ser do tipo direta ou oposta em relação ao produto final. A congruência direta não inverte as propriedades do objeto ou, aplicado à química, não inverte a quiralidade da molécula. Dessa maneira, na congruência direta o objeto age como um corpo rígido. As principais operações de simetria de congruência direta presente nos grupos pontuais são a translação e rotação. Se a congruência é oposta, então

ambos os objetos envolvidos na operação de simetria são ditos enantiomorfos, uma vez que a quiralidade molecular é invertida após tal operação. As principais operações de simetria de congruência oposta presente nos grupos pontuais são a inversão, a reflexão e a rotoinversão (o produto de uma rotação seguida de uma inversão) (GIACOVAZZO et al., 2011).

A Figura 2-3(a) mostra um paralelogramo. Uma vez que o paralelogramo possui dois pares de lados congruentes, o mesmo permanece inalterado após rotações de 180° ou 360° . O ângulo mínimo de rotação para que a forma seja idêntica à original é igual a 180° , diferente da Figura 2-3(c), na qual o ângulo mínimo de rotação é igual a 90° . Eixos de simetria rotacional são representados por $360/\theta=n$, onde θ é o ângulo mínimo de rotação e n é conhecido como “ordem do eixo de rotação”. Por definição, um eixo de rotação de ordem n é uma linha na qual o corpo é transformado em si mesmo n vezes durante uma rotação de 360° .

Figura 2-3: Representação dos eixos de rotação próprios de ordem 2, com $\theta = 180^\circ$ (a), ordem 3, com $\theta = 120^\circ$ (b), ordem 4, com $\theta = 90^\circ$ (c) e de ordem 6, com $\theta = 60^\circ$ (d)

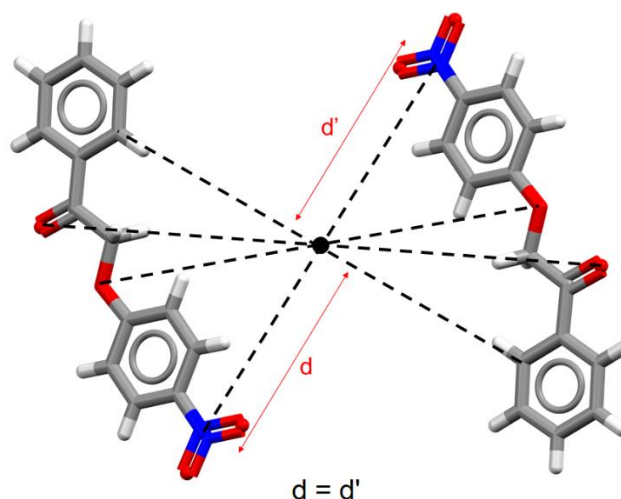


Os eixos de simetria rotacional de ordem 2, 3, 4 e 6 e os valores angulares são mostrados na Figura 2-3. A partir dos eixos representados, torna-se claro que qualquer corpo regular ou não apresenta intrinsecamente um eixo de rotação de ordem 1. Eixos de rotação de ordem 5 ou superior a 6 não são possíveis, uma vez que tais formas não são capazes de perfazer completamente um plano da cela

unitária. A inexistência desses eixos de rotação é definida pelo teorema da restrição cristalográfica (CHATTERJEE, 2008).

Outro tipo de operação de simetria é a reflexão através de um plano com espelho. Essa operação converte um objeto em sua imagem especular. A simetria de reflexão ocorre quando um plano pode ser construído tal que um objeto ou molécula de um lado do plano se relaciona ao outro como se tivesse sido resultado de uma reflexão por um espelho entre eles. Um espelho no plano paralelo ao plano yz e passando através da origem converterá um objeto em x, y, z em um objeto de coordenadas $-x, y, z$. Um plano especular é representado pela letra m e ocorre naturalmente em moléculas orgânicas. Somado a isso, há também a operação de simetria que envolve a inversão, uma transformação “de dentro para fora”. Um corpo tem um centro de inversão se os pontos correspondentes do corpo são localizados a distâncias iguais a partir do centro de uma linha traçada entre tais pontos. Um corpo que tem um centro de inversão terá sua configuração invertida se cada ponto no corpo é invertido, ou "refletido", no centro de inversão. (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994). A Figura 2-4 mostra o centro de inversão (ou centro de simetria) do análogo de neolignana desse trabalho

Figura 2-4: Representação do centro de inversão do análogo de neolignana analisado. d e d' são as distâncias de um ponto até o centro de simetria molecular. Note a igualdade entre d e d' .



A partir da combinação dos eixos de rotação próprios, impróprios (isto é, espelho e rotoinversões) e inversões são derivados os trinta e dois grupos pontuais (Tabela 2-2). Nesse ponto, é importante ressaltar que duas operações de simetria sempre irão gerar uma terceira operação de simetria. Por exemplo, se um mesmo objeto apresenta dois eixos de rotação próprio, um terceiro eixo de rotação impróprio será gerado. Entretanto, se um eixo de rotação próprio e um de rotação imprópria se interceptam, automaticamente será gerado um eixo de rotação impróprio. Finalmente, um eixo de rotação próprio será gerado a partir da interceptação de dois eixos de rotação impróprios (SZWACKI; SZWACKA, 2010).

Tabela 2-2: Os 32 grupos pontuais (com ênfase nos 11 grupos de Laue)

Sistema cristalino	Grupo pontual
Triclínico	1; $\bar{1}^*$
Monoclínico	2; m ; $2/m^*$
Ortorrômbico	222 ; $mm2$; mmm^*
Tetragonal	4; $\bar{4}$; $4/m^*$; 422 ; $4mm$; $\bar{4}2m$; $4/mmm^*$
Trigonal/Romboédrico	3; $\bar{3}^*$; 32 ; $3m$; $\bar{3}m^*$
Hexagonal	6; $\bar{6}$; $6/m^*$; 622 ; $6mm$; $\bar{6}m\bar{2}$; $6/mmm^*$
Cúbico	23; $m\bar{3}^*$; 432 ; $\bar{4}3m$; $m3m^*$

* Grupos de Laue

Nem todas as reflexões de Bragg, $I(hkl)$, são únicas em intensidade. Georges Friedel percebeu que a distribuição de intensidade em um padrão de difração é centrossimétrica, ou

$$I(hkl) = I(\bar{h}\bar{k}\bar{l}) \quad (2.2)$$

chamada Lei de Friedel. Como resultado, haverá reflexões de Bragg com diferentes (mas relacionados) índices que terão intensidades idênticas. A única exceção para a Lei de Friedel é encontrada se os átomos espalharem a radiação de forma anômala.

Qualquer simetria no empacotamento de objetos é relacionada (de maneira recíproca) a simetria do seu padrão de difração, e esse último pode ser usado para

determinar a simetria cristalina, a fim de obtenção do grupo espacial. A combinação dessa última informação com a lei de Friedel é de extrema importância, pois impõe um padrão de difração centrossimétrico à toda estrutura analisada, independente do cristal possuir ou não um centro de simetria. Conseqüentemente, o padrão de difração sempre pertencerá a um grupo pontual centrossimétrico, marcados com um asterisco na Tabela 2-2 e são conhecidos como grupos de Laue (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994).

Perfazendo todos os aspectos de simetria até agora vistos, tem-se que: (a) a métrica da cela unitária produz sete distintos sistemas cristalinos; (b) a topografia de vizinhança da cela unitária permite a existência de outros retículos cristalinos (senão o primitivo), o que causa a degenerescência dos sete sistemas cristalinos em quatorze sistemas cristalinos, denominados Redes de Bravais; e (c) a combinação das operações de simetria próprias (rotação e translação) e impróprias (reflexo, inversão e rotoinversão) resultam em um total de trinta e dois grupos pontuais, sendo os centrossimétricos denominados de grupos de Laue. Conseqüentemente, combinando as quatorze redes de Bravais com os trinta e dois grupos pontuais, há a ocorrência de setenta e três grupos espaciais simórficos.

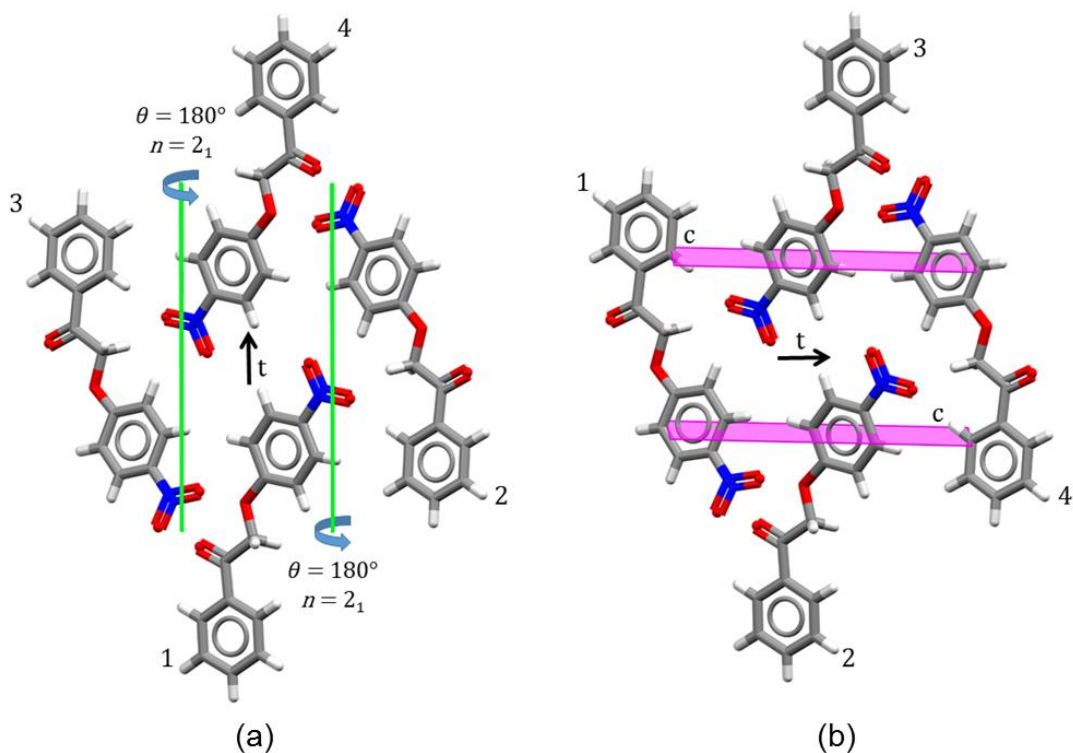
Como última esfera da simetria cristalina, os grupos espaciais devem conter todas as possibilidades para o arranjo tridimensional. Para isso são considerados outras duas operações de simetria (produto da combinação de rotação, translação e reflexão): (a) o produto de uma rotação seguida de uma translação (eixo parafuso); e (b) o produto de uma reflexão seguida de translação (plano com deslizamento).

Um eixo parafuso, n_r , envolve uma rotação de $360^\circ/n$ sobre um eixo combinado com uma translação paralela ao mesmo eixo por r/n da cela unitária naquela direção. Um eixo parafuso 2_1 que passa pela origem da cela unitária e é paralelo a b converte um objeto em x, y, z em um em $-x, \frac{1}{2}y, -z$. A identidade enantiomórfica do objeto é mantida após essa operação de simetria. Um plano

com deslizamento envolve uma reflexão em relação a um plano combinado com uma translação. Para um plano de deslizamento, denominado a , b ou c , o componente translacional é $\frac{a}{2}$, $\frac{b}{2}$ ou $\frac{c}{2}$, respectivamente. Para um plano com deslizamento c , se o plano do espelho é perpendicular a b e a translação é paralela a c , um objeto em x, y, z é convertido no seu enantiomorfo situado em $-x, -y, \frac{1}{2} + z$. Outros tipos de planos com deslizamentos incluem um deslizamento diagonal, denominado n , com translações $\frac{a}{2} + \frac{b}{2}$, ou $\frac{a}{2} + \frac{c}{2}$, ou $\frac{b}{2} + \frac{c}{2}$, e um deslizamento diagonal, denominado d , com translações $\frac{a}{4} + \frac{b}{4}$, ou $\frac{a}{4} + \frac{c}{4}$, ou $\frac{b}{4} + \frac{c}{4}$ (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994).

A Figura 2-5 mostra dois eixos parafuso de ordem 2_1 com componente translacional de magnitude $\frac{1}{2}$ e direção t (a) e dois planos de deslizamento c , ou seja, com translação na direção do eixo cristalográfico c (b) referentes ao análogo de neolignana desse trabalho

Figura 2-5: Representação das operações de simetria eixo helicoidal 2_1 (eixo parafuso) (a) e plano com deslizamento (b). Em ambas as imagens, t representa a direção da translação. Em (b), o deslizamento t é feito na direção do eixo cristalográfico c .



Após a aplicação desses produtos de operações de simetria, os setenta e três grupos espaciais iniciais se tornam, no total, duzentos e trinta grupos. Cada um desses grupos pode ser definido como o conjunto de transformações que levam à periodicidade tridimensional do arranjo cristalino. Conseqüentemente, um grupo espacial é o grupo de operações que convertem uma molécula ou unidade assimétrica em um padrão espacial. Os grupos espaciais podem ser identificados, embora por vezes com ambigüidade, a partir das ausências sistemáticas no padrão de difração. O volume A da Tabela Internacional de Cristalografia (*International Tables for Crystallography – Vol A*) (PAUFLER, 2004) sumariza todos os grupos espaciais aqui mencionados.

2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Há muito a análise estrutural é realizada partindo-se da interação da energia com a matéria. De uma forma sucinta e simplista, a energia contida em uma onda eletromagnética interage com a matéria e essa responde de acordo com a quantidade de energia recebida produzindo padrões para análise estrutural. Por exemplo, na espectroscopia de infravermelho a interação da luz com a matéria causa a absorção de energia o que, devido à energia contida na onda eletromagnética, resulta em uma deformação axial produzindo valores específicos para determinados fragmentos moleculares (ATKINS; JONES, 2010). Uma onda eletromagnética é um pulso energético que se propaga no vácuo transportando energia. Tais ondas são associadas a partículas materiais com energia dada pela Equação 2.3

$$E = hv = \frac{hc}{\lambda} \quad (2.3)$$

onde h é a constante de Planck, c é a velocidade da luz, que corresponde à velocidade de propagação de qualquer onda eletromagnética no vácuo e λ é o comprimento de onda (HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2013). A fim de

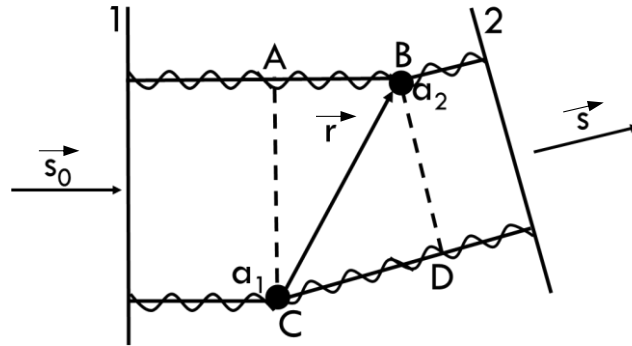
compreender não apenas a composição química, como também a distribuição tridimensional da matéria, faz-se necessária a abordagem de uma interação tal que seja compatível com o nível microscópico da matéria. Nesse sentido, os raios X são de extrema importância na cristalografia, uma vez que seu comprimento de onda é da mesma ordem que a distância interatômica ($\lambda \approx 1\text{\AA} = 10^{-10}\text{m}$), permitindo que ocorram os fenômenos de espalhamento e difração da radiação incidente.

Uma vez que os raios X formam uma radiação eletromagnética, um raio X tem um vetor campo elétrico com variação senoidal em relação ao tempo na direção perpendicular à direção de propagação. Esse campo exercerá uma força em uma partícula isolada e carregada, tal como um elétron. De acordo com a teoria clássica, os elétrons, agora oscilantes devido ao campo elétrico da radiação incidente, se tornam uma nova fonte espalhadora em todas as direções. A cristalografia se restringe ao espalhamento elástico, isso é, o comprimento de onda da radiação incidente tem a mesma magnitude do comprimento de onda da radiação espalhada. A amostra na qual a radiação incidente é espalhada é denominada *espaço direto*. Se a amostra é um cristal, o espaço direto será constituído pela rede cristalina e os eixos cristalográficos a, b e c. O padrão de difração existe em um espaço recíproco ao espaço direto. Dessa maneira, os feixes de Bragg difratados podem ser descritos como pontos do espaço recíproco, sendo constituídos pelos eixos a^* , b^* e c^* . Se a localização dos átomos no espaço direto é definida pelo vetor $\vec{r} = x\vec{a} + y\vec{b} + z\vec{c}$, no espaço recíproco, tal localização é dada pelo vetor espalhamento $\vec{S} = h\vec{a}^* + k\vec{b}^* + l\vec{c}^*$, onde h, k e l são os índices de Miller (CULLITY, 2014).

O processo de espalhamento a partir de dois centros é mostrado na Figura 2-6 como uma onda plana de um raio X incidente sendo espalhado por a_1 e a_2 e resultando em uma onda plana espalhada. Para isso, assumimos que os espalhadores são comparáveis em tamanho com o comprimento de onda do raio

X, a onda espalhada tem o mesmo comprimento de onda da onda incidente e que os feixes são espalhados uma única vez

Figura 2-6: Espalhamentos combinados de dois centros espalhados a_1 e a_2 , situados em C e B; s_0 e s são os vetores unitários dos raios incidentes e espalhados, respectivamente e r é a distância entre os espalhadores.



Na representação, s_0 e s são vetores normais às frentes de ondas incidente (1) e espalhada (2), com módulos de $|\vec{s}_0| = |\vec{s}| = 1/\lambda$, onde λ é o comprimento de onda do raio X. As ondas espalhadas por a_1 e a_2 são ditas em fase quando as cristas e vales de onda estão alinhados, resultando em uma amplitude máxima. Para isso, a diferença entre os caminhos dos dois feixes é a diferença das projeções escalares de r em s e s_0 e deve ser igual a um número inteiro de comprimento de onda

$$\frac{\vec{r} \cdot \vec{s} - \vec{r} \cdot \vec{s}_0}{\lambda} = \vec{r} \cdot \vec{S} \quad (2.4)$$

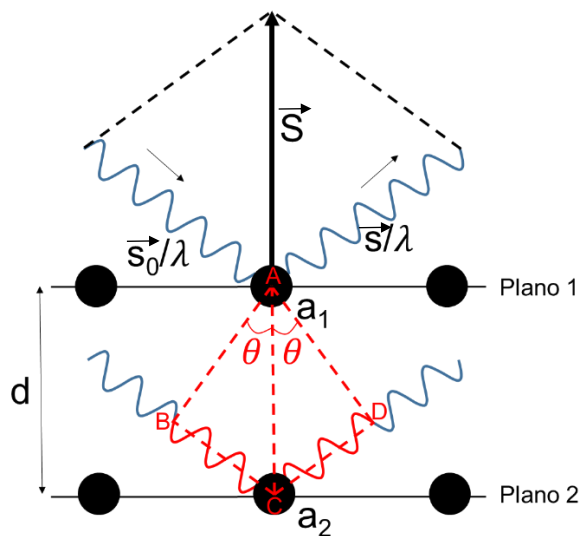
Onde $\vec{S} = (\vec{s} - \vec{s}_0)/\lambda$ é chamado de vetor espalhamento. Se $\vec{S} \cdot \vec{r}$ é a diferença de caminho para o espalhamento de a_1 e a_2 , então a diferença de fase correspondente é

$$\phi = 2\pi \vec{S} \cdot \vec{r} \quad (2.5)$$

2.2.1 A lei de Bragg

Em 1912, o fenômeno da difração foi abordado por W. L. Bragg a partir de planos de um retículo cristalino, como pode ser visto na Figura 2-7. Para isso, consideremos um feixe de raios X incidente em um par de planos paralelos (Plano 1 e Plano 2). Os raios incidentes formam um ângulo θ com os planos difratores. Como partículas carregadas, os elétrons oscilarão devido à radiação incidente e espalharão em todas as direções. Para especificamente a direção representada abaixo, onde os raios paralelos secundários emergem em um ângulo θ como se fosse refletido pelo plano, um feixe espalhado terá sua amplitude máxima, isso é, as ondas estarão em fase

Figura 2-7: Representação esquemática (fora de escala) da lei de Bragg. \vec{S} é o vetor espalhamento do espalhador a_1 . A diferença de caminho óptico entre os planos 1 e 2 é $BC + CD$ e está representada na cor vermelha. Os raios X incidentes formam um ângulo θ com o plano difrator. Verifica-se a condição de difração quando a diferença de caminho óptico é igual a um múltiplo inteiro do comprimento de onda.

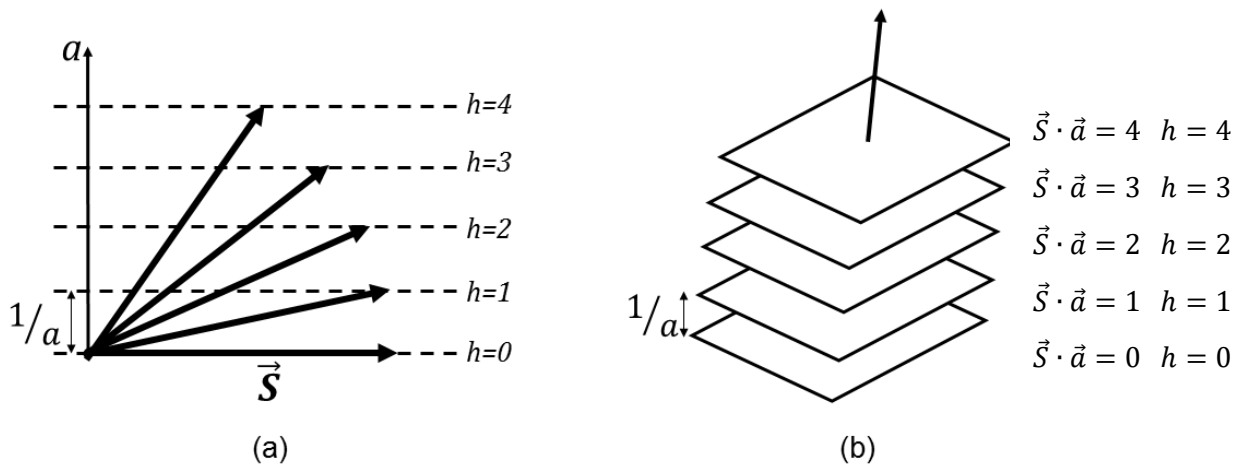


Completando os triângulos ABC e ACD da Figura 2.7, torna-se claro que a diferença de caminho óptico entre os planos é $\overline{BC} + \overline{CD} = 2\overline{BC} = 2\text{sen}\theta$. Para que os feixes continuem em fase, a diferença de caminho óptico deverá ser igual a um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ , dado por

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad (2.6)$$

Um cristal é composto não apenas por um plano de difração, mas por uma família de planos obtidos pela divisão dos eixos a , b e c . Nesse sentido, os índices de Miller hkl relacionam o espaço direto ao espaço recíproco, dividindo os eixos abc em porções iguais, distantes $1/a$, $1/b$ e $1/c$ onde cada espaçamento representa um nível do plano difrator. Em outras palavras, como a diferença de caminho ótico deve ser igual a um inteiro, o primeiro plano está localizado em $1/a$ ao passo que o plano seguinte mais próximo que satisfaça tal condição deverá cortar o eixo a no segundo espaçamento e terá índice h igual a 2, como representado na Figura 2-8

Figura 2-8: Representação bidimensional das restrições de Laue para a direção a . As linhas tracejadas indicam a família de planos do espaço recíproco distantes $1/a$, com níveis h_0 , h_1 , h_2 , h_3 e h_4 . As direções do vetor \vec{S} satisfazem as condições de Laue (a). (b) representação tridimensional das condições de Laue para a direção a .



As informações supracitadas e representadas na Figura 2-8 são consequência da explicação para o padrão de difração apresentado por Max von Laue, na qual ele indica que, para que um cristal apresente o máximo de difração, é necessário que sejam satisfeitas três equações simultaneamente

$$\begin{aligned}
 \vec{S} \cdot \vec{a} &= h \\
 \vec{S} \cdot \vec{b} &= k \\
 \vec{S} \cdot \vec{c} &= l
 \end{aligned}
 \tag{2.7}$$

Considerando tanto o espaço direto quanto a reciprocidade do mesmo, a distância interplanar da Figura 2-7 é representada por d_{hkl} e a Equação 2.6 torna-se

$$2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \tag{2.8}$$

onde n é um inteiro. A Equação 2.7 é conhecida como a lei de Bragg (NAPOLITANO; CAMARGO; MASCARENHAS, 2007).

2.3 DENSIDADE ELETRÔNICA

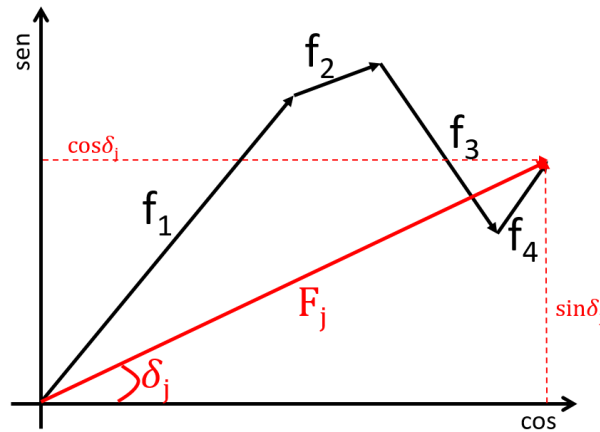
Cada feixe espalhado tem comprimento de onda λ e é representado em função de sua amplitude e fase. A amplitude é diretamente proporcional à densidade eletrônica, $\rho(r)$, e a fase é dada em função da direção do vetor espalhamento S (referente ao espaço recíproco) e do vetor posição r (referente ao espaço direto) do centro espalhador. A função espalhamento $F(S)$ depende do vetor espalhamento e da densidade eletrônica. Uma vez que $\rho(r)$ diz respeito a um único átomo, a função espalhamento fornece o fator de espalhamento atômico f (BUNACIU; UDRIȘTIOIU; ABOUL-ENEIN, 2015). O espalhamento da radiação decorrente de um átomo a_j distante r da origem da cela unitária é dado por

$$f_j = f_j \cdot e^{2\pi i \vec{r}_j \cdot \vec{S}} \tag{2.9}$$

sendo $f_1 = f_1$ = fator de espalhamento atômico de a_j , quando o centro espalhador está na origem. Representando cada onda espalhada por um vetor, o fator de estrutura F pode ser obtido pela resultante vetorial das ondas espalhadas

individualmente, sendo constituído por um módulo, fase e direção próprios, como na Figura 2-9

Figura 2-9: Representação do fator de estrutura resultante da soma das ondas espalhadas f_1 , f_2 , f_3 e f_4 . O eixo das ordenadas representa o seno, enquanto que o eixo das abscissas representa o coseno.



onde f_1 , f_2 , f_3 e f_4 são as ondas espalhadas individualmente e F_j é a resultante vetorial das ondas espalhadas, o fator de estrutura. Como visto na imagem acima, o fator de estrutura total de uma cela unitária com N átomos está decomposto em N ondas, cada uma com diferentes amplitudes e frequências. A tal decomposição dá-se o nome de Análise de Fourier (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994). O fator de estrutura está constituído por uma componente senoidal e uma componente cosenoidal, sendo seu módulo dado por

$$|\vec{F}| = (x^2 + y^2)^{1/2} = \left[\left(\sum_j f_j \cos \delta_j \right)^2 + \left(\sum_j f_j \sin \delta_j \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.10)$$

Considerando que os índices hkl indicam o local de corte dos eixos abc e que a diferença de caminho ótico diz respeito a sucessivas reflexões de planos sucessivos de uma mesma família (com intervalo de 2π), a diferença de fase em radianos entre a origem e um ponto localizado em x, y, z é

$$\delta = 2\pi(hx + ky + lz) = 2\pi(\vec{r} \cdot \vec{S}) \quad (2.11)$$

Substituindo a Equação 2.11 na Equação 2.10

$$|\vec{F}| = \left\{ \sum_j [f_j \cos 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)]^2 + \sum_j [f_j \sin 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)]^2 \right\}^{1/2} \quad (2.12)$$

Considerando, agora, a representação exponencial e complexa do fator de espalhamento de N átomos da cela unitária, o mesmo pode ser representado por

$$F(\vec{S}) = \sum_{j=1}^N f_j \cdot e^{2\pi i \vec{r}_j \cdot \vec{S}} = \sum_{j=1}^N f_j \cdot e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (2.13)$$

Finalmente, uma forma generalizada do fator de estrutura é dada em função da densidade eletrônica do cristal. Para isso, se aborda o espalhamento de todos os elementos infinitesimais da densidade eletrônica de uma cela unitária

$$F_{hkl} = \int_v \rho(x, y, z) \cdot e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} dv = \int_v \rho(\vec{r}) \cdot e^{2\pi i(\vec{r} \cdot \vec{S})} dv \quad (2.14)$$

Tão importante quanto o cálculo do fator de estrutura para uma dada distribuição eletrônica é o cálculo da distribuição eletrônica a partir de um dado conjunto de fatores de estrutura, ou seja, o inverso da análise de Fourier. Tal procedimento é feito através da série de Fourier (série de componentes cosenoidais e senoidais ajustados por uma constante C_h que integram uma função periódica desconhecida). A constante, por sua vez, relaciona-se ao fator de estrutura de modo a obter de uma expressão da densidade eletrônica em função do fator de espalhamento, como ilustrado na Equação 2.15

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)} = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(\vec{r} \cdot \vec{S})} \quad (2.15)$$

A expressão da densidade eletrônica mostrada na Equação 2.15 mostra similaridade com a expressão do fator de estrutura da Equação 2.14. Isso se dá pelo fato de que a primeira é uma expressão para a densidade eletrônica no espaço direto em termos de fator de estrutura no espaço recíproco, enquanto que a segunda representa o fator de estrutura em termos da densidade eletrônica. Em

outras palavras, o fator de estrutura é a transformada de Fourier da densidade eletrônica e a densidade eletrônica é a transformada de Fourier inversa do fator de estrutura, evidenciado pelo sinal negativo da exponencial (GIACOVAZZO et al., 2011). Uma expressão alternativa para a expressão de densidade eletrônica da Equação 2.15 pode ser obtida partindo da forma polar do fator de estrutura

$$F_{hkl} = |F_{hkl}|e^{i\alpha_{hkl}} = |F_{hkl}|e^{2\pi i\alpha'_{hkl}} \quad (2.16)$$

e substituindo a Equação 2.16 na Equação 2.15

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz-\alpha'_{hkl})} \quad (2.17)$$

onde α'_{hkl} é o ângulo de fase em radianos. A Equação 2.17 é vantajosa, uma vez que o ângulo de fase $2\pi\alpha'_{hkl}$ para cada coeficiente aparece explicitamente (JENSEN; STOUT, 1990).

A exposição do cristal aos raios X resulta em um conjunto de amplitude das ondas espalhadas $|F_{hkl}|$, mas o conjunto de fases correspondentes α'_{hkl} não podem ser definidos diretamente pelo experimento. O conhecimento das fases dos fatores de estrutura é de vital importância para calcular a síntese de Fourier da densidade eletrônica por meio da Equação 2.17. Assim sendo, a estrutura cristalina não pode ser determinada por experimentos diretos, uma vez que a formação da imagem correspondente não ocorre e, também não pode ser obtida diretamente por cálculos devido ao desconhecimento das fases relativas às ondas da radiação. A estrutura cristalina é determinada indiretamente partindo-se do padrão de difração, procedimento no qual as fases são perdidas. Logo, fica evidenciado o problema da fase, visto que a determinação da densidade eletrônica depende do conhecimento das fases perdidas durante o processo de medida (TAYLOR, 2003).

2.4 EMPACOTAMENTO CRISTALINO

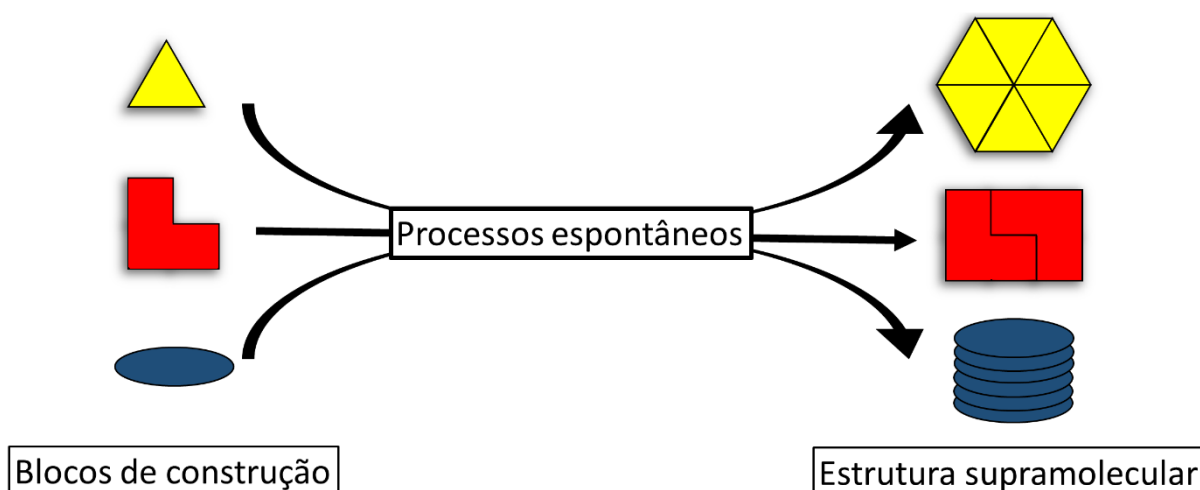
A cristalografia é um amplo campo de pesquisa que percorre desde os conceitos básicos de simetria até a completa avaliação estrutural de compostos cristalinos. Para isso, a cristalografia se pauta em conceitos das Físicas Clássica e Quântica, fundamentos matemáticos e, principalmente, da Química. A descrição cristalina vai além do conhecimento puramente molecular, estendendo-se ao arranjo espacial de um conjunto de moléculas. Nesse sentido, tem crescido a Química Supramolecular, que é o direcionamento do estudo estrutural para o arranjo molecular e as interações intermoleculares. Indo um pouco mais além, a Engenharia de Cristais tem sua base na Química Supramolecular e consiste na aplicação do entendimento de interações intermoleculares no contexto de empacotamento cristalino no desenvolvimento de novos sólidos com propriedades químicas e físicas pré-determinadas (DESIRAJU, 1995).

Os compostos supramoleculares são formados por interações não covalentes aditivas e cooperativas. Tais interações não covalentes envolvem tanto as forças repulsivas quanto as atrativas. Uma vez que a Química Supramolecular avalia parâmetros além da unidade molecular, as interações supramoleculares são de extrema importância, haja visto que elas compõem um conjunto de moléculas ou íons que exibem propriedades e funções específicas. As forças direcionais, por exemplo, têm sua importância pautada no controle geométrico e espacial que elas propiciam. Em contrapartida, as forças não direcionais são determinantes no que tange as distâncias relativas de parceiros de interação e, quando integrado às ligações covalentes, podem influenciar as orientações moleculares em um processo de montagem. O processo de montagem é dito espontâneo e pode envolver estruturas formadas através da associação das mesmas subunidades (montagem homomérica) ou subunidades diferentes (montagem heteromérica). As principais interações supramoleculares são as interações iônicas, de van der Waals, íon-dipolo, dipolo-dipolo, metais-metais (de camada fechada), ligações de

coordenação, ligações de hidrogênio, ligações de halogênios, $\pi \cdots \pi$ (também conhecidas como π -stacking), C-H $\cdots\pi$, cátion- π e ânion- π (VARSHNEY et al., 2012). Algumas dessas interações são melhores explicadas na seção 2.5.

O empacotamento pode ser obtido através da associação dos chamados blocos de montagem por meio das interações supracitadas. Os blocos de montagem usados pelos químicos são tipicamente as próprias moléculas constituintes do cristal. Nesse ponto, torna-se indispensável a caracterização de tais moléculas (ou blocos de montagem), pois sua forma, tamanho, grupos funcionais e propriedades físicas (solubilidade, pontos de fusão e ebulição, etc.) influenciarão no processo de montagem supramolecular. Em geral, o processo de automontagem é regido por todos os componentes que podem influenciar a formação do agregado. Eles incluem: (1) a estrutura molecular e propriedades físicas das unidades moleculares; (2) a força, direcionalidade e reversibilidade das interações ou ligações intra e intermoleculares; e (3) o solvente ou interface sólida do ambiente químico (GEER; SHIMIZU, 2012; HALLEY; WINKLER, 2008). De maneira simplista, a Figura 2-10 mostra o processo de conversão de blocos e construção em estrutura supramolecular a partir de diversas formas. Todos os processos são espontâneos.

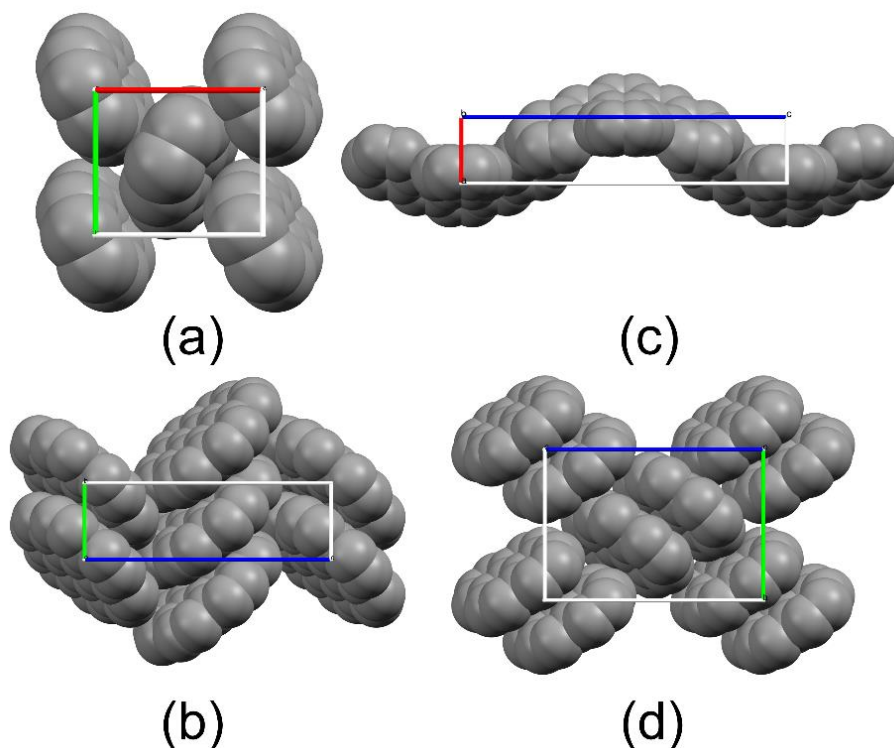
Figura 2-10: Esquematização da associação de blocos de construção (unidades moleculares) de várias formas a fim de obtenção de suas respectivas estruturas supramoleculares, através de processos espontâneos.



O fato de um cristal ser composto pela aglomeração de várias unidades moleculares remete à principal questão da Engenharia de Cristais: “dado a estrutura molecular de uma substância orgânica, qual é sua estrutura cristalina?”. O primeiro a correlacionar a estrutura molecular com a estrutura cristalina de determinada substância foi J. Robertson Monteath, avaliando-a em função do menor eixo cristalográfico. Em suma, ele percebeu que a estrutura molecular de hidrocarbonetos planares com anéis aromáticos tem o seu empacotamento definido por tal eixo, os dividindo em dois grandes grupos principais. Robertson observou que estruturas em forma de disco e com área grande (quando comparada à sua espessura) tendem a se acomodar em colunas e que a periodicidade ao longo desse mesmo eixo é de aproximadamente 4,7 Å. Em contrapartida, estruturas também planares, mas com área menor tendem a se empacotar de maneira inclinada e com periodicidade de cerca de 6,0 Å (DESIRAJU, 1997).

Posteriormente, em 1988, essa divisão foi expandida por Angelo Gavezzotti e Desiraju. Como as forças que conduzem a um empacotamento em forma de empilhamento ou em a arranjo com linhas paralelas curtas tendo cada coluna inclinada em relação à outra (como os ossos de um peixe, *herringbone*) eram frequentes em todos os tipos de cristais com anéis aromáticos, foi possível dividi-las em quatro grupos principais, como ilustrado na Figura 2:11

Figura 2-11: Representação dos quatro empacotamentos básicos de cristais aromáticos: (a) naftaleno, empacotado na forma puramente *herringbone*, (b) coroneno com empacotamento do tipo γ (c) tribenzopireno, uma estrutura β e (d) pireno, mostrando o empacotamento do tipo *sandwich-herringbone*. As imagens foram geradas com os eixos c, a, b e a normais à página, respectivamente.



A categoria (a) compreende estruturas puramente do tipo *herringbone*, como o naftaleno e antraceno. As moléculas constituintes do cristal estão relacionadas somente pela geometria T inclinada, sendo constituída completamente por interações do tipo C-H \cdots π e seu menor eixo cristalográfico está na faixa de 5,4 a 8,0 Å. O segundo grupo (b), inicialmente proposto por Robertson denominado do tipo empacotamento γ contém ambos empacotamentos *herringbone* e empilhamento, ou seja, interações do tipo C-H \cdots π e $\pi\cdots\pi$, sendo as $\pi\cdots\pi$, em maior parte, devido ao maior tamanho dessas estruturas, quando comparadas ao primeiro grupo. O menor eixo cristalográfico mede entre 4,6 e 5,4 Å. Estruturas que não se cristalizam de maneira planar, como o tribenzopireno (c) são caracterizadas por fortes interações $\pi\cdots\pi$ e tendem a se empacotar na forma de um copo, com seu menor eixo menor do que 4,2 Å. Esse tipo de

empacotamento é conhecido como empacotamento β . Por fim, o último grupo de empacotamento (d) é bastante semelhante ao empacotamento γ , sendo a única diferença a formação de dímeros, com um eixo cristalográfico maior do que 8,0 Å. Devido ao empacotamento lembrar a forma de um sanduíche, tais estruturas são denominadas *sandwich-herringbone* (DESIRAJU, 1989, 1997).

2.5 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

2.5.1 Ligações de Hidrogênio

O padrão de periodicidade tridimensional cristalino pode ser definido como o resultado da atuação unicamente molecular (parâmetros geométricos, como comprimentos e ângulos de ligação, planaridade estrutural e análise conformacional) somada à disposição espacial das moléculas constituintes do cristal. A primeira, exaustivamente estudada pelas frentes da Química, não carece de um aprofundamento teórico aqui. Porém, a segunda, por ser sustentada unicamente por interações intermoleculares, necessita de explicações mais detalhadas, uma vez que essas interações intermoleculares são frequentemente ligações de hidrogênio e ainda são objeto de discussões e controvérsias entre os especialistas na área.

Como já citado, o conceito de “ligação de hidrogênio” ainda não é consensual no meio científico, sendo necessário uma abordagem mais usada para tal conceituação. Ainda que o foco de análise das ligações de hidrogênio em compostos como o análogo de neolignana aqui estudado é a direcionalidade e força dessas interações, sua importância transcende os estudos supramoleculares de monocristais. Por exemplo, essas ligações são responsáveis por um pilar na biologia mecanicista por estarem em um intervalo de energia entre as interações de van der Waals e ligações covalentes, o que permite a associação e dissociação de maneira rápida em temperatura ambiente (DESIRAJU; STEINER, 2001).

A primeira concepção da ligação de hidrogênio tem sua origem há quase um século, a partir do estudo da direcionalidade na interação entre moléculas de água causada pela grande diferença de eletronegatividade das espécies atômicas. Tal aproximação resulta em uma distância intermolecular menor do que a soma do raio de van der Waals de ambas as espécies atômicas envolvidas e consequente sobreposição dos orbitais atômicos. Dessa maneira, o conceito envolvido na interação $O-H\cdots O$ foi estendido a análogos de interação $X-H\cdots A$, formado por grupos altamente polares $X^{\delta-}-H^{\delta+}$ de um lado e um átomo $A^{\delta-}$ do outro ($X = O, N$, halogênio; $A = O, N, S$, haleto). Tal conceito perdurou por várias décadas e, conseqüentemente, estagnou a pesquisa nessa área (STEINER, 2002).

Nas últimas décadas esse conceito foi abrangido por Pimentel e McClellan (1960) de modo que se tornou: uma ligação de hidrogênio existe se (1) há evidência de uma ligação e (2) há evidências de que essa ligação envolve um átomo de hidrogênio já ligado a um outro átomo. Nesse sentido, essa percepção mais atual elimina a importância da natureza das espécies atômicas X e A , possibilitando serem grupos como $C-H$, $P-H$, e $As-H$, entre outros. Além disso, transcendendo sua natureza eletrostática, têm sido estudadas recentemente ligações de hidrogênio na qual o próton não está claramente ligado covalentemente a X ou A e é disputado por ambos. Ligações de hidrogênio desse tipo são classificadas como “forte” ou “muito forte” e estão relacionadas a todo o sistema formado $X\cdots H\cdots A$ ou $X-H-A$ (EMSLEY, 1980; JEFFREY, 2003).

A definição dada por Pimentel e McClellan (1960) é de suma importância para o estudo de ligações de hidrogênio, uma vez que as generaliza e abrange várias possíveis classificações para as mesmas. Além das ligações do tipo “forte” e “muito forte” já descritas, podem ser encontradas ligações de força fraca, sendo classificadas em função das suas propriedades geométricas, energéticas, termodinâmicas e funcionais na natureza. A Tabela 2-3 mostra algumas características de cada tipo de ligação de hidrogênio, evidenciando a diversidade

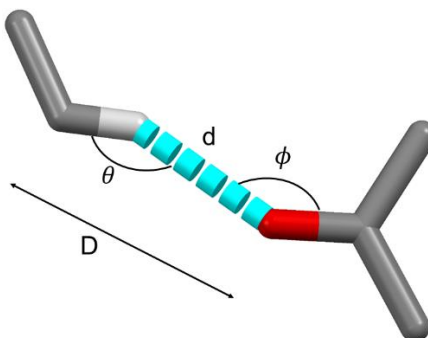
química na tomada de exemplos e confirmando a classificação em função de suas propriedades (DESIRAJU; STEINER, 2001).

Tabela 2-3: Algumas propriedades de ligações de hidrogênio muito forte, forte e fraca

Ligações de Hidrogênio	Muito Forte	Forte	Fraca
Exemplo	[F—H···F]	N—H···O=C	C—H···O
Energia da ligação (-kcal/mol)	15 – 40	4 – 15	< 4
Comprimento das ligações	H—A \approx X—H	H···A > X—H	H···A \gg X—H
Alongamento de X—H (Å)	0,05 - 0,2	0,01 - 0,05	< 0,01
Variação da distância X···H	2,2 - 2,5	2,5 - 3,2	3,0 - 4,0
Variação da distância H···A	1,2 - 1,5	1,5 - 2,2	2,0 - 3,0
Variação do ângulo X—H···A	175 – 180	130 - 180	90 – 180
Ligações menores que o raio de van der Waals	100%	~ 100%	30 - 80%
Efeito no empacotamento cristalino	Forte	Distintivo	Variável
Efeito eletrostático	Significante	Dominante	Moderado

Uma vez que o empacotamento cristalino do composto analisado é regido por ligações de hidrogênio do tipo C—H···O (mostrado na seção dos resultados), o escopo dessa revisão teórica, daqui para frente, serão as implicações de interações desse tipo, bem como os efeitos das mesmas nas propriedades físicas e químicas do composto. Para melhor explanação desses efeitos, consideremos a convenção usual para a representação de comprimentos (D, d) e ângulos (θ , ϕ), visto na Figura 2-12

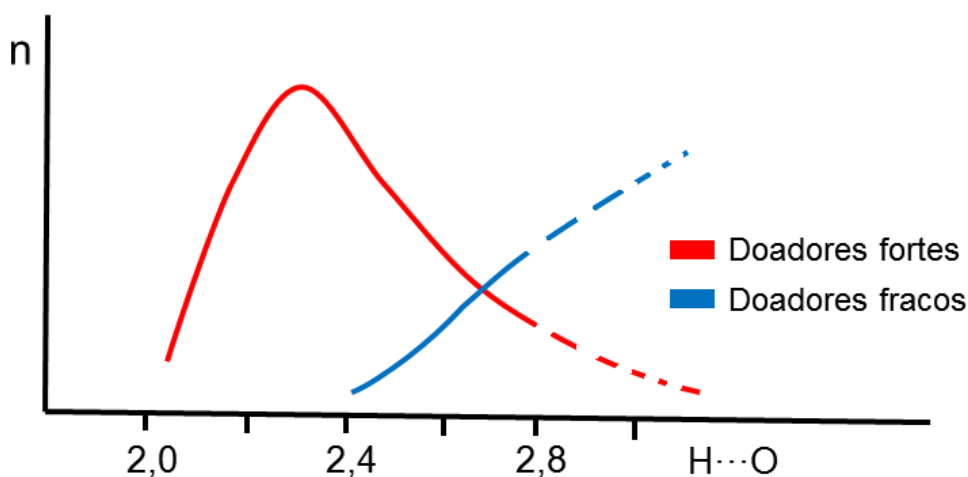
Figura 2-12: Representação de comprimentos (D, d) e ângulos (θ , ϕ) em uma ligação de hidrogênio fraca do tipo C—H···O. Os átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio são representados pelas cores cinza, branca e vermelha, respectivamente.



Em interações C—H···O, a distância H···O pode assumir uma ampla gama de valores, valores tais que influenciarão a força dessas interações, tal como o empacotamento molecular. Uma análise da distância H···O e a natureza do doador

de várias estruturas com essa interação resulta em uma função de distribuição estatística semelhante à da Figura 2-13 (STEINER, 1996)

Figura 2-13: Distribuição estatística da distância $H\cdots O$ em função da natureza do doador encontrado estruturas com interação do tipo $C-H\cdots O$



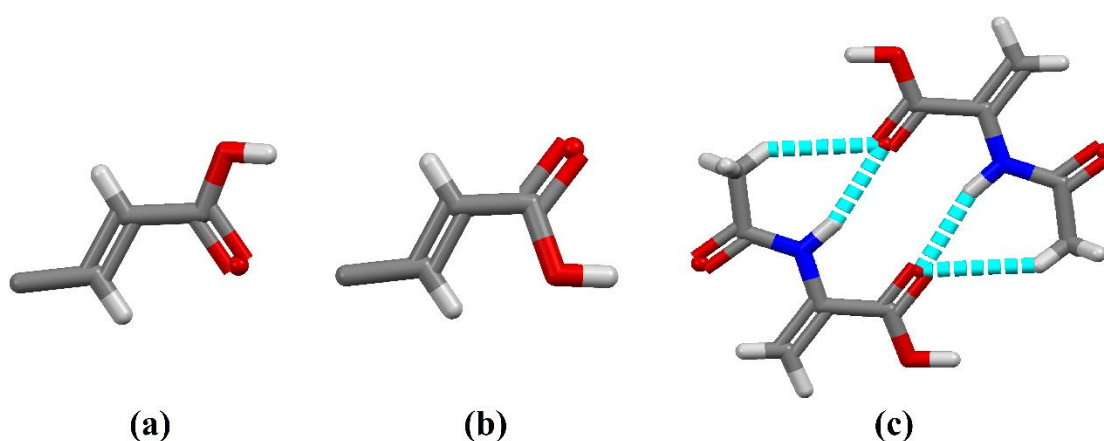
Para fortes doadores $C-H$, a distribuição $H\cdots O$ tem um máximo e cai para frequências menores em longas distâncias, como observado para ligações de hidrogênio convencionais como $O-H\cdots O$. Para fracos doadores $C-H$, não há a presença de nenhum máximo e a frequência de contatos $H\cdots O$ aumenta com o aumento da distância. A análise da curva de distribuição estatística mostrada acima é de total importância na análise estrutural, pois há uma relação direta entre a natureza do doador e a distância $H\cdots O$ (DESIRAJU; STEINER, 1999).

Além do efeito da distância $H\cdots O$ já mencionado, interações $C-H\cdots O$ desenvolvem diversos papéis na estabilidade molecular de compostos orgânicos e inorgânicos. Dentre os papéis da ligação $C-H\cdots O$, no escopo desse trabalho destacam-se o papel de agente responsável pela conformação molecular e o papel no empacotamento cristalino. Tais interações têm a premissa de estabilizar as conformações moleculares com um poder limitado, porém significativo, proporcionado por suas energias de aproximadamente 1-2 kcal/mol. Em geral,

interações desse tipo são notadas mais veementemente se os potenciais de torção são suficientemente baixos (STEINER, 1996).

Para exemplificar a ação intermolecular da interação C-H...O, a Figura 2-14 mostra duas conformações (a) e (b) do grupo carboxil em relação à insaturação C=C, uma em um arranjo planar (a) mais favorável do que a conformação não-planar (b)

Figura 2-14: Conformações do grupo carboxil em função da dupla ligação C=C. Em (a) é mostrado o arranjo planar e em (b) o arranjo não-planar; dímero formado no empacotamento cristalino do 2-acetoamidoacrilato (c), exemplificando a interação C-H...O sobrepondo a conformação mais comum



Atualmente, a forma (a) ocorre mais frequentemente em estruturas cristalinas, mas há alguns exemplos no qual a forma (b) é adotada. Estudos mostraram que em todos compostos cristalinos na qual a forma (b) é adotada há a formação de dímeros que favorecem tal conformação (STEINER, 1996). Um exemplo está na Figura 2-14(c), mostrando o dímero do ácido 2-acetamidoacrílico estabilizado por interações C-H...O e adotando a conformação (b). Tal estabilidade dimérica, causada por interações C-H...O, foi capaz de transcender limitações energéticas impostas pela conformação (b), provando o papel chave de tal interação na conformação molecular.

Desiraju (1989) disse que o empacotamento cristalino é o resultado da soma de diferentes contribuições de interações direcionais e não direcionais

(DESIRAJU, 1989). Geralmente há grande dificuldade em quantificar a papel de uma interação isolada no arranjo cristalino tridimensional, visto que a princípio todas interações intermoleculares são determinantes no empacotamento, mesmo que nem todas contribuam com a mesma efetividade. Ainda assim, a contribuição de interações C-H...O foi discutida após a análise estrutural de diversos compostos orgânicos, sendo notados os contatos referentes ao oxigênio da carbonila. Dessa maneira, Desiraju et al. (1993) e Keegstra et al. (1994) chegaram à conclusão que tais interações tem uma função chave na determinação estrutural dos compostos analisados.

2.5.2 Interações e contatos

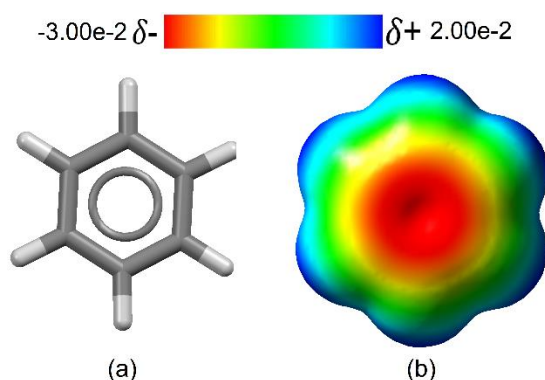
Como será discutido nos resultados, a periodicidade tridimensional do análogo de neoligana e dos polimorfos de sulfonamidas chalcona analisados são sustentadas por interações hidrofóbicas do tipo $\pi \cdots \pi$, sendo necessário um maior detalhamento para esse tipo de interação. Interações entre as moléculas aromáticas representam uma classe importante de forças intermoleculares em química, biologia e ciência de materiais. Essas interações controlam uma variedade de reconhecimento molecular e fenômenos de automontagem, incluindo o empacotamento de moléculas aromáticas (e, por conseguinte, as propriedades dos materiais destes compostos) e síntese direcionada. Por isso, o seu significado na engenharia de cristais não deve ser subestimado (PAPAEFSTATHIOU et al., 2001).

Uma primeira definição de interações hidrofóbicas envolve os contatos que ocorrem entre dois sistemas π deslocalizados. Diferente das ligações de hidrogênio já discutidas, o conceito “doador-receptor” pode ser enganoso quando o foco de estudo são as interações $\pi \cdots \pi$, isso porque não são os potenciais de oxidação ou redução molecular total que controlam a força ou geometria das interações, sendo essas definidas pelas propriedades dos átomos da região de

contatos intermoleculares. Em suma, essa primeira concepção indica que as geometrias de interações hidrofóbicas são controladas por interações eletrostáticas, sendo as maiores contribuições energéticas vindas de outros fatores (HUNTER; SANDERS, 1990).

Estruturas aromáticas e heteroaromáticas são corriqueiras na química orgânica e biologia estrutural, o que torna o estudo das suas associações intermoleculares de extrema importância na análise estrutural. Em um composto aromático, os seis elétrons π ocupam os orbitais moleculares acima e abaixo do plano do anel aromático e são negativamente carregados em relação aos hidrogênios das extremidades. Esse fato propicia a sistemas desse tipo a oportunidade de se empacotarem através da associação de suas cargas positivas δ^+ (relativa aos hidrogênios da extremidade) com suas cargas negativas δ^- (relativa ao sistema π deslocalizado) (TIEKINK; ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2012). A Figura 2-15 mostra o mapa de potencial eletrostático do benzeno (refcode BENZENE), a fim de demonstrar as cargas parciais supracitadas.

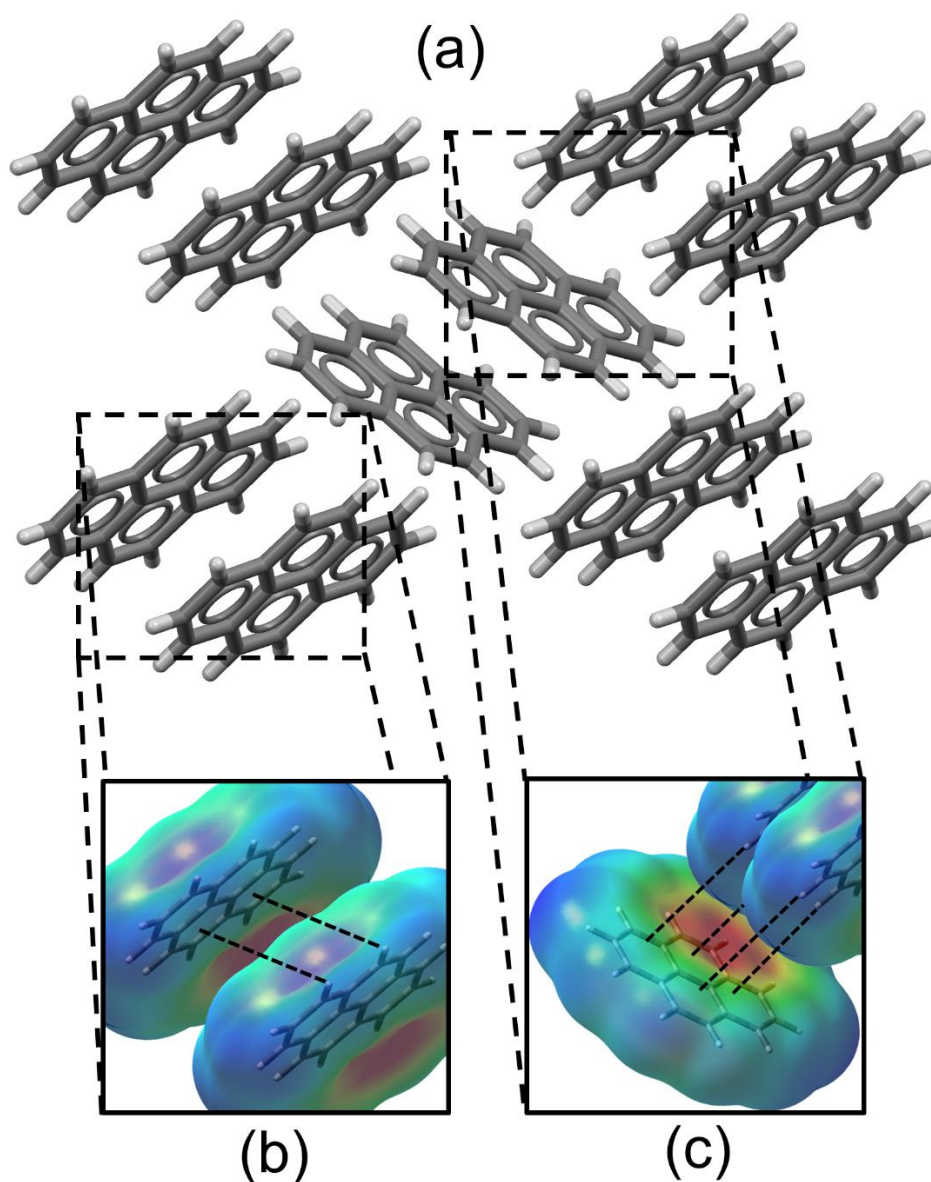
Figura 2-15: Representação do benzeno (a) e seu mapa de potencial eletrostático (b), mostrando a natureza da deslocalização eletrônica ali presente. Cores frias indicam os polos positivos da molécula enquanto que as cores quentes indicam os polos negativos.



Existem arquiteturas básicas para o mecanismo das interações hidrofóbicas. A 1^o envolve a interação entre uma carga positiva δ^+ do hidrogênio e a carga negativa δ^- do sistema de elétrons π , $C-H \cdots \pi$. No primeiro tipo de interação o

átomo de hidrogênio de uma molécula interage com a nuvem eletrônica da segunda molécula resultando em uma disposição na forma “T” Essa interação tem um forte caráter eletrostático e pode ser descrita como uma ligação de hidrogênio fraca. Em contrapartida, moléculas aromáticas planares (como o composto aqui analisado) podem ter um empacotamento alternativo regido pelo contato entre sistemas π a se empilhar de uma maneira compensada. Esse 2º tipo interação é denominada $\pi \cdots \pi$ (ou π -stacking) devido a interação entre os centros de gravidade dos anéis aromáticos. Os sistemas π tendem a se sobrepor com certo deslocamento, para que a carga negativa δ^- do sistema de elétrons π de uma molécula se encontre com a carga positiva δ^+ do hidrogênio da outra molécula situada em um plano paralelo ao plano da primeira molécula (TIEKINK; ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2012). A Figura 2:16 mostra como exemplo o empacotamento cristalino do pireno (refcode PYRENE) estabilizado, simultaneamente, por interações do tipo C-H \cdots π e $\pi \cdots \pi$.

Figura 2-16: Empacotamento cristalino do pireno estabilizado por interações C-H \cdots π e $\pi\cdots\pi$ (a). São mostradas, também, representações fora de escala dos mapas de potencial eletrostático de moléculas de pireno a fim de mostrar a interação entre as cargas positivas δ^+ e negativas δ^- das interações $\pi\cdots\pi$ (b) e C-H $\cdots\pi$ (c). Os mapas foram calculados no nível de teoria semi-empírico pm6.



Uma interação $\pi\cdots\pi$ pode ser descrita através da distância interplanar, isso é, a distância entre os planos nos quais se encontram os anéis aromáticos. Porém, tendo em vista a configuração deslocada (aproximadamente 20°) da sobreposição dos sistemas π , é comum descrever tais interações através da distância entre os centroides dos anéis aromáticos em vez de quantificar a distância interplanar. O deslocamento dos sistemas π resulta em um contato não perpendicular entre os

centroides, o que implica no aumento da distância entre os centroides (Cg), em relação à distância interplanar. Geralmente, a distância entre os centroides varia entre 3,4-3,8 Å, podendo variar de acordo com a natureza química do composto analisado (HUNTER; SANDERS, 1990; STEED; ATWOOD, 2009).

É importante ressaltar que o conceito de interações $\pi \cdots \pi$ supracitado tem sido posto em prova pela comunidade científica. O termo interações $\pi \cdots \pi$ ou forças π -stacking não descrevem acuradamente as forças que impulsionam as interações entre moléculas aromáticas do tipo mais comumente estudado nos laboratórios de química e biologia. Mesmo que o modelo pautado em considerações eletrostáticas relacionadas aos sistemas π polarizados trazido por Hunter e Sander (1990) determinaram um bom início para a análise qualitativa, predição e entendimento das interações entre anéis aromáticos, tal modelo precisa ser revisado e atualizado. Trabalhos mais atuais revelaram que a natureza da interação $\pi \cdots \pi$ é influenciada, também, pelas interações eletrostáticas entre átomos polarizados de um anel substituído e pelos efeitos de solvatação/dessolvatação em solventes fortes, sendo de extrema importância seu estudo juntamente aos sistemas aromáticos (MARTINEZ; IVERSON, 2012).

2.6 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

Nos últimos anos, a análise estrutural de cristais moleculares através de ferramentas baseadas em superfícies de Hirshfeld tem ganhado espaço no meio científico. Em resumo, a superfície de Hirshfeld é uma ferramenta gráfica para a visualização e compreensão das interações intermoleculares, sendo essas análises feitas através de funções de distâncias e funções de curvatura molecular (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). A superfície de Hirshfeld pode ser entendida como uma tentativa de definir o espaço ocupado por uma molécula num cristal onde a densidade electrónica é dividida em fragmentos moleculares e uma função de peso é definida para cada átomo numa molécula como

$$w_a(r) = \rho_a^{at}(\vec{r}) / \sum_{i \in \text{molecula}} \rho_i^{at}(\vec{r}) \quad (2.18)$$

onde $\rho_a^{at}(\vec{r})$ são densidades de elétrons médias esféricas dos vários átomos. Assim, a densidade eletrônica de um fragmento atômico pode ser definida como

$$\rho_a(\vec{r}) = w_a(\vec{r})\rho^{mol}(\vec{r}) \quad (2.19)$$

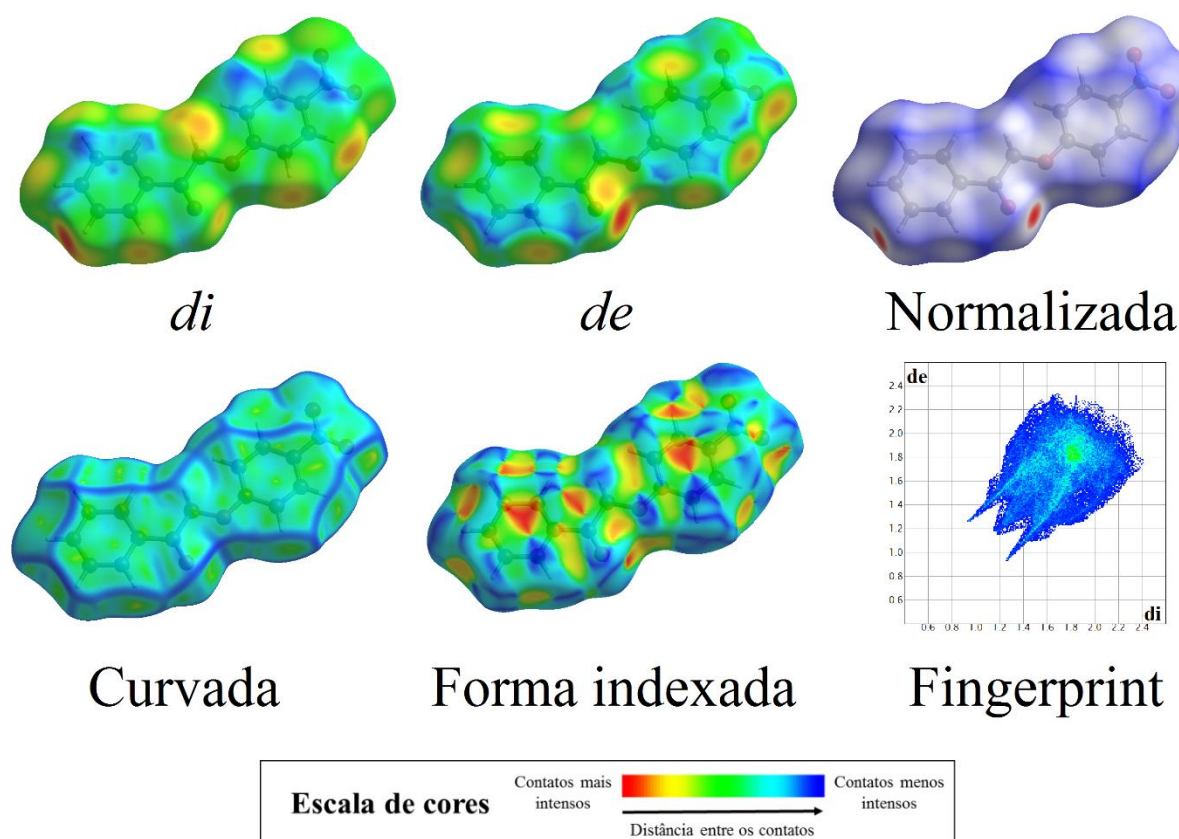
onde $\rho^{mol}(\vec{r})$ indica a densidade eletrônica molecular.

A Figura 2-17 mostra os possíveis mapeamentos obtidos pelo programa *Crystal Explorer* v3.1 (MCKINNON et al., 2012) para o análogo de neolignana analisada nesse trabalho. A priori, as principais funções de distância aqui definidas são as funções *di* e *de*. As interações de hidrogênios (e não apenas de hidrogênio) clássicas e não clássicas são amplamente estudadas por via dos mapeamentos *di*, *de* e normalizado (*dnorm*). No primeiro mapeamento, são analisadas as distâncias *di*, isto é, a distância entre os núcleos dos átomos internos até a superfície. Assim como no mapa de potencial eletrostático, cores quentes representam locais onde tal distância é menor, resultando em contatos mais intensos. Por consequência, regiões vermelhas na superfície *di* indicam locais onde a molécula age como doadores de contatos intermoleculares mais fortes. Diferentemente, a distância *de* representa a distância de um núcleo externo até a superfície de Hirshfeld. Analogamente ao primeiro mapeamento, cores vermelhas indicam regiões de contatos mais intensos, enquanto que cores azuis representam contatos fracos, porém, para superfícies *de*, as cores vermelhas indicam locais onde a molécula age como receptora de contatos intermoleculares de maneira mais efetiva.

Uma última função de distância consiste da combinação de contatos *de* e *di* na superfície normalizada (d_{norm}). Para isso, como sugerido pelo nome, tais contatos são normalizados em função do raio de van der Waals (vdW), sendo útil para a representação de todos os contatos intermoleculares presentes na estrutura

analisada, sejam eles de natureza doadora (maiores di) ou de natureza receptora (maiores de). Dessa maneira, regiões de coloração avermelhada indicam contatos mais intensos, ou seja, locais cuja distâncias entre os contatos são menores que o raio de vdW. Por fim, locais onde a distâncias são maiores do que os raios de vdW indicam locais de contatos menos intensos e são representados pela cor azul (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

Figura 2-17: Possíveis mapeamentos obtidos da superfície de Hirshfeld pelo programa Crystal Explorer (MCKINNON et al., 2012). São mostradas as superfícies de Hirshfeld di , de , normalizada, curvada, de forma indexada e o *fingerprint* do análogo de neolignana analisado. Cores quentes indicam contatos mais intensos enquanto que cores frias indicam contatos menos intensos



Por outro lado, os mapeamentos da superfície de Hirshfeld de formas curvada e indexada constituem a esfera das funções de curvatura. A primeira indica a planaridade molecular através do perfil da curvatura superficial obtido pela da função raiz do quadrado da média, do inglês *root-mean-square* (RMS), na

qual as grandes regiões de cor esverdeada indicam as regiões mais planas que são delimitadas pelas bordas azuis, locais de maior curvatura. Além disso, a superfície de forma indexada desempenha importante papel na análise estrutural, uma vez que é capaz de indicar as regiões de interações hidrofóbicas do tipo $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots \pi$. Tal superfície consiste na representação de regiões complementares vazias (cor vermelha) e preenchidas (cor azul), onde duas moléculas se tocam (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

Por último, mas não menos importante, as funções de distância d_i e d_e são projetadas em um gráfico bidimensional, com d_i na abscissa e d_e na ordenada denominado *fingerprint*. Tal projeção é sobremaneira importante na análise estrutural uma vez que traz tanto informações quantitativas (através dos percentuais individuais de cada contato) quanto informações qualitativas (através da disposição dos pontos constituintes do *fingerprint*) das interações moleculares. Além disso, a análise dos *fingerprints* tem tomado espaço no ramo da química farmacêutica, devido a possibilidade de reconhecimento polimórfico, visto que cada polimorfo apresenta um padrão de vizinhança diferente dos demais (SPACKMAN; MCKINNON, 2002).

2.7 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM – *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) representa um avanço na avaliação de propriedades moleculares em compostos químicos, independentes de sua natureza. Um dos seus diferenciais, quando comparada às técnicas com mesmo propósito, está na não restrição da origem da densidade eletrônica do sistema avaliado. Isso quer dizer que a QTAIM não depende unicamente de densidades eletrônicas calculadas por metodologias *ab initio* ou *Density Functional Theory* (DFT), mas pode ser embasada em sistemas eletrônicos obtidos experimentalmente via difração de raios X. Essa é uma característica de grande valia, pois permite a avaliação não

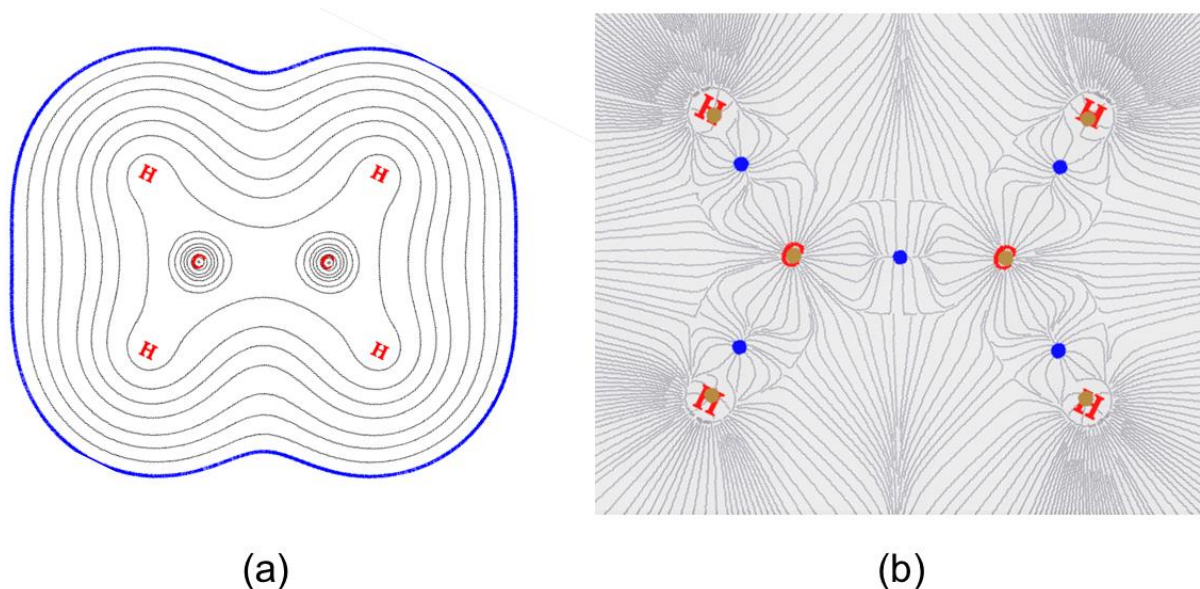
apenas de unidades moleculares, como feito por programas com rotinas já conhecidas, como o Gaussian (FRISCH et al., 2009) que, geralmente, analisam estruturas no estado gasoso, mas também de sistemas moleculares que constituem um cristal. Outra vantagem associada à QTAIM é consequência direta da não restrição da origem da densidade eletrônica. Uma vez que essa origem não tem grande importância, as propriedades da QTAIM não dependem do método de correlação eletrônica ou conjunto de bases empregado. Consequentemente, a QTAIM terá dependência indireta com a incompletude dos conjuntos de base ou do truncamento dos métodos de correlação empregados (BADER, 1991).

Na abordagem QTAIM, a densidade eletrônica é dita observável mecânico-quântica para execução de integrações numéricas, isso é, existe um operador mecânico-quântico (nesse caso, o Hermitiano) que, quando aplicado sobre uma função de onda, resulta na carga do sistema descrito por essa função. Por conseguinte, o pilar da QTAIM é a análise topológica do sistema, ou seja, a análise da distribuição da densidade eletrônica em uma molécula através do seu vetor gradiente $\nabla \rho$, que mostra as direções de maior incremento do módulo da densidade ao longo do espaço. Para isso, a QTAIM considera a propriedade molecular como a resultante das propriedades calculadas dentro do limite de cada átomo que constitui tal molécula. Nesse sentido, há um sistema (que é a própria molécula) constituído por um conjunto de subsistemas, que são os átomos que a compõe. Uma vez que a propriedade do sistema é produto das propriedades dos subsistemas, torna-se importante a definição do volume atômico, da interface entre átomos adjacentes e do limite externo de um átomo (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

A Figura 2-18 mostra as principais propriedades eletrônicas para o hidrocarboneto eteno, a fim de exemplificação do mapa de contorno bidimensional (a) e as linhas de gradiente da densidade eletrônica (b). Semelhantemente a um mapa de contorno geográfico, cada linha em (a) representa

um valor de densidade eletrônica, e pontos situados na mesma linha possuem a mesma densidade.

Figura 2-18: Propriedades eletrônicas do hidrocarboneto eteno: (a) Mapa de contorno bidimensional para a densidade eletrônica; (b) Linhas de gradiente de densidade eletrônica; As imagens foram geradas pelo programa Multiwfn (LU; CHEN, 2012)



Qualitativamente, uma superfície interatômica ou interface entre átomos vizinhos é definida pela área onde não há linhas de gradiente de densidade eletrônica (b). A análise da Figura 2-18 (b) mostra que tais linhas nunca se cruzam, apenas se tangenciam de modo a formar a superfície interatômica. Os pontos onde os gradientes são nulos, chamados pontos críticos, são de grande importância para a topologia QTAIM, pois trazem consigo informações relevantes sobre a natureza eletrônica. Para o exemplo acima são definidos dois tipos de pontos críticos, a saber: (1) pontos do tipo (3,-3), no qual há um máximo absoluto de densidade eletrônica localizado no núcleo do átomo e denominado Atrator Nuclear (NA – *Nuclear Attractor*) (ALCOBA et al., 2006); e (2) pontos do tipo (3,-1), no qual há um máximo local de densidade eletrônica, localizado nas ligações (e interações) químicas e denominado Ponto Crítico de Ligação (BCP – *Bond Critical Point*) (O'BRIEN; POPELIER, 1999; POPELIER, 1999).

Em termos práticos, uma matriz Hessiana é uma matriz quadrada de ordem 3 na qual cada elemento representa a derivada segunda de ρ em função das coordenadas cartesianas. A diagonalização da matriz Hessiana, $A(r)$, fornece os três autovalores λ_1 , λ_2 e λ_3 , conforme Equação 3.1

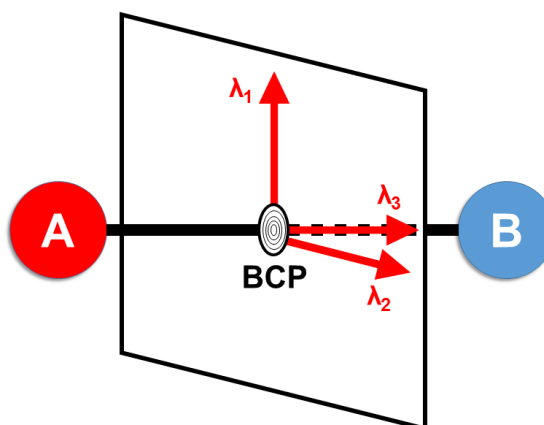
$$A(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}; \Lambda = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

onde Λ é forma diagonalizada da matriz Hessiana. Essa operação sobre a matriz Hessiana se trata da rotação do sistema de coordenadas original $r(x,y,z)$, gerando um novo sistema de coordenadas $r'(x',y',z')$, via transformação unitária. Os autovalores fornecidos pela diagonalização acima são necessários para a localização dos BCP's através do Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2 \rho$, definida pela Equação 3.2 (FRENKING; ESTERHUYSEN; KOVACS, 2006)

$$\nabla^2 \rho = \frac{\delta^2 \rho}{\delta x^2} + \frac{\delta^2 \rho}{\delta y^2} + \frac{\delta^2 \rho}{\delta z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (3.2)$$

O tipo de ponto crítico é definido pela soma dos autovalores λ_1 , λ_2 e λ_3 , por exemplo, um BCP tem dois autovalores negativos e um positivo que somados resultam $(-1) + (-1) + (+1) = -1$. Esse tipo de ponto crítico é representado por (3,-1). Analogamente, os demais tipos de pontos críticos são definidos a partir dos seus autovalores (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010). Outra contribuição para a análise estrutural obtida dos autovalores pode ser explicada analisando-se a Figura 2-19, que mostra a representação esquemática de um dado BCP entre dois NA's A e B e a orientação tridimensional dos autovalores λ_1 , λ_2 e λ_3

Figura 2-19: Representação esquemática do ponto crítico de ligação (BCP) entre dois Atratores Nucleares A e B e a orientação tridimensional (x,y,z) das elipçidades λ_1 , λ_2 e λ_3



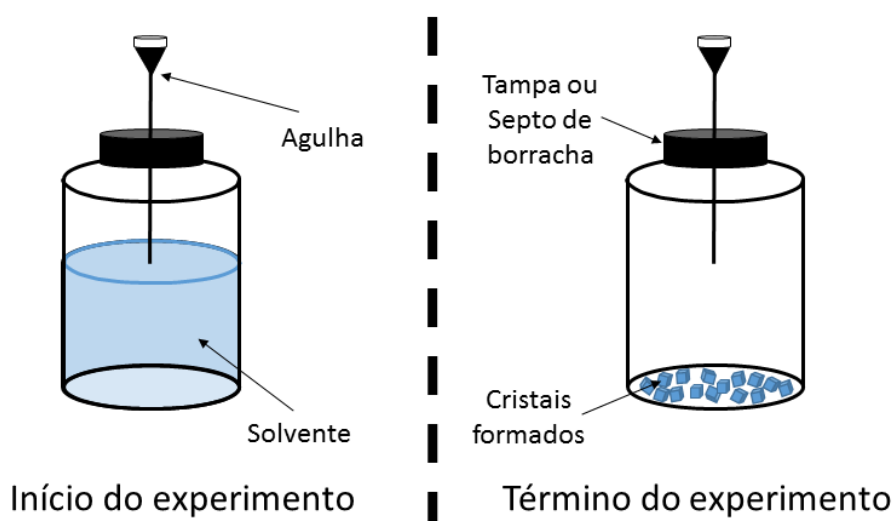
A elipçidade (ε) é definida como $\varepsilon = \lambda_1/\lambda_2 - 1$, sendo positiva sempre que $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$ e $\lambda_3 > 0$ e traz informações acerca da natureza da ligação química. Uma vez que λ_1 e λ_2 estão localizados em um plano perpendicular ao eixo internuclear dos NA's A e B, um alto valor para λ_1 indica uma ligação π . Em contrapartida, valores equiparados de λ_1 e λ_2 resultam em um formado “cilíndrico”, um indicador de ligação sigma ou covalente (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

CAPÍTULO 3. METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

3.1 CRISTALIZAÇÃO

O método de cristalização que foi usado envolveu a formação lenta de uma solução saturada do sólido analisado. O solvente usado na solubilização da amostra foi definido em função do analito, sendo os mais típicos: clorofórmio, acetato de etila, etanol, metanol, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF), sendo os dois últimos usados apenas em casos extremos (CUNHA, 2008). O esquema geral é mostrado na Figura 3-1

Figura 3-1: Representação esquemática do método de evaporação lenta



Em um pequeno frasco de 10 mL, solubilizaram-se cerca de 10-20 mg do analito em uma quantidade ínfima de um dos solventes supracitados, fechou-se hermeticamente o frasco com uma tampa ou septo com uma agulha introduzida em seu centro, de modo que a ponta da agulha fique o mais próximo possível da superfície do líquido (VAN ENCKEVORT; BENNEMA, 2004).

3.2 COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS

A coleta dos dados consistiu na medida das intensidades das ondas difratadas. Um computador e um detector bidimensional tipo *Charge Coupled Device* (CCD) acoplados ao difratômetro a fim de calcular as configurações da cela unitária. Logo após, a direção hkl e intensidade de cada feixe difratado. Por fim, de posse desses parâmetros, foram obtidos os parâmetros de rede e os dados de simetria (FERNANDES et al., 2010). Os dados de difração da estrutura analisada nesse trabalho foram coletados em parceria com o prof Dr. Felipe Terra Martins, do Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

A redução dos dados trata, matematicamente, os dados obtidos da coleta dos dados. Consiste na correção de influências do arranjo experimental utilizado objetivando o valor do fator de estrutura, $|F(\vec{S})|$. Para isso, foram utilizados *softwares* como o *HKL Denzo-Scalepack* (OTWINOWSKI; MINOR, 1997). Os dados da difração de raios X do composto analisado foram coletados a temperatura ambiente usando um difratômetro Bruker APEX II equipado com CCD com radiação monocromada de grafite $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$).

3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO DA ESTRUTURA

Nessa etapa foi determinada a fase $\varphi(\vec{S})$ de cada reflexão medida, de modo à determinação dos mapas de densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$. A determinação da fase pode ser feita por diversos métodos, sendo o método direto o mais utilizado. Tal método consiste no cálculo probabilístico da fase dos fatores de estruturas $|F(\vec{S})|$ através da tomada de quantidades menores de reflexões, isto é, conjuntos menores de direções. Para que esse cálculo seja possível, o fator de forma do átomo foi descartado, convertendo-o em fator de estrutura normalizado, $E(\vec{S})$, para que os átomos assumam caráter pontual. O software responsável por essa etapa, SHELXS-2015 (SHELDRICK, 2015b), está presente no pacote de programas de

resolução e análises cristalográficas WinGX (FARRUGIA, 2012; GIACOVAZZO et al., 2011; LADD, 2003).

A finalidade do refinamento é a minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estruturas calculados e os obtidos experimental, fazendo pequenos ajustes nos parâmetros atômicos encontrados. Para isso utilizou-se o método dos mínimos quadrados, no qual a soma dos quadrados do erro é minimizada em função do peso atribuído a cada reflexão. O software SHELXL-2015 (SHELDRICK, 2015b) realiza tais cálculos, sendo necessário apenas um arquivo de instruções *name.ins* (arquivo que contém os dados do cristal, instruções de refinamento e coordenadas dos átomos) e um arquivo *name.hkl* relacionado às coordenadas das reflexões e suas respectivas intensidades (FERNANDES et al., 2010).

Uma vez definido um conjunto de átomos descritos por determinados parâmetros calculados $F_c(h)$, tais valores foram comparados com os parâmetros observados $F_o(h)$. Uma estrutura possui boa convergência quando o módulo dos parâmetros calculados se aproxima do módulo dos valores observados, partindo da seguinte função que minimiza a diferença entre tais fatores

$$M = \sum W_h (|F_o(\vec{S})| - |F_c(\vec{S})|)^2 \quad (4.1)$$

Onde W_h é o peso atribuído a cada onda espalhada.

A estrutura foi resolvida por meio dos Métodos Diretos e refinada pelo princípio dos Mínimos Quadrados usando o programa SHELXL2014 (SHELDRICK, 2015b). Todos os hidrogênios foram colocados em posições calculadas e refinados com parâmetros de deslocamento individual fixados (com exceção dos hidrogênios envolvidos em interações) [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}$ or $1.5U_{\text{eq}}$], com distâncias C-H de 0.97 Å e 0.96 Å para grupos aromáticos e metil, respectivamente.

3.4 ANÁLISE, VALIDAÇÃO E DEPÓSITO

A validação é a etapa na qual os possíveis erros durante o procedimento cristalográfico são analisados, avaliando a exatidão e precisão dos resultados. Nesse sentido, são analisados critérios como a coerência química da estrutura, o conjunto de dados, a precisão das distâncias e ângulos entre as ligações, entre outros (ZUCKER; CHAMP; MERRITT, 2010).

Uma estrutura é validada tomando por base as figuras de mérito, que são índices estatísticos que direcionam a qualidade de uma estrutura cristalográfica. A primeira delas, denominada *Goodness of Fit* (Goof ou S), é o teste estatístico do χ^2 (chi-quadrado) e tem a função de ajuste dos valores esperados, avaliando a diferença dos conjuntos $\sum |F_c(\vec{S})|$ e $\sum |F_o(\vec{S})|$ causada por erros randômicos. Sua fórmula é

$$Goof = \left[\sum w_h \left(|F_o(\vec{S})|^2 - |F_c(\vec{S})|^2 \right)^2 / m - n \right]^{1/2} \quad (4.2)$$

onde m é o número de observações, w_h é o fator peso utilizado no refinamento e n é o número de parâmetros independentes do refinamento. O valor do Goof deve tender à unidade, não sendo menor do que a mesma. Somado a isso, a precisão entre o modelo cristalográfico obtido e a estrutura observada é verificada através do índice de discordância denominado fator de confiabilidade, ou fator R cristalográfico. Tal fator deve ter o valor mais baixo possível e é descrito por

$$R = \frac{\sum |F_o(\vec{S})| - \sum |F_c(\vec{S})|}{\sum |F_o(\vec{S})|} \quad (4.3)$$

Dessa maneira, após o refinamento, a estrutura foi validada tendo por base os parâmetros geométricos e interações interatômicas, sendo as representações moleculares, tabelas e imagens geradas pelos programas Mercury 3.7 (MACRAE et al., 2006), VEGAZ (PEDRETTI; VILLA; VISTOLI, 2004) e Crystal Explorer v3.1 (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). As possíveis ligações de

hidrogênio foram checadas através do programa PARST (NARDELLI, 1995) e estudadas a partir de suas superfícies de Hirshfeld.

Ao fim de todos esses procedimentos, as informações estruturais obtidas foram armazenadas seguindo os padrões impostos pela *International Union of Crystallography* (IUCr) para os arquivos de informação com extensão *Crystallography Information File* (CIF). Finalmente, os arquivos .cif devidamente preenchidos, por se tratarem de moléculas orgânicas pequenas, são depositados no banco de dados *Cambridge Structural Database* (CSD) mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) (BATTLE; FERRENCE; ALLEN, 2010). Os arquivos de informações cristalográficas do análogo de neolignana $C_{14}H_{11}NO_4$ foram depositados no CSD (*Cambridge Structural Database*) (GROOM; ALLEN, 2014) sob código CCDC 1481520. Cópias dos dados podem ser obtidos gratuitamente via www.ccdc.cam.ac.uk.

3.5 DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE PÓ

Os padrões de difração de raios X de pó do composto 2-(4-nitrofenoxi)-1-feniletanona foram coletados em temperatura ambiente em um difratômetro XPERT PANalytical equipado com detector X'Celerator e usando radiação filtrada $K\alpha_1$ de um tubo de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) operando com 40 kV e 45 mA. Demais medições foram realizadas no *beamline* XRD1 do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS) usando fótons de 7 e 12 keV em temperatura ambiente e 100K. Todas as medidas foram feitas em modo de transmissão usando capilar de vidro 0,7mm. O procedimento de determinação estrutural foi feito usando DASH (DAVID et al., 2006) e a estrutura molecular dada pelo espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A análise de Rietveld do padrão DRXP foi realizada usando GSAS-EXPGUI (LARSON; DREELE, 2004; TOBY, 2001) e TOPAS versão 4.2.

3.6 MÉTODOS EM CÁLCULOS TEÓRICOS

A geometria utilizada nos cálculos teóricos teve como ponto inicial o arquivo .cif obtido pela difração de raio X e foi completamente otimizada sem imposições usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) implantada no programa Gaussian09 (FRISCH et al., 2009). A versão de longo alcance corrigida do B3LYP de Handy e colaboradores, CAM-B3LYP (YANAI; TEW; HANDY, 2004), e o conjunto de bases estendido - 311+g(d), de Pople e colaboradores (KRISHNAN et al., 1980; SCHLEGEL; BINKLEY; J. A. POPLE, 1984) foram empregados nos cálculos teóricos. Para a confirmação de que a geometria otimizada fosse realmente um mínimo local, cálculos de frequências harmônicas foram feitos no mesmo nível de teoria. A ausência de frequências imaginárias mostra que a estrutura otimizada está, de fato, em um mínimo local. A atribuição dos modos vibracionais foi feita por análise da Distribuição de Energia Potencial (PED – Potential Energy Distribution) através do programa VEDA4 (JAMROZ, 2010) e com o apoio das animações geradas pelo programa Gaussview (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009).

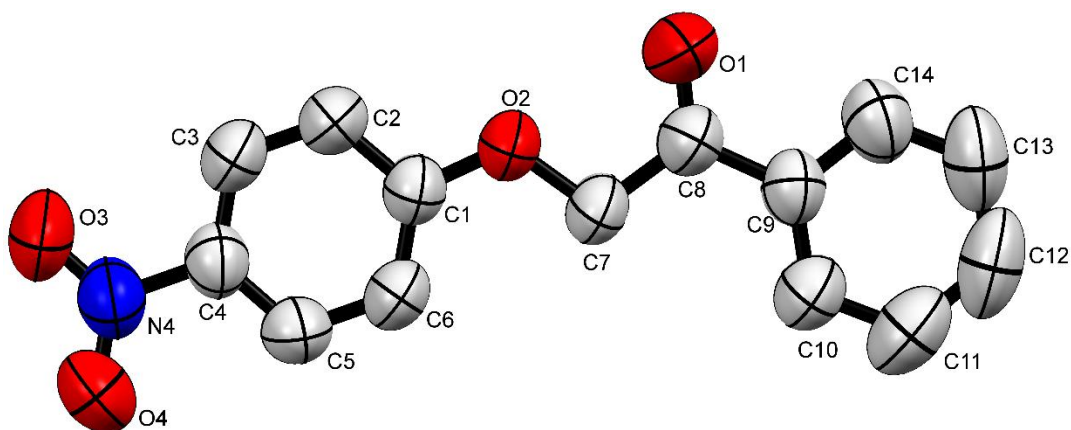
CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLOGO DE NEOLIGNANA C₁₄H₁₁NO₄

4.1.1 Parâmetros Geométricos

Os monocristais do análogo de neolignana 2-(4-nitrofenoxi)-1-feniletanona (NPH-PE) foram sintetizados e cristalizados no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (IQ-UFG) pelo Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira e seus dados de Difração de Raios-X foram coletados pelo Prof. Dr. Felipe Terra Martins. A estrutura foi resolvida pelo programa SHELXT 2015 (SHELDRICK, 2015b) no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial P2₁/c (PAUFLER, 2004) mostrando uma molécula na unidade assimétrica e quatro unidades assimétricas na cela unitária, assumindo como parâmetros de rede: $a = 8.093(5) \text{ \AA}$; $b = 13.179(7) \text{ \AA}$; $c = 11.412(6) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 91.431(19)^\circ$ and $\gamma = 90^\circ$; $V = 1216.80(12) \text{ \AA}^3$ a $T = 293(2) \text{ K}$. Uma representação Ortep ilustrando a estrutura obtida por difração do análogo de neolignana é exibida na Figura 4-1

Figura 4-1: Representação do tipo Ortep de NPH-PE mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%.



A fim de obter valores mais acurados dos parâmetros geométricos e padrões de interações intermoleculares, o refinamento de NPH-PE foi realizado pelo

programa SHELXL 2015 (SHELDRICK, 2015b) utilizando como base o método dos mínimos quadrados. Os dados referentes ao refinamento do composto analisado, tal como as informações químicas, cristalográficas, métodos de correção e demais detalhes técnicos são mostrados na Tabela 4-1

Tabela 4-1: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de NPH-PE

Peso molecular	257,24 u.a.
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, Grupo Espacial	Monoclínico, P2 ₁ /c
Dimensões da cela unitária	a=8,0930(5) Å α=90°
	b=13,1790(7) Å β=91.431(19)°
	c=11,4120(6) Å γ=90°
Volume	1216,80(12) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,404 mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0,104 mm ⁻¹
F(000)	536,00
Reflexões coletadas/únicas	6420 / 2258 [R(int) = 0,293]
Método de refinamento	Mínimos quadrados em F ²
Goodness-of-fit (Goof)	1,028
Índice final R [I>2σ(I)]	0,0392
Índice R (todos dados)	0,0481

Uma vez resolvida e refinada a estrutura, pode-se avaliar os parâmetros geométricos com segurança. A ligação C7-O2 mostra baixa capacidade de rotação quando comparada a outros heteroátomos, como enxofre, uma vez considerados efeitos de tamanho e eletronegatividade atômica. Tal variedade constitucional explica as diferentes atividades biológicas encontradas em análogos oxigenados e sulfurados (AVENIENTE et al., 2007). A arquitetura molecular é definida, em grande parte, pela geometria do tipo trigonal plana, estando presentes nos anéis aromáticos (intervalo angular de 118,98° - 121,74°), na porção referente à carbonila (C8, C9 e O1) e no grupo nitro. Entretanto, C7 apresenta geometria molecular do tipo tetraédrica, com C8-C7-O2 = 107,77° e o oxigênio referente ao éter (O2) tem geometria molecular do tipo angular, com C7-O2-C1 = 118,61°.

Valores experimentais e teóricos completos para comprimentos e ângulos de ligação são mostrados na Tabela 4-2, sendo os parâmetros teóricos melhores abordados na Seção 4.1.6.

Tabela 4-2: Comprimentos e ângulos de ligação para NPH-PE. Os cálculos teóricos foram realizados com o nível de teoria CAM-B3LYP/6-311G(d,p)

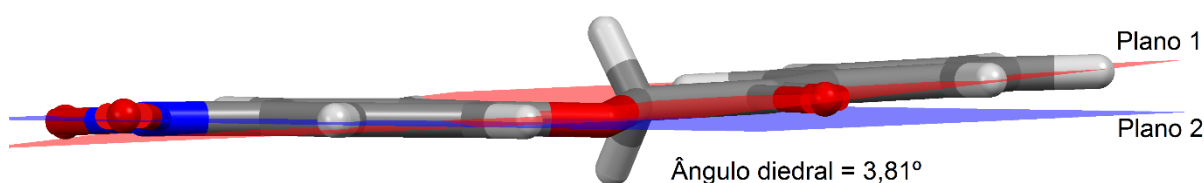
Comprimentos de ligação (Å)	Raios-X	DFT	Ângulos de ligação (°)	Raios-X	DFT
C14-C13	1,3699	1,3842	C09-C14-C13	120,80	120,38
C13-C12	1,3704	1,3902	C14-C13-C12	119,73	120,01
C12-C11	1,3802	1,3880	C13-C12-C11	120,61	120,04
C11-C10	1,3840	1,3873	C12-C11-C10	119,91	119,97
C10-C09	1,3836	1,3948	C11-C10-C09	119,80	120,32
C14-C09	1,3923	1,3947	C10-C09-C14	119,28	119,27
C09-C08	1,4812	1,4944	C09-C08-O01	120,60	121,97
C08-O01	1,2045	1,2034	C09-C08-C07	119,07	117,09
C08-C07	1,5041	1,5246	O01-C08-C07	120,33	120,94
C07-O02	1,4182	1,4019	C08-C07-O02	107,77	108,78
C01-O02	1,3618	1,3491	C07-O02-C01	118,61	119,17
C06-C01	1,3873	1,3943	O02-C01-C02	114,70	115,29
C06-C05	1,3855	1,3868	O02-C01-C06	124,74	124,58
C05-C04	1,3764	1,3814	C01-C02-C03	120,04	120,21
C04-N01	1,4542	1,4648	C02-C03-C04	118,98	119,07
N01-O03	1,2274	1,2169	C03-C04-C05	121,74	121,49
N01-O04	1,2271	1,2175	C04-C05-C06	119,40	119,50
C04-C03	1,3821	1,3907	C05-C06-C01	119,27	119,61
C03-C02	1,3733	1,3763	C06-C01-C02	120,56	120,12
C02-C01	1,3900	1,3984	C05-C04-N01	119,36	119,18
			C04-N01-O03	118,67	117,72
			C08-C09-C10	123,40	122,91
			C04-N01-O04	118,81	117,81
			O04-N01-O03	122,52	124,46
			C03-C04-N01	118,90	119,32
			C08-C09-C14	117,30	117,82

A planaridade molecular é definida em função dos ângulos diedrais e interplanares. Ângulos diedrais próximos a 0° ou 180°, como encontrados para NPH-PE, sugerem tal planaridade, como visto na Tabela 4-3. Os maiores desvios são notados para os ângulos diedrais C2-C1-O2-C7 (-172,2°), C6-C1-O2-C7 (8,2°), C9-C8-C7-O2 (175,9°), O1-C8-C7-O2 (-3,1°), C3-C4-N4-O3 (3,1°), C5-C4-N4-O3 (-176,4°) e C8-C7-O2-C1 (173,6°).

Tabela 4-3: Angulos diedrais de NPH-PE obtidos experimentalmente

Átomos	Angulos Diedrais (°)	Átomos	Angulos Diedrais (°)
C6-C1-C2-C3	0,3	N4-C4-C5-C6	-179,7
O2-C1-C2-C3	-179,3	C3-C4-N4-O3	3,1
C2-C1-C6-C5	-0,5	C3-C4-N4-O4	-177,5
O2-C1-C6-C5	179,0	C5-C4-N4-O3	-176,4
C2-C1-O2-C7	-172,2	C5-C4-N4-O4	3,0
C6-C1-O2-C7	8,2	C4-C5-C6-C1	-0,0
C7-C8-C9-C14	-180,0	C8-C9-C14-C13	178,8
C7-C8-C9-C10	-1,3	C10-C9-C14-C13	0,1
O1-C8-C9-C14	-1,0	C8-C9-C10-C11	-178,6
O1-C8-C9-C10	177,7	C14-C9-C10-C11	0,0
C9-C8-C7-O2	175,9	C8-C7-O2-C1	173,6
O1-C8-C7-O2	-3,1	C9-C14-C13-C12	-0,1
C1-C2-C3-C4	0,5	C9-C10-C11-C12	-0,0
C2-C3-C4-C5	-1,1	C11-C12-C13-C14	0,1
C2-C3-C4-N4	179,4	C13-C12-C11-C10	-0,0
C3-C4-C5-C6	0,9		

Somado a isso, o ângulo interplanar formado pelos planos dos anéis aromáticos e mostrado na Figura 4-2, por ter um valor relativamente pequeno ($3,81^\circ$), corrobora o caráter planar do composto NPH-PE.

Figura 4-2: Ângulo formado pelos planos dos anéis aromáticos de NPH-PE.

Os parâmetros geométricos acima descritos podem ser validados por meio do programa Mogul (BRUNO et al., 2004), que consiste em uma biblioteca de estruturas previamente depositadas no CSD. Essa ferramenta tem se mostrado sobremaneira útil na validação de parâmetros geométricos porque além de evidenciar possíveis erros de refinamento (através de valores elevados da análise

estatística), é capaz de explicar fenômenos geométricos não convencionais ocasionados pelo padrão de interações intermoleculares de alguma estrutura analisada. Para isso, o programa busca fragmentos semelhantes aos da estrutura de interesse no banco de dados supracitado e realiza a análise estatística entre todos os valores encontrados e o composto analisado. A Tabela 4-4 mostra a análise dos valores encontrados para os comprimentos de ligação de NPH-PE

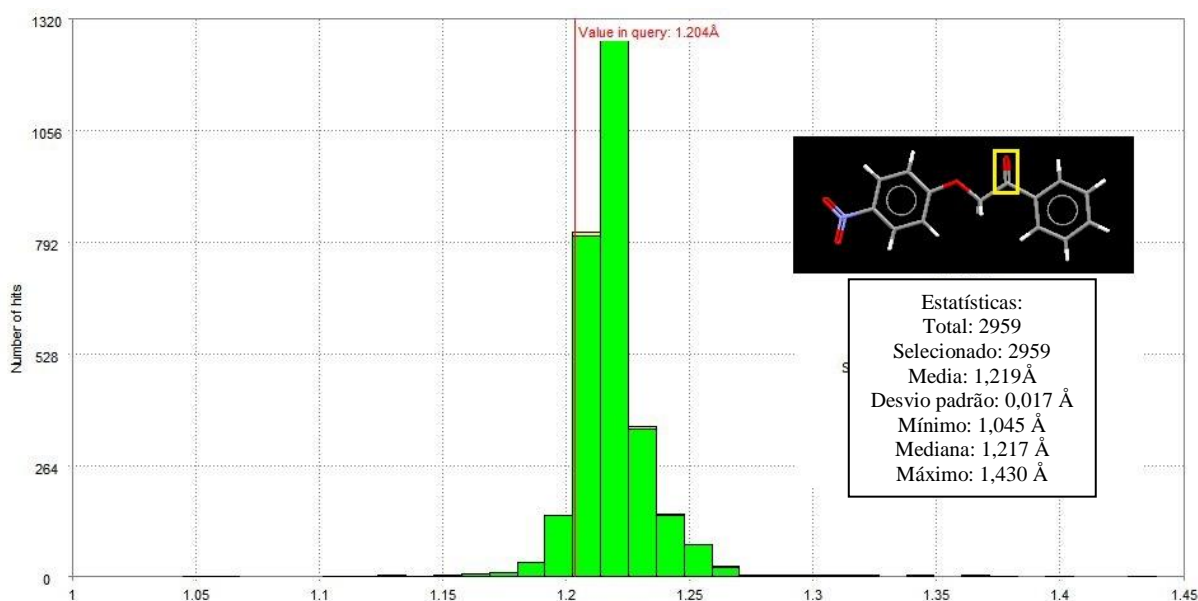
Tabela 4-4: Análise Mogul para os comprimentos de ligação de NPH-PE

Ligação	Valor (Å)	Quantidade	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C10-C9	1,383	15609	0,898	1,667	1,389	1,390	0,016	0,363
C11-C10	1,384	20000	0,755	1,713	1,385	1,385	0,019	0,013
C11-C12	1,380	20000	0,588	1,747	1,376	1,378	0,025	0,145
C13-C12	1,371	20000	0,588	1,747	1,376	1,378	0,025	0,209
C13-C14	1,369	20000	0,755	1,713	1,385	1,385	0,019	0,775
C14-C9	1,392	15609	0,898	1,667	1,389	1,390	0,016	0,185
C2-C1	1,390	12212	0,921	1,650	1,382	1,383	0,021	0,405
C3-C2	1,373	20000	0,882	2,359	1,383	1,383	0,020	0,546
C3-C4	1,382	10497	1,027	1,723	1,377	1,378	0,018	0,242
C4-N4	1,455	10407	1,057	1,959	1,467	1,468	0,025	0,462
C5-C4	1,377	10497	1,027	1,723	1,377	1,378	0,018	0,025
C6-C1	1,386	12212	0,921	1,650	1,382	1,383	0,021	0,227
C6-C5	1,384	20000	0,882	2,359	1,383	1,383	0,020	0,047
C7-C8	1,504	199	1,416	1,588	1,509	1,510	0,019	0,244
C9-C8	1,482	1973	1,260	1,628	1,489	1,490	0,016	0,460
O1-C8	1,204	2959	1,045	1,430	1,219	1,217	0,017	0,884
O2-C1	1,363	10277	1,028	1,735	1,372	1,371	0,024	0,396
O2-C7	1,418	3698	1,016	1,679	1,424	1,424	0,024	0,244
O3-N4	1,227	11252	0,642	1,653	1,220	1,221	0,023	0,305
O4-N4	1,227	11252	0,642	1,653	1,220	1,221	0,023	0,293

Para cada ligação procurada (1º coluna) existe uma determinada quantidade de estruturas quimicamente semelhantes (3º coluna) tomadas como base para a análise estatística realizada pelo programa. Dentre essas estruturas, algumas apresentam valores mínimos e máximos de comprimento de ligação (4º e 5º coluna). A ocorrência do comprimento de ligação próximo a esses limites sugere estruturas com alguma divergência química ou cristalográfica, como desordem,

geminção, mau refinamento ou má qualidade dos dados coletados. Além disso, para cada intervalo de comprimentos de ligação há uma determinada quantidade de ocorrências nas estruturas oriundas do banco de dados, afetando os valores da média e mediana (6º e 7º coluna). Tal intervalo é usado na obtenção do histograma de cada tipo de interação. A ligação C8=O1 mostrou-se ligeiramente menor do que a média das estruturas semelhantes analisadas, como pode ser visto na Figura 4-3

Figura 4-3: Histograma da análise do Mogul para o comprimento de ligação C8=O1



Nota-se, através do histograma supracitado, que o comprimento da ligação C8=O1, no valor de 1,204 Å, está de acordo com a média de apenas pouco mais da metade das estruturas analisadas pelo Mogul. As demais ligações encontram-se no valor esperado (isto é, próximos à média das ligações semelhantes) para uma estrutura com boa qualidade dos dados e bem refinada.

4.1.2 Interações Intermoleculares e Empacotamento

As interações intra e intermoleculares desenvolvem importante papel na análise estrutural de um composto cristalino, uma vez que sua periodicidade é

preservada única e exclusivamente por tais interações. Nesse ponto, destacam-se tanto os aspectos quantitativos dos contatos intermoleculares como agente responsável pela estabilidade cristalina, quanto os aspectos qualitativos, como agente formador do padrão tridimensional cristalino. Como “padrão tridimensional cristalino” pode-se citar o empacotamento assumido pelo composto, o que, por sua vez, conduz ao estudo supramolecular do monocristal em questão.

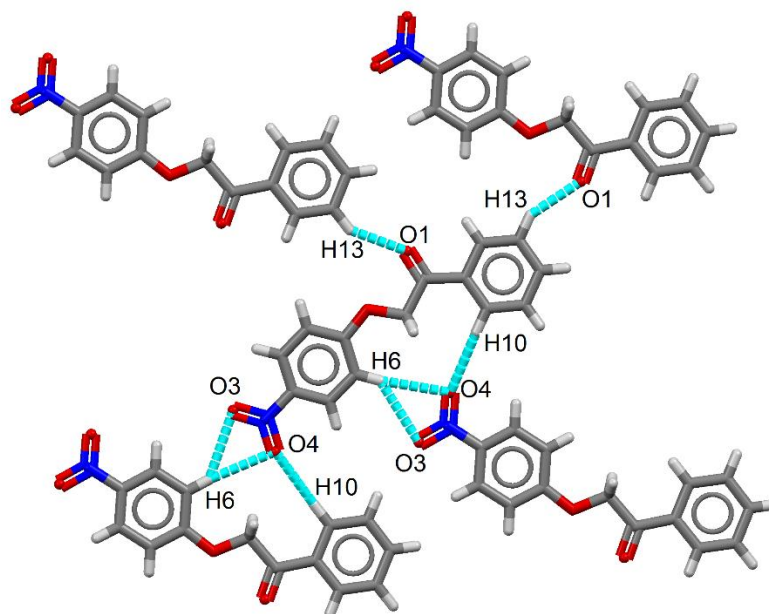
Os monocristais do análogo de neolignana estudados foram submetidos à análise de interações através dos programas PARST (NARDELLI, 1995), PLATON (SPEK, 2009) e Mercury (MACRAE et al., 2006), evidenciando a estabilidade do cristal por meio de interações não-clássicas do tipo C-H...O e interações hidrofóbicas do tipo π - π . A Tabela 4-5 mostra informações detalhadas das interações intermoleculares presentes em NPH-PE

Tabela 4-5: Ligações de Hidrogênio de NPH-PE

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	d(D-H...A) (°)	Códigos de simetria
C13-H13...O1	0,993	2,272	3,162	148,54	-x,-y+1,-z
C10-H10...O4	0,954	2,568	3,498	165,09	-x+1,+y-1/2,-z-1/2
C6-H6...O4	0,927	2,670	3,572	164,56	-x+1,+y-1/2,-z-1/2
C6-H6...O3	0,927	2,711	3,432	135,3	-x+1,+y-1/2,-z-1/2

Na tabela acima *d* representa a distância, em Å, D é a espécie doadora, H é o próton envolvido na interação e A é a espécie receptora do próton em questão. Além disso, a localização espacial de tais interações é dada pelas coordenadas dos códigos de simetria. Para a análise mais acurada do efeito das interações intermoleculares, os hidrogênios envolvidos nessa dinâmica tiveram suas posições desafixadas para que pudessem retratar os efeitos causados após a aproximação molecular. A Figura 4-4 mostra a representação gráfica das interações não-clássicas de NPH-PE. As interações hidrofóbicas serão melhor discutidas na análise da superfície de Hirshfeld.

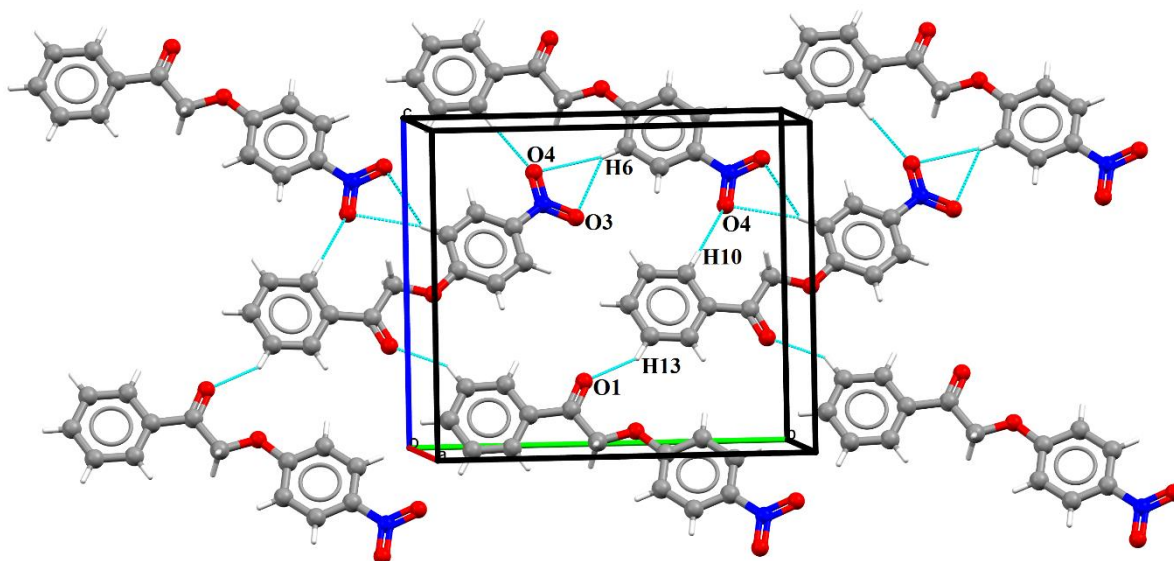
Figura 4-4: Representação das ligações de hidrogênio não-clássicas formando uma camada bidimensional de moléculas de NPH-PE



O arranjo cristalino do composto analisado é estabilizado por quatro ligações de hidrogênio não-clássicas, mostradas na Tabela 4-5. A periodicidade linear ao longo do eixo b é sustentada pelas interações C10-H10...O4, C6-H6...O4 e C6-H6...O3. As duas primeiras constituem uma interação do tipo bifurcada onde o mesmo receptor é disputado por dois doadores diferentes e, somada à terceira interação citada, forma uma espécie de “fileira”, contribuindo para o crescimento na direção do eixo b na forma de “zigue-zague”. Essas fileiras formadas estão relacionadas entre si através da interação C13-H13...O1, formando uma camada planar no arranjo bidimensional mostrado no empacotamento cristalino do tipo *sandwich-herringbone* da Figura 4.5¹

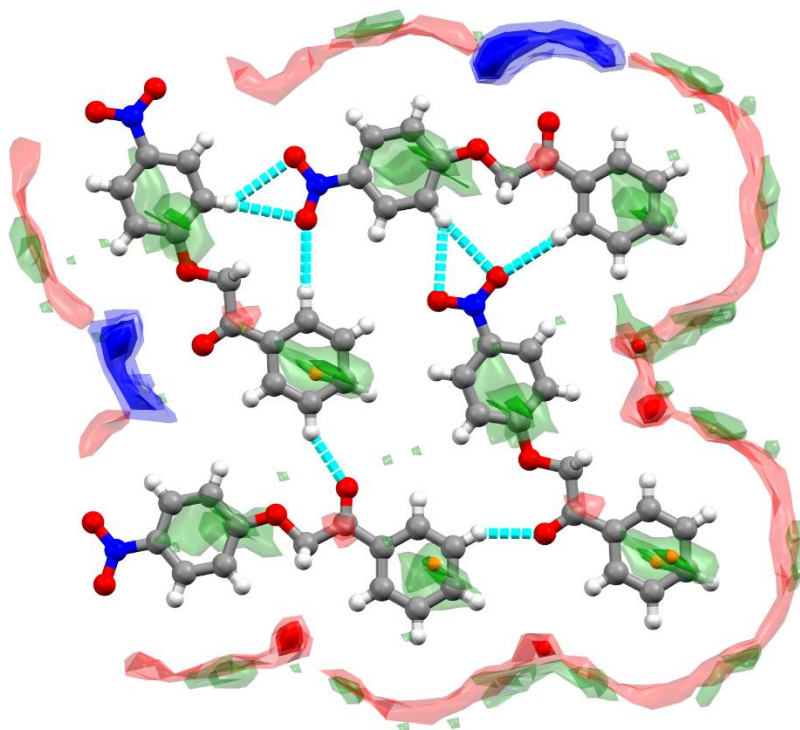
¹ O grupo espacial P2₁/c possui quatro unidades assimétricas na cela unitária. Uma vez que duas dessas unidades assimétricas fazem parte de uma mesma camada, o empacotamento cristalino tem duas camadas na cela unitária. Para fins de melhor visualização, uma dessas duas camadas foi ocultada na imagem do empacotamento.

Figura 4-5: O empacotamento cristalino do tipo *sandwich-herringbone* do composto NPH-PE, estabilizado por interações envolvendo C10-H10...O4; C6-H6...O4; C6-H6...O3 [código de simetria: $-x+1,+y-1/2,-z-1/2$]; C13-H13...O1 [código de simetria: $-x,-y+1,-z$]. Interações são representadas por linhas tracejadas.



Além de estabilizar o arranjo cristalino, as interações não-clássicas já discutidas contribuem, também, para a formação de um espaço vazio entre as moléculas da camada descrita na Figura 4-5, semelhante a uma micela. Isso pode ser confirmado pela Figura 4-6, mostrando o mapa de interações de parte da camada formada por quatro moléculas. Essa imagem mostra as regiões doadoras e receptoras de ligações de hidrogênio e regiões hidrofóbicas, representadas pelas cores azul, vermelho e verde, respectivamente. Cada interação é descrita em três níveis de mapeamento, sendo o primeiro, segundo e terceiro mapeamento com níveis de contorno iniciais de 2,0, 4,0 e 6,0, respectivamente. O nível de contorno indica a área mapeada por uma certa probabilidade de interação, ou seja, um nível de contorno igual a 2,0 indica que a superfície vai incluir regiões onde a densidade de contatos é duas vezes maior do que o que seria de esperar de forma aleatória. Além disso, tal imagem traz também os pontos de maior interação, representados pontos flutuantes, denominados “*hotspots*”. Note a ausência de interações no espaço vazio.

Figura 4-6: Mapeamento de interações intermoleculares e *hotspots* para o arranjo cristalino de NPH-PE. As regiões doadoras e receptoras de ligações de hidrogênio e regiões hidrofóbicas estão representadas pelas cores azul, vermelha e verde, respectivamente. O primeiro mapeamento tem nível de contorno inicial de 2,0 e opacidade 0,2, o segundo mapeamento tem nível de contorno inicial de 4,0 com opacidade 0,5 e o terceiro mapeamento com nível de contorno inicial de 6,0 e opacidade 0,8

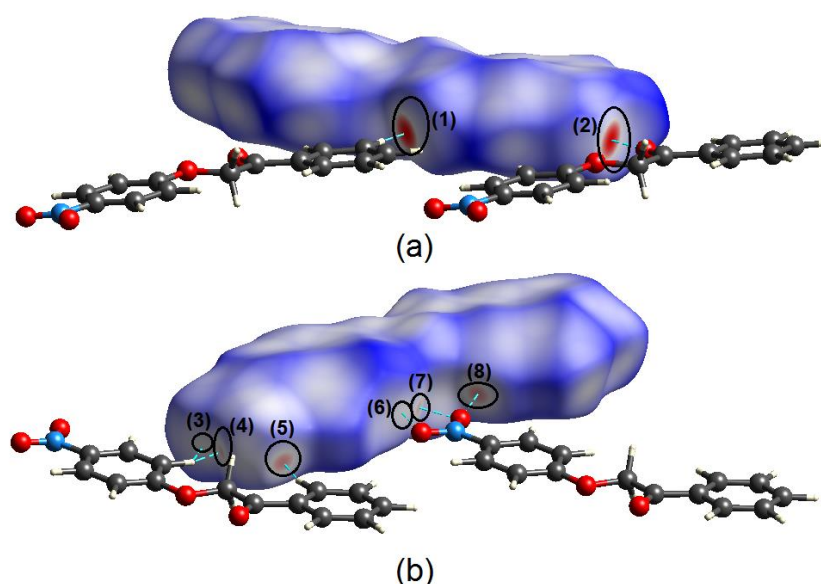


4.1.3 Análise das Superfícies de Hirshfeld

A análise da superfície de Hirshfeld é uma ferramenta importante para a análise qualitativa das interações intermoleculares de um empacotamento cristalino (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Como metodologia adicional, tal análise destaca as áreas de ligações de hidrogênio não-clássicas e interações $\pi-\pi$. A Figura 4-7 mostra a superfície de Hirshfeld normalizada em função do raio de Van der Waals, d_{norm} [tanto as distâncias da molécula interna até a superfície de Hirshfeld (d_i) quanto as distâncias de uma molécula externa até a superfície de Hirshfeld (d_e) são analisadas]. Cores vermelhas indicam uma região de maiores contatos interatômicos, enquanto que regiões brancas e azuis indicam regiões de interações mais fracas. A análise da referida imagem mostra que tanto a região

receptora (1) quanto a região doadora (2) da interação C13-H13...O1 é mais forte que as demais interações, contribuindo, conseqüentemente, para o empacotamento cristalino de forma mais efetiva. Essa afirmação é confirmada quantitativamente ao levar em consideração a distância H13...O1 = 2,272 Å, menor do que as outras interações. As regiões receptoras das interações C6-H6...O4, C6-H6...O3 e C10-H10...O4 são representadas por (3), (4) e (5), enquanto que as regiões doadoras são representadas por (6), (7) e (8), respectivamente.

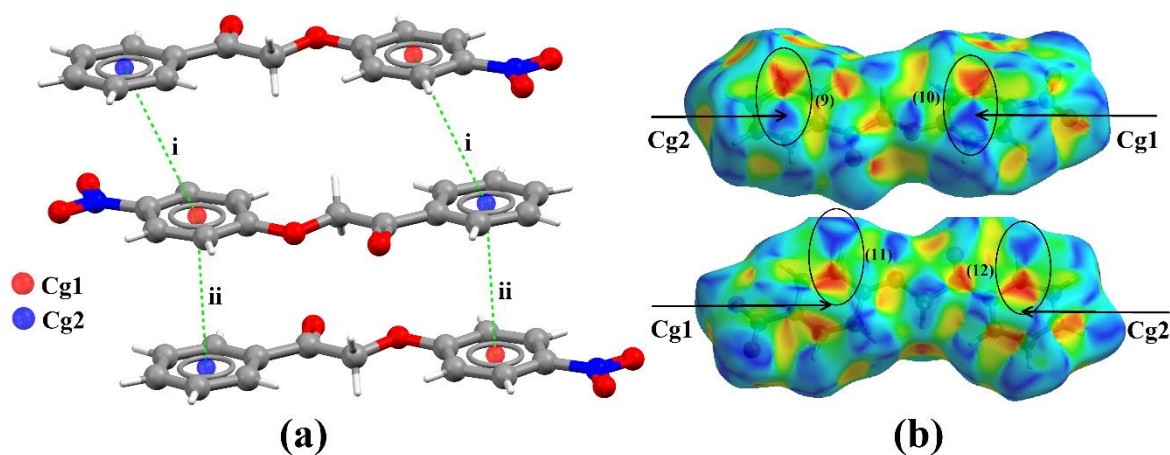
Figura 4-7: Superfície de Hirshfeld d_{norm} de NPH-PE para visualização dos contatos interatômicos. São mostradas as ligações de hidrogênio não-clássicas C13-H13...O1 (a), C10-H10...O4, C6-H6...O4 e C6-H6...O3 (b). Interações são representadas por linhas tracejadas.



Não há interações do tipo C-H...O responsáveis pela periodicidade tridimensional, sendo o mesmo alcançado através de interações do tipo $\pi \cdots \pi$. As camadas são conectadas pelos centroides Cg1 (anel aromático mais próximo ao grupo nitro) e Cg2 (anel aromático mais próximo ao grupo carbonila). A Figura 4-8(a) mostra a primeira interação $\pi \cdots \pi$, Cg1...Cg2(i), com distância de 3,961 Å e a segunda interação $\pi \cdots \pi$, Cg1...Cg2(ii), com distância de 4,296 Å alternando-se para formar o arranjo tridimensional de NPH-PE [código de simetria: (i) = (ii)]

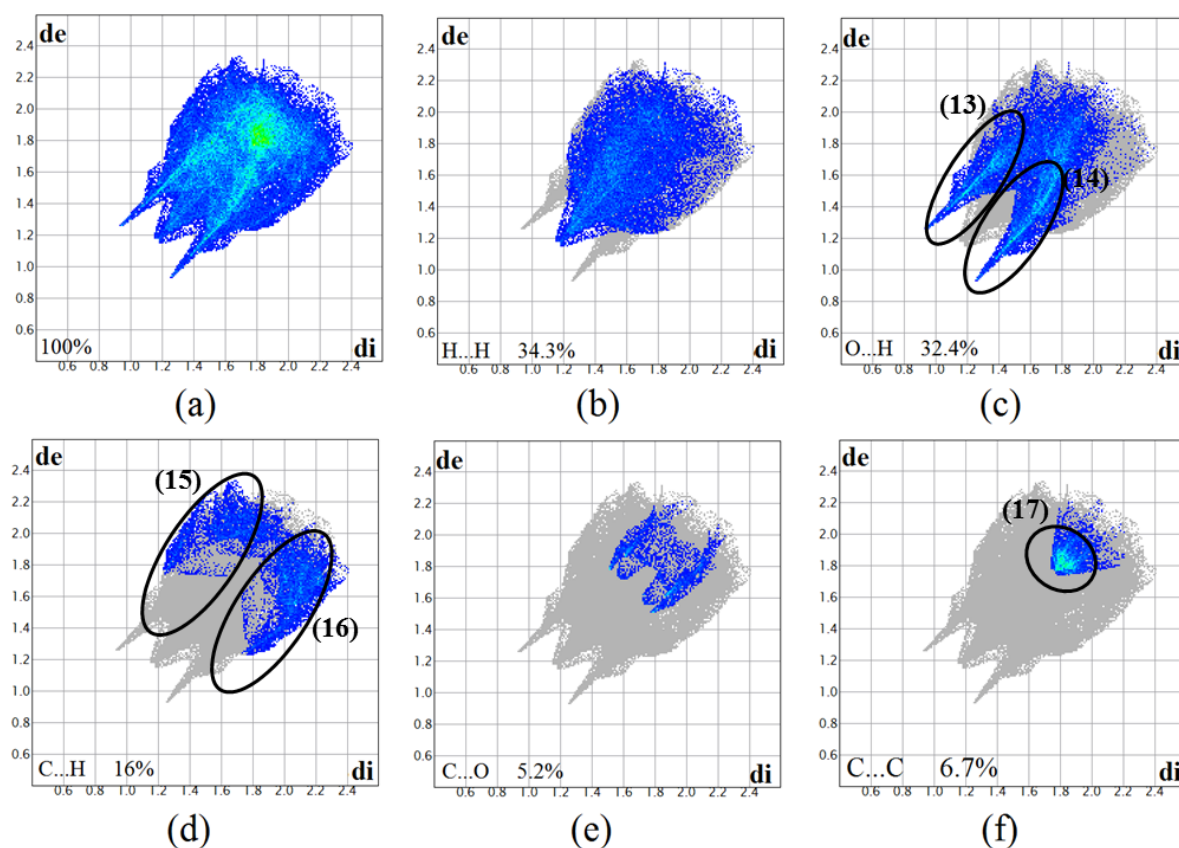
= 1-x,-y,1-z]. Como ferramenta de contato intermolecular, a análise da superfície de Hirshfeld desenvolve um importante papel na descrição de interações $\pi \cdots \pi$. Tais interações são quantitativamente descritas pelo programa PLATON (SPEK, 2009) e qualitativamente descritas pela superfície de Hirshfeld de forma indexada, como pode ser visto na Figura 4-8(b). Essa modalidade da superfície de Hirshfeld pode ser usada para identificar regiões complementares vazias (em vermelho) e cheias (em azul) onde duas moléculas se encontram. Observe duas formas triangulares acima dos centroides Cg1 e Cg2, denominadas (9), (10), (11) e (12). O primeiro triângulo (vermelho) combinado com o segundo triângulo (azul) forma uma espécie de “gravata borboleta”, indicando a presença de interações $\pi \cdots \pi$ (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

Figura 4-8: (a) Representação das interações π - π estabilizando o empacotamento cristalino de NPH-PE. Cg1 e Cg2 representam os centroides dos anéis aromáticos. (b) Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações $\pi \cdots \pi$.



Finalmente, além de indicar ligações de hidrogênio não-clássicas e interações $\pi \cdots \pi$, a análise da superfície de Hirshfeld nos fornece, também, uma identificação única para cada molécula, chamada *fingerprints*, que são a combinação de contatos *de* (ordenada – distância da superfície de hirshfeld até o átomo exterior mais próximo) e *di* (abscissa – distância da superfície até o átomo interior mais próximo) em um gráfico bidimensional a fim de representar a contribuição percentual de cada tipo de interação presente na molécula (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). A seguir, na Figura 4-9, são mostrados o *fingerprints* de NPH-PE seguido das representações dos percentuais de cada tipo de contato na qual o composto é envolvido.

Figura 4-9: *Fingerprints* de NPH-PE. (a) total de interações, (b) H...H, (c) O...H, (d) C...H, (e) C...O, (f) C...C. O esboço do *fingerprint* completo é mostrado em cinza. *di* é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície da Hirshfeld e *de* são os contatos externos mais próximos.



Em primeira instância, são analisados os sinais referentes às ligações de hidrogênio não-clássicas. Uma vez que compostos orgânicos são, na maioria das vezes, envolvidos por hidrogênios, as interações entre esses átomos constituem grande percentual do total de interações, como pode ser visto na Figura 4-9(b) (34,3%). Por outro lado, as ligações de hidrogênio não clássicas do composto (contatos O...H) são responsáveis pela base do *fingerprint*, compreendendo 32,4% das interações Figura 4-9(c). Tais contatos são caracterizados como a forma de dois picos afiados (13) e (14), na qual o pico superior (13) se encontra em regiões onde $d_e > d_i$, correspondendo aos locais de doação de ligações de hidrogênio doadores e ligação de hidrogênio e o pico inferior (14) indica os locais aceitadores de ligações de hidrogênio ($d_i > d_e$) (SPACKMAN; MCKINNON, 2002).

Por fim, os *fingerprints* podem, também, explicitar as interações hidrofóbicas do composto. Os contatos C...H podem indicar a presença de interações do tipo C-H... π , manifestando-se como a forma de “asas” (Figura 4-9(d)). Note, para NPH-PE, que nas regiões (15) e (16) a densidade de pontos é baixa, o que é refletido no baixo percentual (16%), indicando que o arranjo cristalino não é estabilizado por interações C-H... π . Somado a isso, as interações π ... π são caracterizadas por contatos C...C, mostrados na Figura 4-9(f). Ainda que em baixo percentual (6,7%), tais contatos têm extrema importância no empacotamento cristalino de NPH-PE, uma vez que o arranjo tridimensional é sustentado única e exclusivamente por essas interações. A sobreposição significativa dos anéis aromáticos (tipos de empilhamentos como o observado para NPH-PE) gera uma maior densidade de pontos em aproximadamente $d_e = d_i = 1.8 \text{ \AA}$, culminando em uma região mais clara (17) na Figura 4-9(f).

4.1.4 Difração de Raios X de Pó

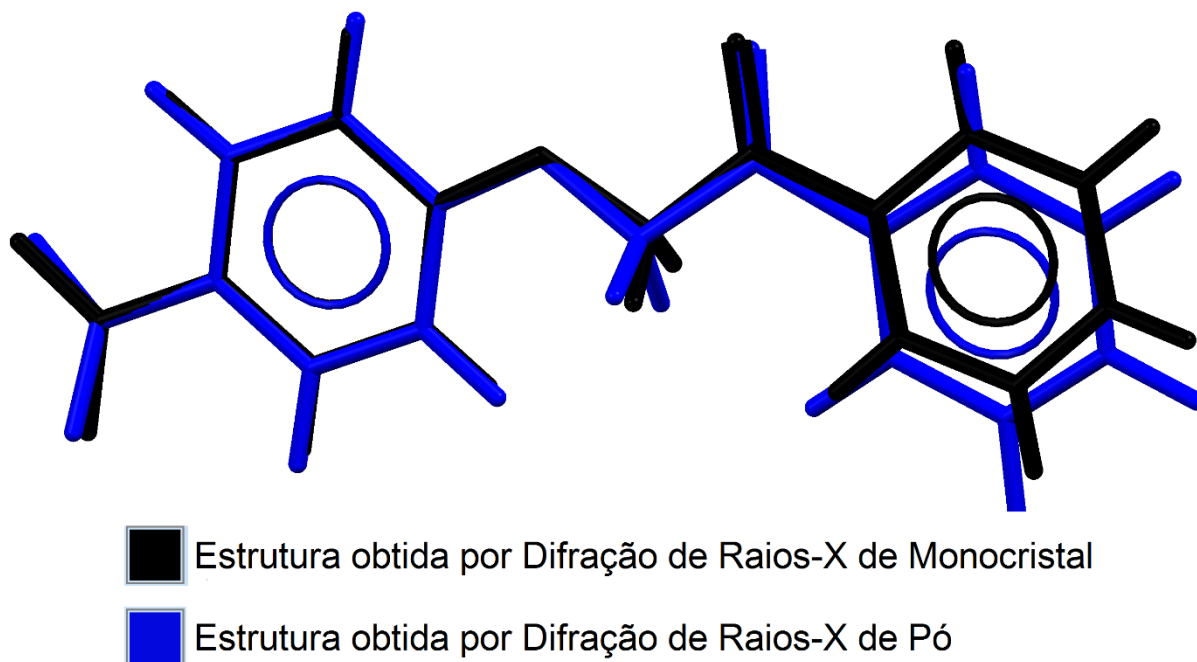
A fim de uma caracterização mais detalhada, amostras do composto NPH-PE foram também submetidas à análise de Difração de Raios-X de Pó. Os dados referentes a NPH-PE foram coletados em um difratômetro XPERT PANalytical no *beamline* XRD1 do LNLS, em colaboração com o Prof. Dr. Carlos Eduardo Maduro de Campos, do Departamento de Física da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os dados do cristal, da estrutura e do refinamento referente a DRXP são mostrados na Tabela 4-6

Tabela 4-6: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de Rietveld de NPH-PE

Peso molecular	257.24 u.a.
Temperatura	100(2) K
Comprimento de onda	1.77142 Å
Sistema cristalino, Grupo Espacial	Monoclínico, P2 ₁ /c
Dimensões da cela unitária	a=7.829(1) Å α=90°
	b=13.160(3) Å β=92.29(1)°
	c=11.399(3) Å γ=90°
Volume	1173.61 (12) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1.452 mg/m ³
Coefficiente de Absorção	1,552 mm ⁻¹
Método de refinamento	Rietveld
Goodness-of-fit (Goof)	1.028
Índice final R [I>2σ(I)]	0.03181

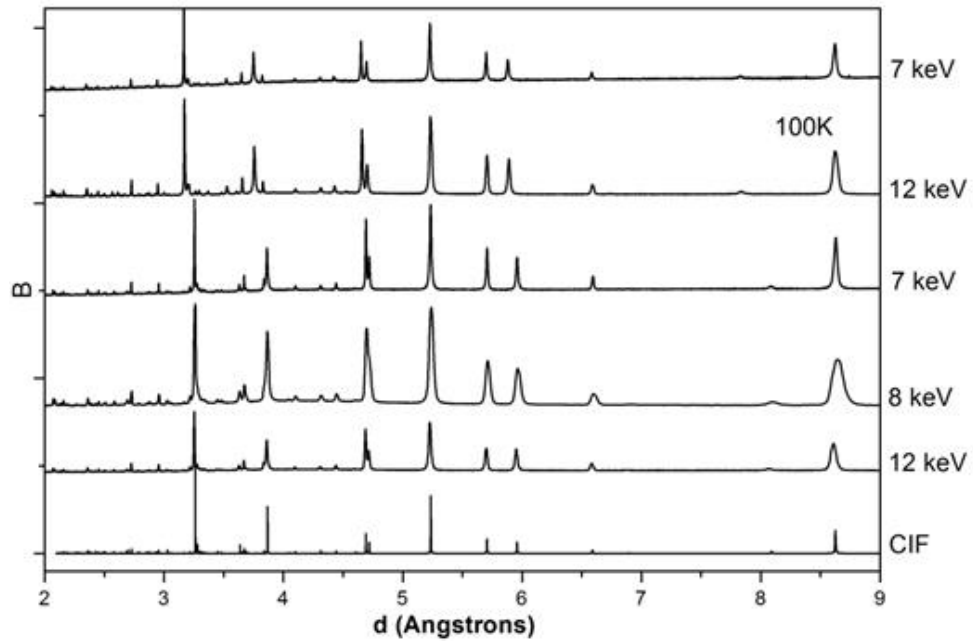
Note que os dados apresentados na Tabela 4-6 são ligeiramente diferentes dos dados apresentados na Tabela 4-1. As amostras do padrão de DRXP de NPH-PE foram coletadas em três diferentes comprimentos de onda e duas diferentes temperaturas, sendo a estrutura mostrada na Tabela 4-6 a mais coerente obtida por tal análise. A Figura 4-10 mostra a sobreposição das estruturas encontradas nos experimentos de Difração de Raios-X de Monocristal (em preto) e Difração de Raios-X de Pó (em azul)

Figura 4-10: Sobreposição das estruturas encontradas nos experimentos de Difração de Raios-X de Monocristal (em preto) e Difração de Raios-X de Pó (em azul)

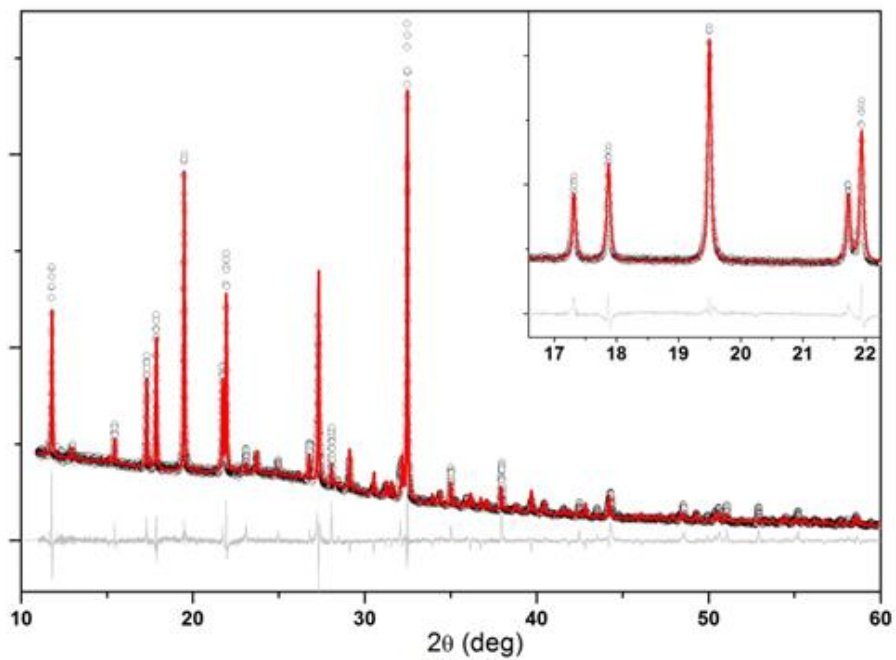


Devido a essa diferença estrutural, foi calculado um novo arquivo .cif a partir dos dados obtidos por DRXP, com novas coordenadas xyz. Embora a Figura 4-11a mostre boa concordância visual entre o padrão calculado (obtido usando CIF a partir da análise de um único cristal) e os experimentais, a análise do refinamento de Rietveld não forneceu adaptação satisfatória para a caracterização estrutural via DRXP, quando comparada à estrutura obtida por DRX. Então, várias tentativas de encontrar uma solução estrutural melhor usando DASH e a estrutura molecular encontrada por Ressonância Magnética Nuclear foram realizadas, porém, sem sucesso. Como orientação preferencial não é esperado usando capilares como suportes de amostras, esse desajuste do padrão obtido com CIF e experimentais sugere uma susceptibilidade polimórfica para o composto NPH-PE.

Figura 4-11: (a) CIF calculado e padrão de DRXP experimental de NPH-PE coletado com diferentes energias de excitação a temperatura ambiente e baixa temperatura (100K); (b) Padrão de DRXP experimental (símbolos) e teórico (linha vermelha) de NPH-PE com 7 keV e 100K (a linha cinza é a diferença entre ambos os padrões).



(a)



(b)

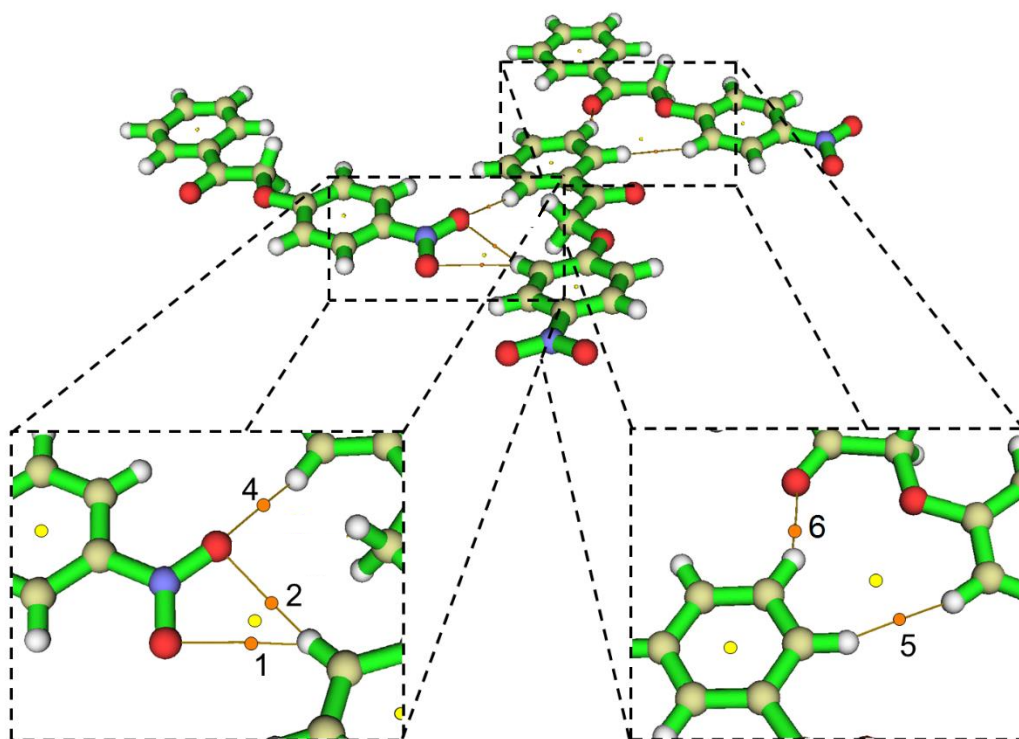
4.1.5 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas

As superfícies de Hirshfeld mostram o caráter de vizinhança do arranjo cristalino, fazendo-se necessária uma análise mais detalhada acerca das interações por si só. Tal análise pode ser dita tanto como quantitativa (no que tange os valores das distâncias das interações interatômicas) quanto qualitativa (no que tange a discriminação de locais de maior contato interatômico), mas carecem de mais informações referentes à densidade eletrônica em determinada ligação/interação na molécula.

Transcendendo as fronteiras de ambiente atômico, a QTAIM aborda, também, a formação da ligação química. Uma vez que a QTAIM é baseada na densidade eletrônica, o termo “ligação química” pode ser expandido a interações intermoleculares. Como forma de melhor explicação das interações presentes no composto NPH-PE, a Figura 4-12 mostra suas representações em uma camada formada por três unidades moleculares do composto. Nessa representação, os pontos de cor alaranjada representam alguns Pontos Críticos de Ligação (BCP – *Bond Critical Point*) (HATI; DATTA, 1992), enquanto que os pontos em amarelo representam os Pontos Críticos de Anel (RCP – *Ring Critical Points*) (PALUSIAK; GRABOWSKI, 2004) e as linhas marrons são as Linhas Interatômicas (IL – *Interatomic Lines*) (O’BRIEN; POPELIER, 1999) ou Trajetórias de Ligação (BP – *Bond Path*) (POPELIER, 1999). Além disso, os chamados Atratores Nucleares (NA – *Nuclear Attractor*) (ALCOBA et al., 2006) se encontram nos interiores dos átomos, motivo pelo qual não são exibidos na imagem. Os demais BCP’s encontram-se ocultos pelas ligações químicas. Tal análise foi feita a partir da estrutura experimental, isso é, o arquivo cif. O programa Gaussian foi usado para resolução das funções de onda do composto NPH-PE ao nível de teoria CAMB3LYP/6-311+G(d), gerando um arquivo de extensão .wfn. O programa Multiwfn (LU; CHEN, 2012), através do Laplaciano

da densidade eletrônica $\nabla^2\rho$, calcula a localização dos BCP's, RCP's, NA's e BP's a partir do arquivo .wfn, como pode ser visto na Figura 4-12:

Figura 4-12: Representação da natureza das interações interatômicas em parte de uma camada composta por três unidades moleculares do composto NPH-PE. Os pontos de cor alaranjada representam os Pontos Críticos de Ligação (BCP – *Bond Critical Point*), enquanto que os pontos em amarelo representam os Pontos Críticos de Anel (RCP – *Ring Critical Points*) e as linhas marrons são as Linhas Interatômicas (IL – *Interatomic Lines*) ou Trajetórias de Ligação (BP – *Bond Path*).



Pela análise da Figura 4-12 torna-se claro a identificação de cada BP e BCP: Os BP's dos BCP's 1, 2, 3, e 5 referem-se às interações C6-H6...O3, C6-H6...O4, C16-H16...O4 e C13-H13...O1. Note que a análise da topologia QTAIM mostrou uma interação não indicadas pelo software Mercury (MACRAE et al., 2006), indicada pelo BCP 4, que ocorre possivelmente devido à aproximação molecular causada pela interação C13-H13...O1.

Além da distância, outro parâmetro que classifica uma interação como fraca, forte ou muito forte é a energia. Ao estudarem a energia de uma ligação de

hidrogênio [X-H...O(X=C,N,O)], Espinosa, Molins e Lecomte (1998) definiram que

$$E_{HB} = \frac{V(r_{bcp})}{2} * E_h \quad (5.1)$$

onde E_{HB} = Energia da ligação de hidrogênio, $V(r_{bcp})$ = Densidade de energia no BCP correspondente e E_h é a unidade atômica de energia, com valor 2625,5 KJ/mol.

Cada BCP gerado possui um valor para a densidade de energia potencial calculado pelo Multiwfn (LU; CHEN, 2012), o qual propicia o cálculo da energia de ligação de hidrogênio através da substituição na Equação 5.1, resultando na Tabela 4-7

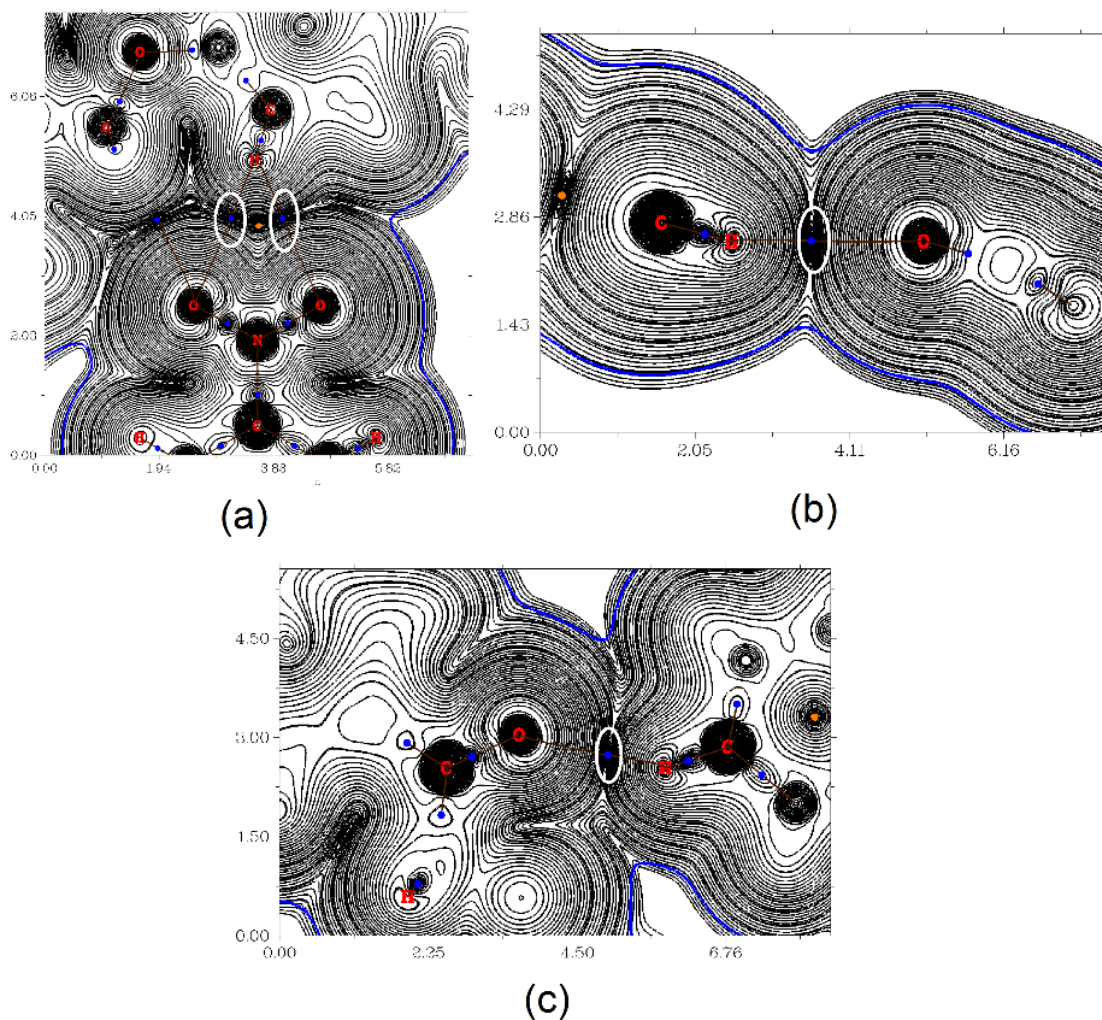
Tabela 4-7: Energia e Laplacianos da densidade eletrônica das interações intermoleculares do composto NPH-PE

BCP	$V(r_{bcp})$	E_{HB} (KJ/mol)	$\nabla^2\rho$
1	$-0,3508485299 \times 10^{-2}$	-0,460576408	0,02158621417
2	$-0,3607982320 \times 10^{-2}$	-4,73638791	0,02185036363
3	$-0,2809354607 \times 10^{00}$	-368,798026	0,01948266821
4	$-0,8726909202 \times 10^{-2}$	-11,45625005	0,006382722386
5	$-0,8341921139 \times 10^{-2}$	-10,95085698	0,05163671501

Como era de se esperar, todas as interações intermoleculares são de natureza fraca. Uma análise final da natureza das interações intermoleculares e ligações químicas pode ser realizada através dos valores da densidade eletrônica ρ , dos vetores gradiente $\nabla\rho$ e do Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho$. Partindo de um determinado ponto com densidade ρ , é calculado um vetor gradiente daquele mesmo ponto, que indica o maior incremento possível no valor da densidade eletrônica e, conseqüentemente, gerará um campo escalar em função da mesma, denominado linhas de contorno. A Figura 5-13 mostra as linhas de contorno da densidade eletrônica envolvida nas interações C6-H6...O3, C6-H6...O4, C16-H16...O4 e C13-H13...O1. Os BCP's são representados pelos pontos azuis, no

interior dos elipsoides brancos. Além disso, as trajetórias de ligação e os raios de van der Waals são indicados pelas linhas marrons e azuis:

Figura 4-13: Linhas de contorno da densidade eletrônica das interações intermoleculares C6-H6...O3, C6-H6...O4 (a), C16-H16...O4(b) e C13-H13...O1(c). Os elipsoides em branco indicam a localização dos BCP's 1, 4 e 6, enquanto que as linhas azuis representam os raios de van der Waals e as linhas marrons são as trajetórias de ligação.



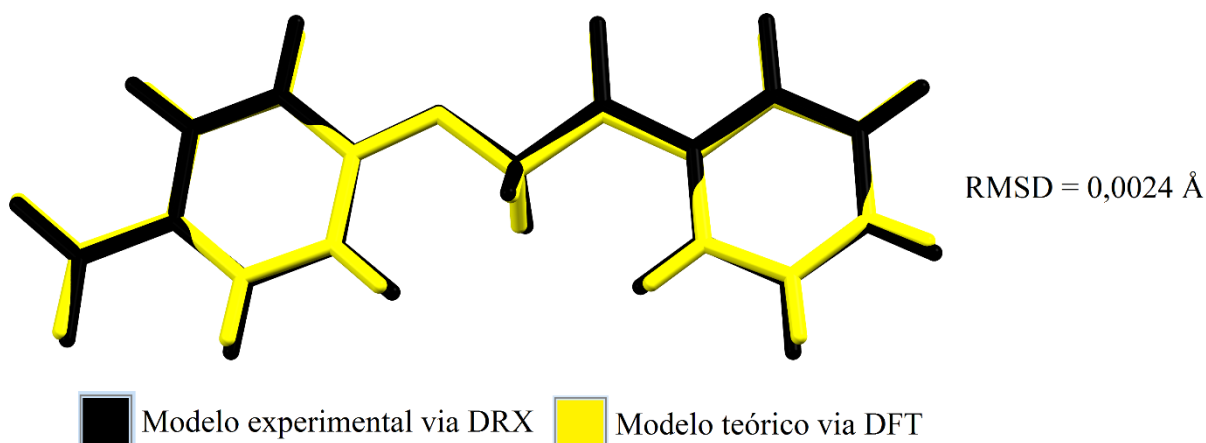
Em termos de QTAIM, o conceito “átomo” é denotado aos sistemas de camada aberta Ω formado pelas trajetórias do gradiente da densidade eletrônica, uma vez considerados todos os atratores nucleares. Dessa maneira, uma ligação química ocorre quando um BCP interliga simultaneamente dois NAs sem que a densidade eletrônica seja zero, como pode ser visto na Figura 4-13. Os BCP's das representações não têm energia suficiente para serem considerados ligações

químicas, mas, como já mostrado, são ligações de hidrogênio fracas. A presença das interações intermoleculares é confirmada através do Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho$ (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010). Os valores positivos de $\nabla^2\rho$ indicam que os núcleos atômicos envolvidos nas interações suportam toda a concentração de carga.

4.1.6 Modelo Experimental *versus* Modelo Teórico

Os parâmetros geométricos do análogo de neolignana $C_{14}H_{11}NO_4$ foram teoricamente calculados via Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d) a fim de comparação com os valores obtidos experimentalmente. Para isso, a distribuição espacial experimental (o arquivo *.cif*) foi otimizada em energia pelo programa Gaussian (FRISCH et al., 2009) a partir de um *input* de extensão *.gif* sendo possível a visualização da estrutura teórica no programa Gauss View (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009). Os valores para comprimentos de ligação e de ângulos são mostrados mais detalhadamente na Tabela 4-2 da Seção 4.1.2, enquanto que uma sobreposição dos modelos experimental e teórico é mostrada na Figura 4-14.

Figura 4-14: Sobreposição dos modelos experimental, obtido por cristalografia de raios X (representado em preto) e teórico, calculado via DFT com nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d) (representado em amarelo)



As diferenças estruturais entre os modelos experimental e teórico foram avaliadas pela da análise do desvio da raiz quadrática média (RMSD – *Root-*

Mean-Square Deviation). Em média, a correlação entre os valores experimentais e teóricos é muito boa, com RMSD de 0,0024 Å, não sendo observadas maiores discrepâncias entre ambos os modelos. Em geral, os maiores desvios entre essas medidas podem ser explicados pelo fato de os resultados de raios-X pertencem à fase sólida, enquanto que a geometria é otimizada na fase gasosa, isso é, com a molécula livre no vácuo.

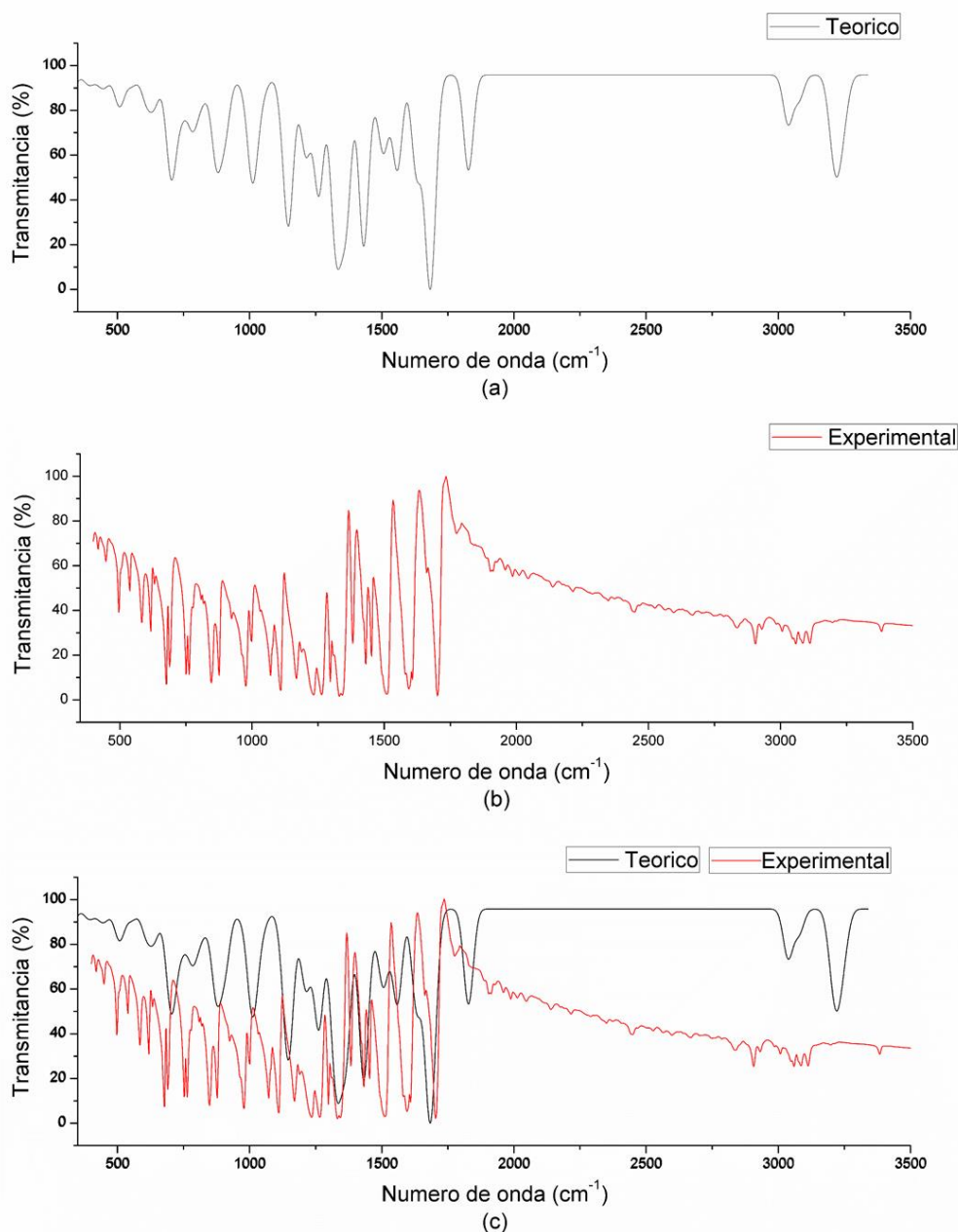
4.1.7 Infravermelho Experimental e Teórico

A fim de comparação de parâmetros experimentais e teóricos foram coletados os dados de infravermelho do composto NPH-PE no Laboratório de Química do Instituto Federal Goiano – Campus Ceres (IF Goiano), tal como a obtenção do espectro teórico feito a partir do arquivo de saída *.out* da otimização estrutural por meio do programa GaussView (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2009). O espectro de absorção experimental no estado sólido foi observado na região de 4000-400 cm^{-1} e foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR/IRAffinity-1 Shimadzu, sendo a amostra varrida em brometo de potássio (KBr) permitindo a caracterização dos principais grupos moleculares. O sólido usado apresenta-se sem coloração. As frequências experimentais e teóricas no infravermelho mostram boa concordância, sendo possível a caracterização dos principais grupos de absorção.

A Figura 4-15 mostra os espectros de absorção obtidos teoricamente (a), com nível de teoria *amb3lyp/6-311+G(d)* e experimentalmente (b), além da sobreposição de ambos espectros (c) para possível comparação de valores. Os cálculos DFT superestimam as frequências vibracionais, sendo necessária a inserção de um fator de escala de 0,958 para obtenção de valores mais acurados (BARNES et al., 2015; SCOTT; RADOM, 1996). Os estiramentos CH ocorrem em frequências entre 3050-3010 cm^{-1} , enquanto que, nos anéis aromáticos, os estiramentos CH ocorrem aos pares em 1600 cm^{-1} e 1475 cm^{-1} e os dobramentos

ocorrem na faixa de $900\text{-}600\text{ cm}^{-1}$, sendo esse último modo vibracional utilizado para a indicação de anéis substituídos (PAVIA et al., 2015).

Figura 4-15: Espectros de absorção molecular teórico (a), experimental (c) e sobreposição de ambos (c). Devido à superestimação dos valores teóricos em comparação aos experimentais, usou-se um fator de escala de 0,958.



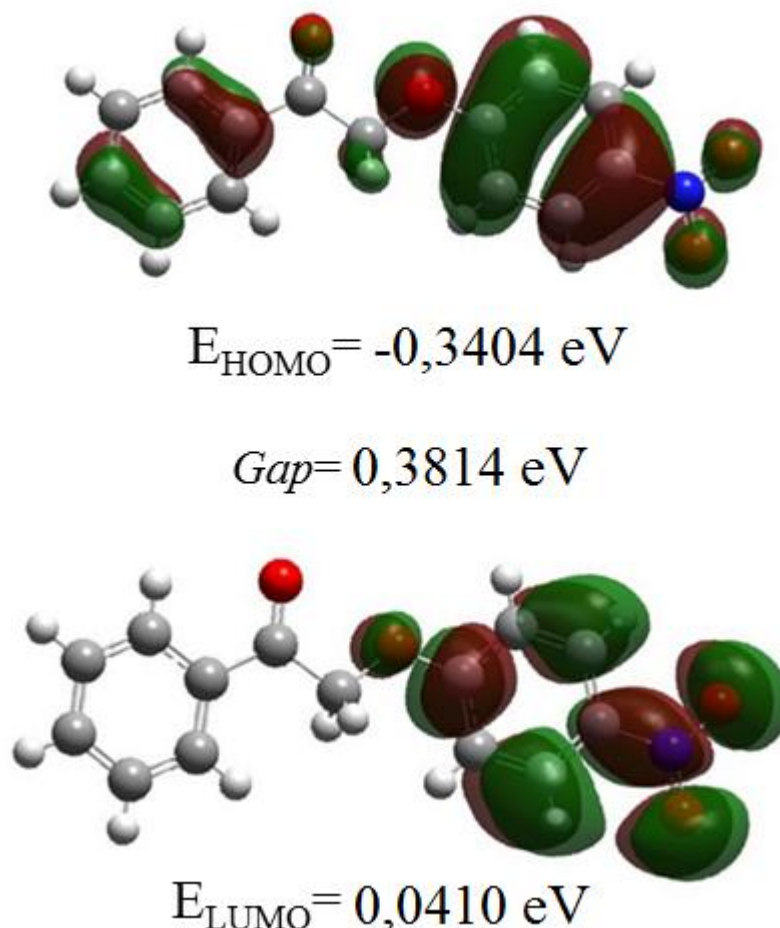
Somado a isso, a estrutura teórica escalada apresenta uma banda de absorção na faixa de $1246\text{-}1378\text{ cm}^{-1}$, com estiramento ocorrendo de $2909\text{-}2949\text{ cm}^{-1}$. Na estrutura experimental, esses mesmos modos vibracionais ocorrem em $2906\text{-}2929\text{ cm}^{-1}$ e 1452 cm^{-1} , respectivamente, aproximando-se dos valores tabelados encontrados na literatura. Além disso, os aril eters são caracterizados

por duas fortes bandas nos espectros: um estiramento C-O-C assimétrico em 1265 cm^{-1} e um estiramento simétrico em 1091 cm^{-1} (no DFT) ou 1234 cm^{-1} e 1070 cm^{-1} (experimental). Em ambos os gráficos se observa a presença de duas bandas fortes referentes à conjugação do grupo nitro com anel aromático. No gráfico de DFT, essas bandas estão presentes em 1562 cm^{-1} e 1313 cm^{-1} , enquanto que para a estrutura derivada da difração de raios X essas bandas estão localizadas em 1593 cm^{-1} e 1330 cm^{-1} . Quando conjugado com carbonos insaturados, o cromóforo NO_2 sofre um deslocamento batocrômico, evidenciado pelo alto comprimento de onda de 842 cm^{-1} (calculado) e 846 cm^{-1} (experimental) (RAJ et al., 2009). A tabela com todos os modos vibracionais teóricos e experimentais pode ser obtida no artigo publicado (VAZ et al., 2016).

4.1.8 Orbitais Moleculares de Fronteira

A diferença de energia entre o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO - *highest occupied molecular orbital*) e o orbital molecular desocupado de mais baixa energia LUMO (*lowest occupied molecular orbital*) é um importante indicador da estabilidade química das moléculas, denominado *Gap* (SKLENAR; JÄGER, 1979). Um pequeno *Gap* HOMO-LUMO automaticamente significa uma pequena energia para a transição para um estado excitado. Nesse sentido, moléculas com um pequeno *Gap* são ditas “moles” e indicam uma reatividade elevada para o composto, sendo mais polarizáveis do que moléculas “duras”, isto é, moléculas com maior *Gap* e estabilidade intramolecular. A Figura 4-16 mostra a distribuição dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO do composto NPH-PE, calculado com nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d)

Figura 4-16: Distribuição dos orbitais HOMO e LUMO do composto NPH-PE calculado com nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d). O descritor de estabilidade química é $\text{Gap}=0,3814 \text{ eV}$



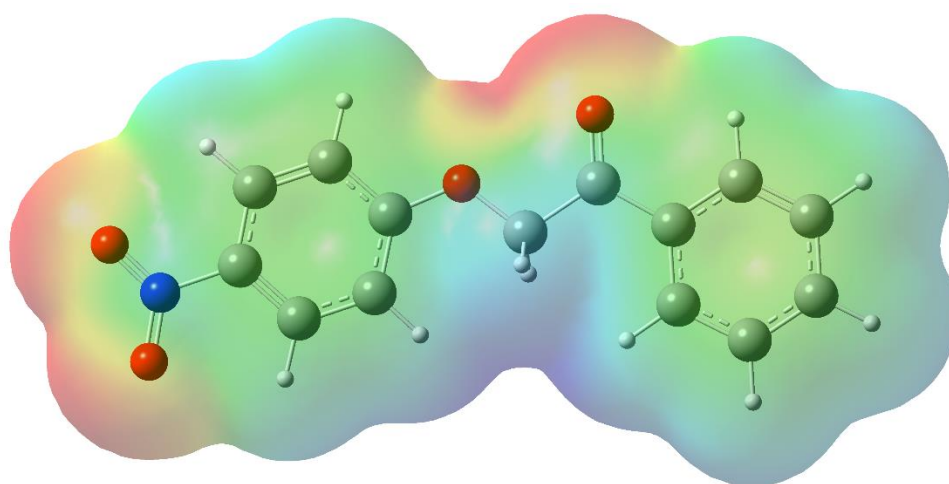
Como pode ser visto na Figura 4-16, o orbital HOMO da molécula isolada é $-0,3404 \text{ eV}$, porém, não mostrado na representação acima, o mesmo orbital de uma molécula envolvida é $-0,3310 \text{ eV}$. De semelhante modo, o orbital LUMO apresenta valores $0,0410 \text{ eV}$ (isolada) e $0,0389 \text{ eV}$ (envolvida). Consequentemente, a energia do Gap da molécula isolada é $0,3814 \text{ eV}$ e $0,3699 \text{ eV}$. Tais valores indicam que o composto tem alta estabilidade química e alta energia de excitação.

4.1.9 Mapa de Potencial Eletrostático

A distribuição da densidade eletrônica molecular é avaliada, também, através da superfície de potencial eletrostático, sendo sua importância ressaltada tendo em vista a necessidade de entendimento de sítios e mecanismos de

reatividade (SALVADOR et al., 2013). Somado às superfícies de Hirshfeld, o mapa de potencial eletrostático (MEP) tem a premissa de identificação de possíveis locais de interações intra e intermoleculares, evidenciados pela distribuição das cargas moleculares. O MEP do composto NPH-PE é mostrado na Figura 4-17

Figura 4-17: Mapa de Potencial Eletrostático calculado com o nível de teoria camb3lyp/6-311+G(d). O mapa de potencial eletrostático é caracterizado por regiões de alta densidade eletrônica, indicadas por cores quentes e regiões de baixa densidade eletrônica, indicadas por cores frias. O intervalo de densidade para o composto NPH-PE é $-4,506e^{-2} - 4,506e^{-2}$ hartrees



$-4,506e^{-2}$ hartrees δ^{-}  δ^{+} $4,506e^{-2}$ hartrees

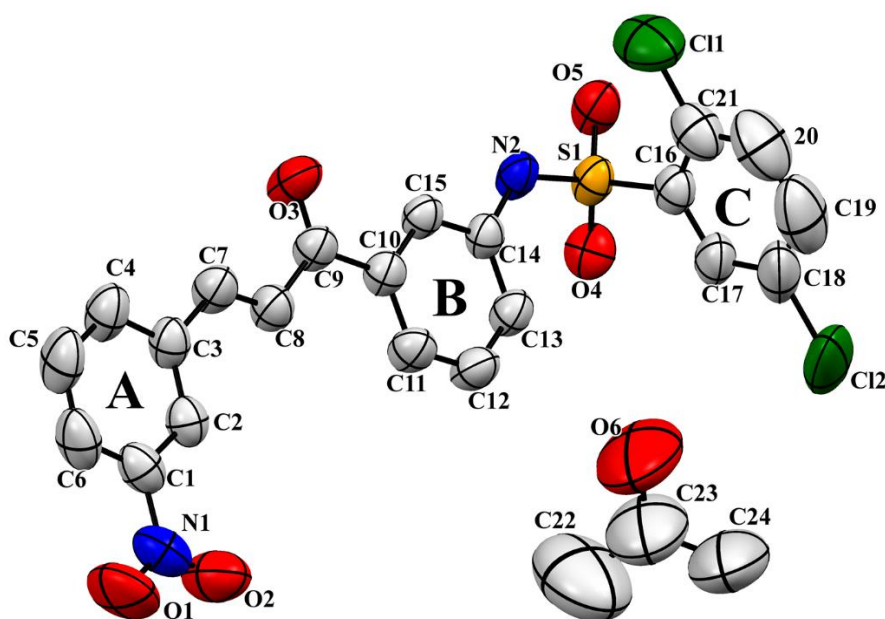
Como era de se esperar (e mostrado nas superfícies de Hirshfeld), os pontos de maior densidade eletrônica se encontram próximo aos átomos de oxigênio do grupo nitro, seguidas pelas regiões da carbonila e do oxigênio do éter, sendo o valor mais negativo próximo de $-4,506.10^{-2}$ hartrees. Em contrapartida, as regiões doadoras de NPH-PE são representadas pela cor azul e têm seu ápice próximo aos oxigênios contrários às regiões dos oxigênios, com maiores valores em aproximadamente $4,506.10^{-2}$ hartrees.

4.2 FORMA CRISTALINA I DA SULFONAMIDA CHALCONA $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_6S$

4.2.1 Parâmetros Geométricos

Os monocristais do híbrido sulfonamida-chalcona $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_6S$ foram obtidos em parceria com a Prof. Dra. Caridad Noda Perez, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás - UFG. Diferentes condições experimentais conduziram à síntese de dois polimorfos distintos do composto em questão. Para maior clareza, os mesmos serão discutidos separadamente, a começar pelo primeiro polimorfo, aqui chamado de SFC-SV. Os cristais de SFC-SV foram coletados no Instituto de Química da UFG pelo Prof. Dr. Felipe Terra Martins, sendo sua estrutura resolvida através do programa SHELXT (SHELDRICK, 2015b). A representação ORTEP, que mostra os deslocamentos térmicos e vibracionais da estrutura resolvida, é mostrada na Figura 4-18

Figura 4-18: Representação ORTEP a 50% de probabilidade, mostrando o esquema de numeração do composto SFC-SV. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza



O residual eletrônico advindo da solução da estrutura foi refinado pelo programa SHELXL (SHELDRICK, 2015a) de modo ao aparecimento de uma molécula do solvente utilizado na experimentação (acetona) cristalizado junto à SFC-SV. Dessa maneira, duas unidades assimétricas contendo uma molécula de SFC-SV e uma molécula de acetona relacionam-se unicamente por um centro de inversão (grupo espacial P-1), dando origem a uma cela unitária triclinica de dimensões $a=8.2307 \text{ \AA}$, $b=11.7113 \text{ \AA}$, $c=13.6051 \text{ \AA}$, $\alpha=83.726^\circ$, $\beta=86.592^\circ$ e $\gamma=72.289^\circ$. Dados técnicos completos referentes à rotina cristalográfica e ao cristal são mostrados na Tabela 4-8

Tabela 4-8: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de SFC-SV

Peso molecular	535,38 u.a.
Temperatura	298 (2) K
Comprimento de onda	0,71073
Sistema Cristalino, Grupo Espacial	Triclinico, P -1
Dimensões da cela unitária	$a= 8,2307 \text{ \AA}$
	$b= 11,7113 \text{ \AA}$
	$c= 13,6051 \text{ \AA}$
	$\alpha= 83,726^\circ$
	$\beta= 86,592^\circ$
	$\gamma= 72,289^\circ$
Volume	$1241,31 \text{ \AA}^3$
Z, Densidade Calculada	2, 1432 mg/m^{-3}
Coefficiente de Absorção	$0,388 \text{ mm}^{-1}$
F (000)	552
Reflexões coletadas/únicas	20146 / 4779 [R(int) = 0,0340]
Método de refinamento	Mínimos Quadrados em F^2
Goodness-of-fit on F^2	1,023
Índice final R [$I > 2\sigma(I)$]	0,0597
Índice R (todos os dados)	0,0481

A molécula estudada é uma chalcona com um grupo nitro ligado na posição *meta* do anel aromático A e um átomo de hidrogênio do anel aromático B substituído por uma benzenosulfonamida com dois átomos de cloro ligados nas posições 2 e 5 do anel aromático. As propriedades ópticas estão intrinsecamente ligadas à planaridade molecular, uma vez que tal propriedade influencia o grau de conjugação π ao longo da molécula (MENEZES; JAYARAMA; NG, 2015). Os

desvios de planaridade de SFC-SV foram avaliados através dos ângulos formados entre os planos dos anéis aromáticos e os ângulos diedrais em torno das ligações σ . Para isso, foram criados planos nos aromáticos A, B e C, nas cores azul, vermelha e verde, respectivamente. A Figura 4-19 traz a representação dos ângulos entre os aromáticos de SFC-SV. A análise de tal figura mostra a alta planaridade na porção referente à chalcona, reconhecida pelo baixo valor de ϕ_1 ($1,41^\circ$), enquanto os ângulos $\phi_2 = 84,96^\circ$ e $\phi_3 = 85,76^\circ$ indicam que a porção da sulfonamida pode ser considerada perpendicular à porção da chalcona. O pequeno desvio de planaridade é alcançado pela combinação dos ângulos torcionais C4-C3-C7-C8 ($-175,58^\circ$), C7-C8-C9-C10 ($174,14^\circ$) e C8-C9-C10-C15 ($177,67^\circ$) enquanto que a quase perpendicularidade da sulfonamida é alcançada através do ângulo N2-S1-C16 ($105,57^\circ$). A Tabela 4-9 lista os principais ângulos diedrais para SFC-SV

Figura 4-19: Representação dos ângulos interplanares dos aromáticos de SFC-SV

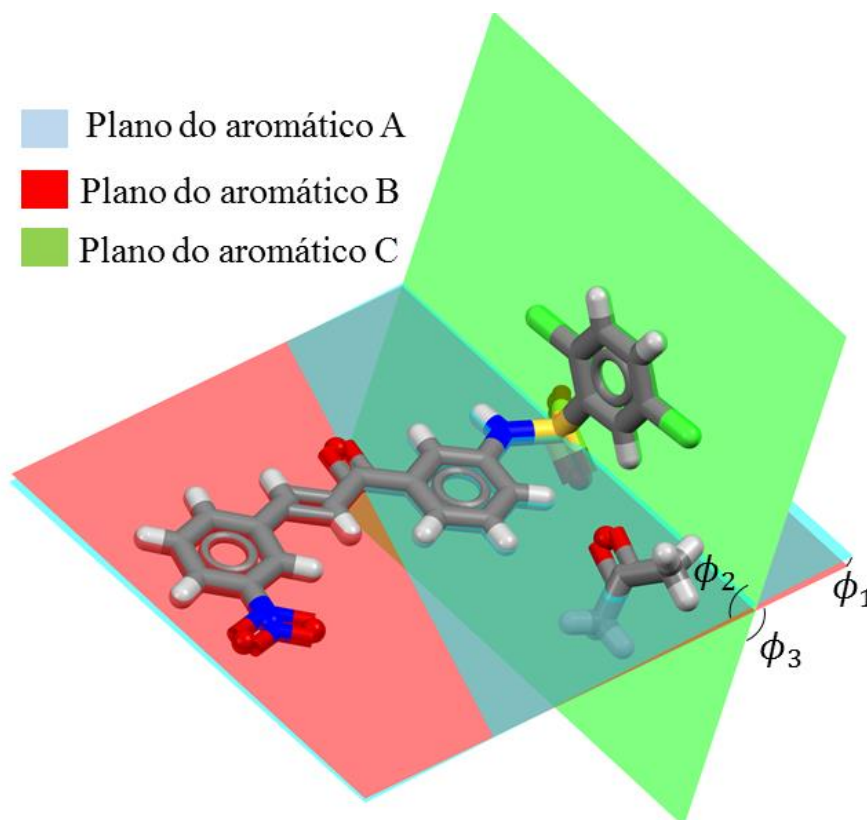


Tabela 4-9: Principais ângulos diedrais de SFC-SV

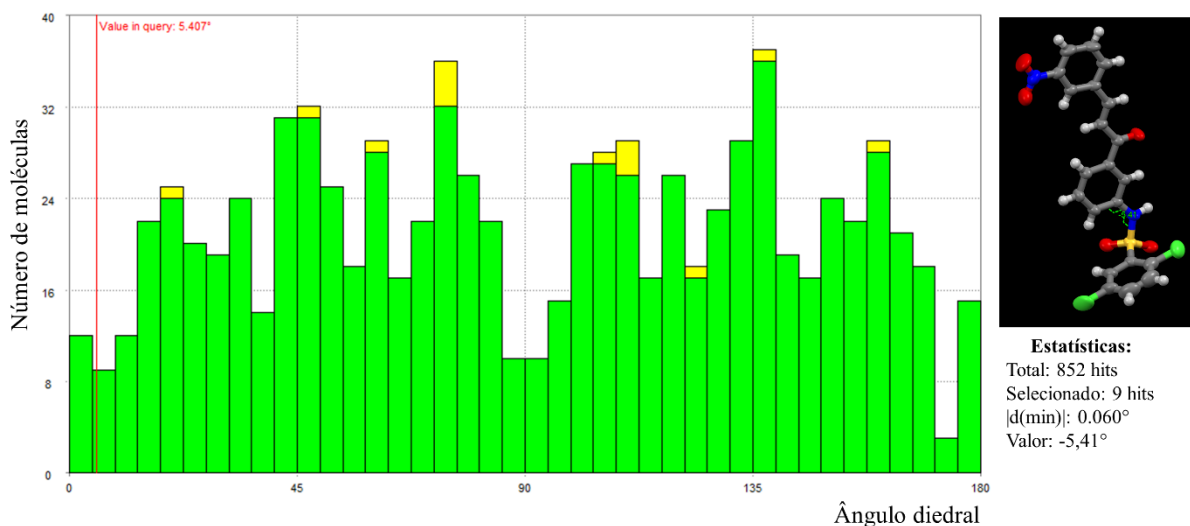
Átomos	Ângulos Diedrais (°)
O1-N1-C1-C6	-2,3(6)
O2-N1-C1-C2	-2,5(5)
C2-C3-C7-C8	5,5(5)
C4-C3-C7-C8	-175,6(3)
C7-C8-C9-C10	174,1(3)
C8-C9-C10-C15	177,7(3)
C8-C9-C10-C11	-1,4(4)
C15-C14-N2-S1	176,0(2)
C14-N2-S1-O4	43,6(3)
C14-N2-S1-O5	173,6(3)
C14-N2-S1-C16	-69,9(3)

A hibridização é majoritariamente do tipo sp^2 , correspondendo à geometria trigonal plana para todos os anéis aromáticos, para o grupo nitro, para a porção olefínica, para a carbonila e para o grupo amina. Em contrapartida, o grupo sulfona tem geometria molecular tetraédrica, o que favorece a torção da sulfonamida em relação à chalcona. Os valores dos ângulos e comprimentos de ligação, tanto da molécula SFC-SV quanto do solvente cristalizado, são mostrados na Tabela 4:10.

Tabela 4-10: Ângulos e comprimentos das ligações presentes em SFC-SV

Átomos	Ang. (°)	Átomos	Ang. (°)	Átomos	Dist. (Å)	Átomos	Dist. (Å)
O6-C23-C22	118,6(8)	C14-C15-C10	120,8(3)	O6-C23	1,259(9)	C7-C3	1,467(4)
O6-C23-C24	117,1(7)	C14-N2-S1	127,6(2)	C23-C22	1,437(10)	C16-C21	1,375(5)
C22-C23-C24	124,2(8)	C12-C11-C10	119,5(3)	C23-C24	1,485(9)	C16-C17	1,394(4)
C19-20-C21	119,9(4)	C21-C16-C17	119,4(3)	20-C19	1,385(8)	C1-C6	1,379(5)
C18-C19-20	120,5(4)	C21-C16-S1	124,0(3)	20-C21	1,395(7)	C1-N1	1,466(5)
O5-S1-O4	119,49(14)	C17-C16-S1	116,6(2)	C19-C18	1,329(7)	C17-C18	1,365(5)
O5-S1-N2	105,77(13)	C6-C1-C2	122,3(3)	S1-O5	1,420(2)	N1-O2	1,206(4)
O4-S1-N2	109,38(14)	C6-C1-N1	119,3(3)	S1-O4	1,420(2)	N1-O1	1,222(4)
O5-S1-C16	109,80(14)	C2-C1-N1	118,4(3)	S1-N2	1,615(2)	C3-C4	1,391(4)
O4-S1-C16	106,08(14)	C18-C17-C16	120,2(4)	S1-C16	1,779(3)	C4-C5	1,381(5)
N2-S1-C16	105,54(13)	O2-N1-O1	123,6(4)	C11-C21	1,729(4)	C5-C6	1,377(6)
C15-C14-C13	119,4(2)	O2-N1-C1	118,7(3)	C12-C18	1,730(5)		
C15-C14-N2	117,2(2)	O1-N1-C1	117,7(3)	C14-C15	1,384(4)		
C13-C14-N2	123,3(2)	C2-C3-C4	118,7(3)	C14-C13	1,389(4)		
C7-C8-C9	122,1(3)	C2-C3-C7	122,6(3)	C14-N2	1,412(3)		
C11-C10-C15	119,4(2)	C4-C3-C7	118,6(3)	O3-C9	1,215(3)		
C11-C10-C9	123,0(2)	C5-C4-C3	120,9(3)	C8-C7	1,312(4)		
C15-C10-C9	117,6(2)	C6-C5-C4	120,6(3)	C8-C9	1,476(4)		
C12-C13-C14	119,5(3)	C5-C6-C1	118,1(3)	C10-C11	1,388(4)		
C1-C2-C3	119,3(3)	C16-C21-20	119,0(4)	C10-C15	1,388(4)		
O3-C9-C8	120,9(3)	C16-C21-C11	121,6(3)	C10-C9	1,497(4)		
O3-C9-C10	120,1(2)	20-C21-C11	119,4(3)	C13-C12	1,380(4)		
C8-C9-C10	119,0(2)	C19-C18-C17	121,1(4)	C2-C1	1,380(4)		
C11-C12-C13	121,3(3)	C19-C18-C12	119,6(4)	C2-C3	1,385(4)		
C8-C7-C3	127,0(3)	C17-C18-C12	119,4(4)	C12-C11	1,376(4)		

A validação dos parâmetros geométricos supracitados foi feita através da análise estatística do programa Mogul (MACRAE et al., 2008), que faz uma busca de moléculas semelhantes no banco de dados CSD e compara os valores experimentais aos valores das demais moléculas. A partir dos resultados, concluiu-se que os padrões geométricos encontrados para SFC-SV estão de acordo com a literatura, o que indica uma boa solução e refinamento da mesma. Todos os valores encontram-se próximo aos valores médios calculados para as moléculas pesquisadas. O número de *hits*, isso é, das moléculas usadas no cálculo estatístico, depende da ligação tomada como referência, estando seu valor no intervalo de 245 a +20000 moléculas. Para a amostragem referente aos ângulos, esse valor varia de 46 a 13246 moléculas. Diferente da conformidade dos ângulos e comprimentos de ligação, há um ângulo diedral que se encontram fora da média calculada, como pode ser visto através do histograma da Figura 4-20

Figura 4-20: Histograma da análise do Mogul para o ângulo diedral C13-C14-N2-S1

O histograma acima mostra que o ângulo torsional C13-C14-N2-S1 encontra-se em concordância com apenas nove das 852 moléculas usadas como parâmetro amostral. Para as moléculas semelhantes, esse ângulo diedral é mais encontrado com valores nos intervalos 66,834° a 71,105° e 129,744° a 134,206°, enquanto que para SFC-SV esse valor é de apenas -5,41°. O fato de nenhum dos nove *hits* com valores tão baixos (semelhantes a SFC-SV) não possuírem moléculas de solventes cristalizadas junto à molécula principal indica que a acetona pode não ter considerável influência no desvio desse ângulo diedral.

4.2.2 Interações Intermoleculares e Empacotamento

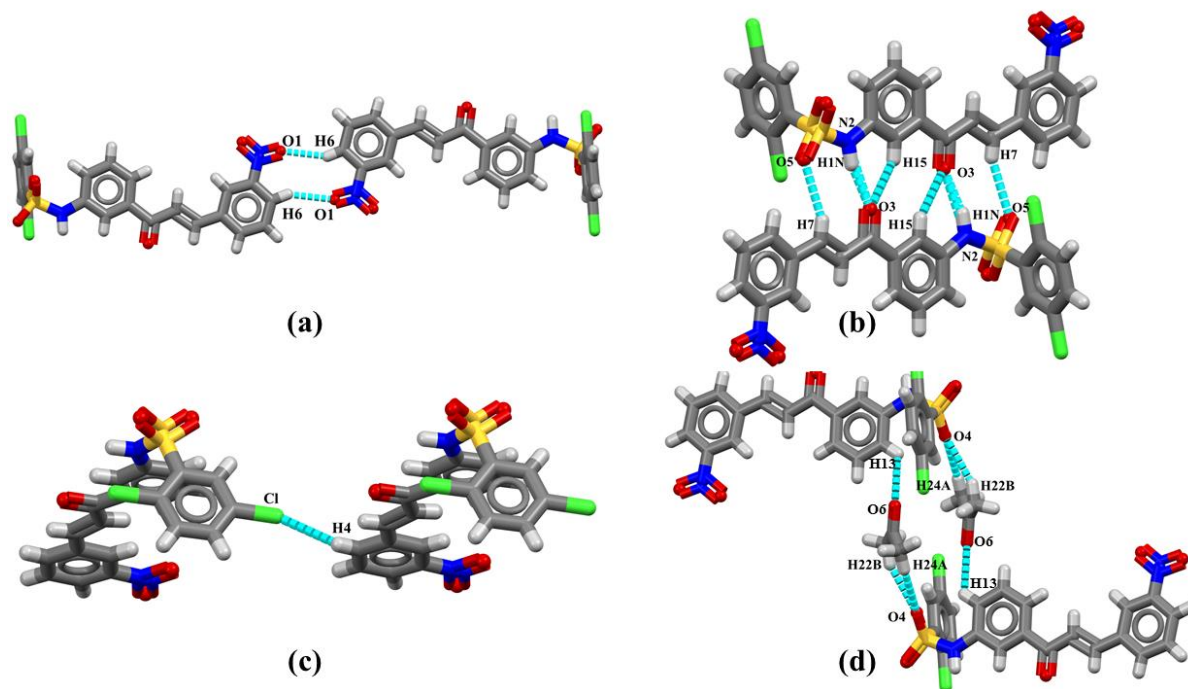
Após refinado, o modelo encontrado para SFC-SV foi submetido à análise das possíveis interações intermoleculares envolvidas no arranjo cristalino através dos programas PARST (NARDELLI, 1995) e Mercury (MACRAE et al., 2008). O entendimento de tais interações se faz imprescindível, uma vez que torna possível o entendimento do empacotamento cristalino e a condução à química supramolecular do cristal, além de facilitar o entendimento da estabilidade química. As principais interações encontradas para SFC-SV são listadas na Tabela 4-11

Tabela 4-11: Interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento de SFC-SV

N.	D-H...A	d(D-H)Å	d(H...A)Å	d(D...A)Å	d(H...A) (°)	Códigos de simetria
1	N2-H1N...O3	0,910	1,995	2,886	165,91	-x,1-y,-z
2	C15-H15...O3	0,869	2,514	3,253	143,51	-x,1-y,-z
3	C7-H7...O5	0,871	2,636	3,459	157,99	-x,1-y,-z
4	C4-H4...Cl2	0,883	2,936	3,511	124,43	-1+x,y,-1+z
5	C6-H6...O1	0,947	2,540	3,405	151,87	-2-x,-y,-z
6	C22-H22B...O4	0,960	2,684	3,581	155,69	1-x,-y,1-z
7	C24-H24A...O4	0,960	2,692	3,607	159,45	1-x,-y,1-z
8	C13-H13...O6	0,930	2,678	3,300	124,96	Intramolecular

Para uma discussão mais clara, as interações foram enumeradas de acordo com a primeira coluna da tabela acima. Na mesma, D-H...A são os átomos envolvidos na interação, d(D-H)Å, d(H...A)Å e d(D...A)Å são as distâncias entre o átomo doador e o próton, entre o próton e o átomo aceitador e entre o átomo doador e o átomo aceitador, respectivamente, enquanto que a penúltima coluna exibe os ângulos das interações, representados por d(H...A) (°) e a última refere-se aos códigos de simetria. Interações do tipo C-H...O, ligações de hidrogênio (N-H...O) e C-H...Cl são as responsáveis pelo empacotamento cristalino da SFC-SV, estando presentes em duas formas diméricas e uma forma tetramérica que são mostradas na Figura 4-21

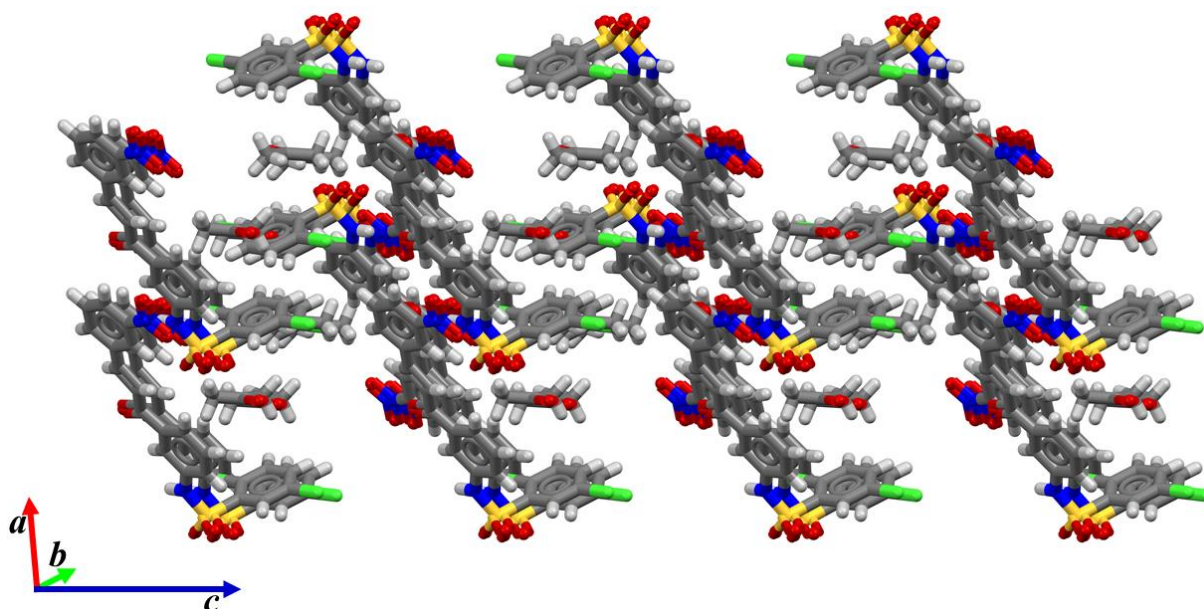
Figura 4-21: Representação gráfica das interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino de SFC-SV. São notadas duas formas diméricas (a) e (b) e uma forma tetramérica (d).



O primeiro desses dímeros é apresentado na Figura 4-21a, e a sua formação se deve à aproximação do grupo nitro e de seu anel aromático adjacente. Já o Segundo dímero, 5-21b, envolve a atração entre duas regiões de chalconas através dos grupos carbonila e sulfona. Tais interações são do tipo bifurcada, na qual a mesma região receptora é disputada por dois grupos doadores (1 e 2), e unidirecional (3). Em 5-21c a estabilidade é conferida pela atração do cloro, presente na sulfonamida, e o nitrobenzeno da chalcona. Considerando uma molécula de solvente como unidade molecular, a estabilidade do empacotamento da SFC-SV é alcançada, também, pela tetramerização de duas moléculas de solvente e duas moléculas de SFC-SV através das interações 6, 7 e 8 envolvendo os hidrogênios do solvente com o grupo sulfona de SFC-SV e o átomo de oxigênio da acetona com os hidrogênios do anel A da chalcona. Nesse sentido o papel principal do solvente é a coordenação de molécula de SFC-SV, como pode ser visto na Figura 4-21d. Além da formação dos dímeros, as interações desenvolvem

importante papel na simetria translacional do cristal: as interações 6, 7 e 8 são as responsáveis pelo crescimento ao longo do eixo *a*, enquanto que as interações 1, 2, 3 e 5 garantem a periodicidade na direção dos eixos *a* e *b* e, finalmente, a interação 4 leva a expansão na direção dos eixos *a* e *c*. O efeito final dessas interações conduzem ao empacotamento cristalino observado na Figura 4-22

Figura 4-22: Empacotamento cristalino do tipo *sandwich-herringbone* do composto SFC-SV. Note a função de coordenação do solvente cristalizado junto à molécula principal.



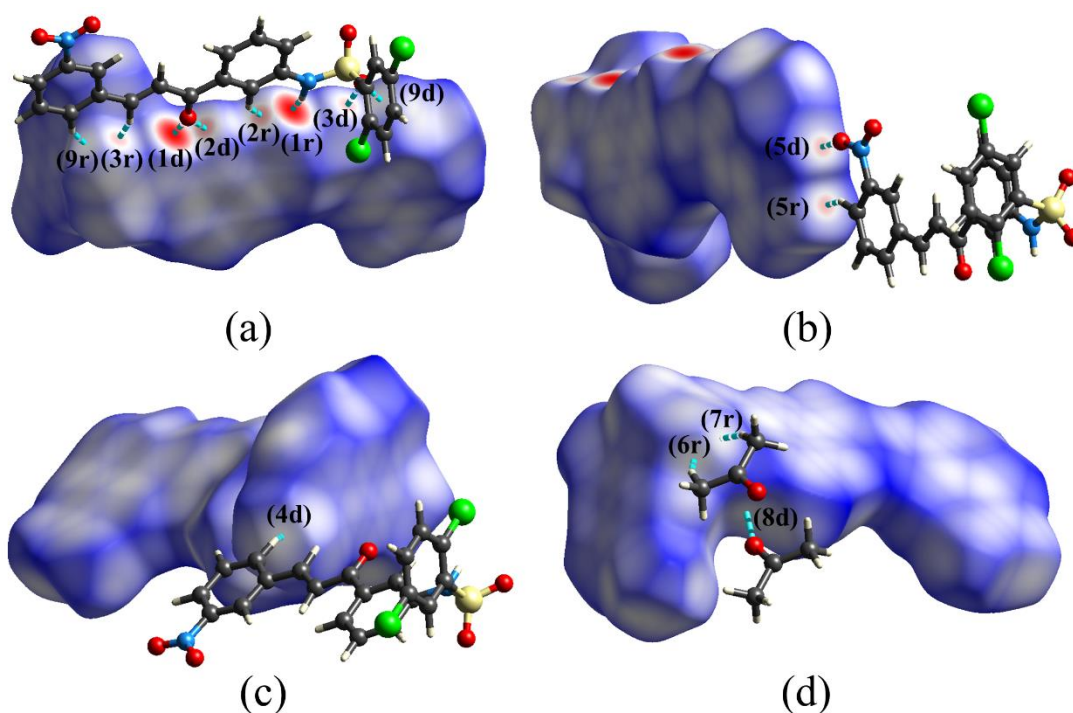
Devido à presença do solvente, o processo de automontagem mostrado na Figura 4-22 segue de forma heteromérica, baseado na associação dos blocos de montagem através das interações intermoleculares já discutidas. Como previsto por Desiraju (1989, 1997), o arranjo supramolecular de SFC-SV é do tipo *sandwich-herringbone*, isso é, arranjo semelhante ao empacotamento γ , diferenciando-se principalmente pelo tamanho do eixo *b*. Algumas características do arranjo cristalino *sandwich-herringbone* são: a) a presença de dímeros; (b) eixo *b* maior que 8,0 Å; e (c) interações $\pi \cdots \pi$ combinadas às interações C-H \cdots π . A simples análise visual da Figura 4-22 infere tal tipo de arranjo, onde podem ser notadas camadas do “sanduíche” formadas alternativamente pelas porções das

chalconas e pelos anéis aromáticos das sulfonamidas, ambos coordenados pelas moléculas de acetona.

4.2.3 Análise das Superfícies de Hirshfeld

Como descrito pela natureza do empacotamento cristalino de SFC-SV, o mesmo é estabilizado majoritariamente pela presença de dímeros. Os softwares usados na determinação das interações intermoleculares exploram o aspecto qualitativo de tais interações, sendo necessária uma ferramenta útil para a quantificação, mesmo que com baixa precisão, para esse fim. Dentre outros meios, foi utilizada a metodologia de análise topológica das superfícies de Hirshfeld para um estudo mais aprofundado do arranjo cristalino de SFC-SV. Em primeira instância, foi utilizada a função de distância normalizada do programa Crystal Explorer, como estudado por F. L. Hirshfeld. A Figura 5-23 traz a representação dos contatos envolvidos em SFC-SV

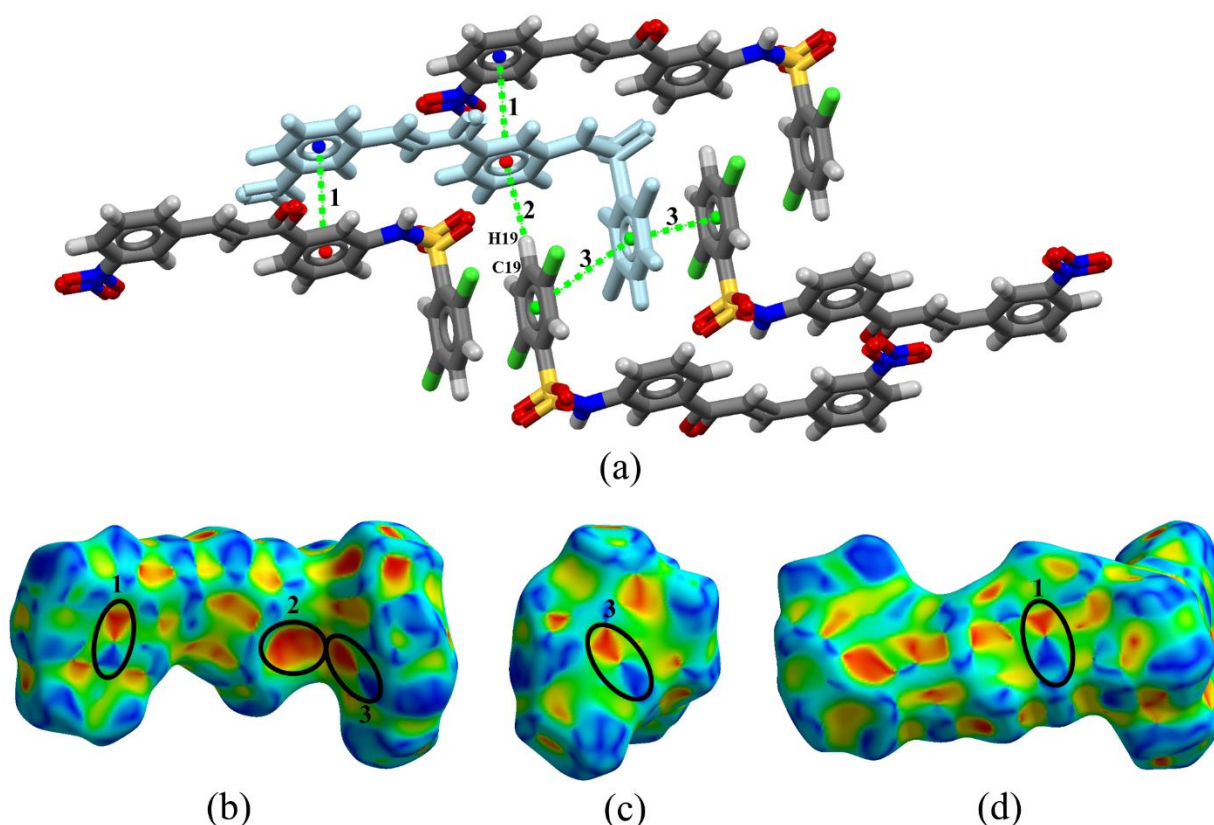
Figura 4-23: Superfícies de Hirshfeld d_{norm} de SFC-SV mostrando os contatos referentes aos dímeros formados. Interações são representadas por linhas tracejadas, enquanto as letras "d" e "r" são as regiões doadoras e receptoras, respectivamente.



O empacotamento cristalino de SFC-SV é altamente dimérico, podendo esses dímeros ser melhores estudados a partir da intensidade dos contatos *de* e *di*. A alta intensidade dos contatos 1(d) e 1(r) na Figura 4-23a indica que o primeiro dímero é estabilizado principalmente pela ligação de hidrogênio, corroborando a maior força desse tipo de interação. Devido à maior eletronegatividade dos átomos de enxofre em detrimento dos átomos de carbono, há uma ligeira diminuição de intensidade das interações envolvendo o grupo sulfona quando comparadas às interações envolvendo a carbonila. Embora com intensidade baixa, a superfície de Hirshfeld indica uma interação envolvendo os átomos C4-H4...O5 [9(r) e 9(d)], embora a mesma não tenha sido identificada pelos parâmetros geométricos usados no programa Mercury. A relativa estabilidade do dímero 2 é estudada na Figura 4-23b: os contatos 5(d) e 5(r) indicam a interação entre os nitrobenzenos. Apesar de a interação entre os átomos de cloro e os nitrobenzenos ter intensidade fraca (Figura 4-23c), tais interações têm papel importante no arranjo supramolecular de SFC-SV, como já discutido anteriormente. Assim como as interações envolvendo os átomos de cloro, as interações envolvendo as moléculas do solvente têm baixa intensidade e são representados pelos contatos 6(r), 7(r) e 8(d). A importância de tal interação é pautada na reprodutibilidade da mesma, o que proporciona a estabilização tetramérica também já discutida.

A segunda abordagem obtida através das superfícies de Hirshfeld envolve a caracterização das interações hidrofóbicas presentes em SFC-SV. Para isso, semelhantemente às superfícies d_{norm} , o programa Crystal Explorer calcula uma isosuperfície. Porém, diferentemente da função normalizada, a forma indexada é pautada na aplicação de uma função de curvatura capaz de identificar regiões côncavas e convexas. As interações hidrofóbicas de SFC-SV são mostradas na Figura 4-24a, seguidas de suas respectivas superfícies nas Figura 4-24b, 5.24b e 5.24c

Figura 4-24: Arranjo cristalino de SFC-SV evidenciando as interações hidrofóbicas (a) seguido de suas representações nas superfícies de Hirshfeld de forma indexada (b), (c) e (d). A molécula no interior das superfícies é destacada pela cor azul clara, em (a)

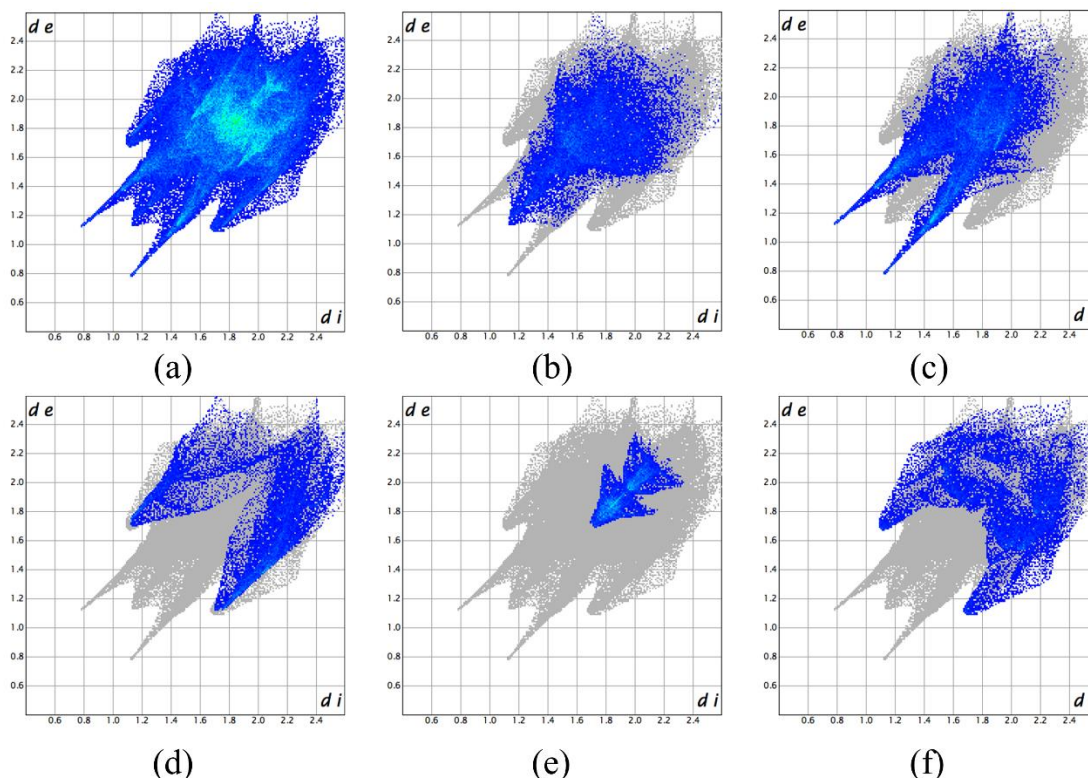


Além das interações clássicas e não-clássicas já abordadas, o empacotamento cristalino de SFC-SV é estabilizado, também, por interações hidrofóbicas do tipo $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots \pi$. A primeira delas envolve uma interação entre os centros de gravidade do nitrobenzeno (Cg1 – em azul) e da benzenosulfonamida (Cg2 – em vermelho). Os mesmos estão distantes 3,764 Å e deslocados 1,534 Å um em relação ao outro (código de simetria $-1+x,y,z$). A segunda interação é originada através da aproximação dos diclorobenzenos, das porções referentes às sulfonamidas, distantes 4.189 Å e com um deslocamento de 1,507 Å (código de simetria $1-x,1-y,1-z$). Somado à essas duas interações $\pi \cdots \pi$, nota-se a presença de uma interação $C-H \cdots \pi$ envolvendo os átomos C19-H19...Cg2 [$d(D-H) = 0,929$ Å, $d(H \cdots Cg) = 3,026$ Å; $a(D-H \cdots Cg) = 174,41^\circ$]. As interações $\pi \cdots \pi$ são caracterizadas pelas formas triangulares vermelhas e azuis,

formando uma espécie de “gravata borboleta”, marcadas por (1) e (3) na Figura acima. Em contrapartida, o anel aromático envolvido na interação C-H... π é caracterizado por uma mancha vermelha logo acima de seu centro de gravidade, marcado por (2). Tais superfícies são uma escala de cores variando da cor azul até a cor vermelha, onde regiões azuis são regiões de curvatura convexa e regiões vermelhas têm curvatura côncava.

Uma última análise obtida através do *Crystal Explorer* é baseada na quantificação dos tipos de contatos. Tal quantificação é feita através da plotagem de um gráfico bidimensional contendo os contatos *di* (distância entre um núcleo interior até a superfície de Hirshfeld) na abcissa e os contatos *de* (distância entre um núcleo exterior até a superfície de Hirshfeld) na ordenada, chamado *fingerprint*. O *fingerprint* é único para cada molécula, sendo suficiente para diferenciar possíveis polimorfos. A Figura 5-25 mostra os *fingerprints* de SFV-SV

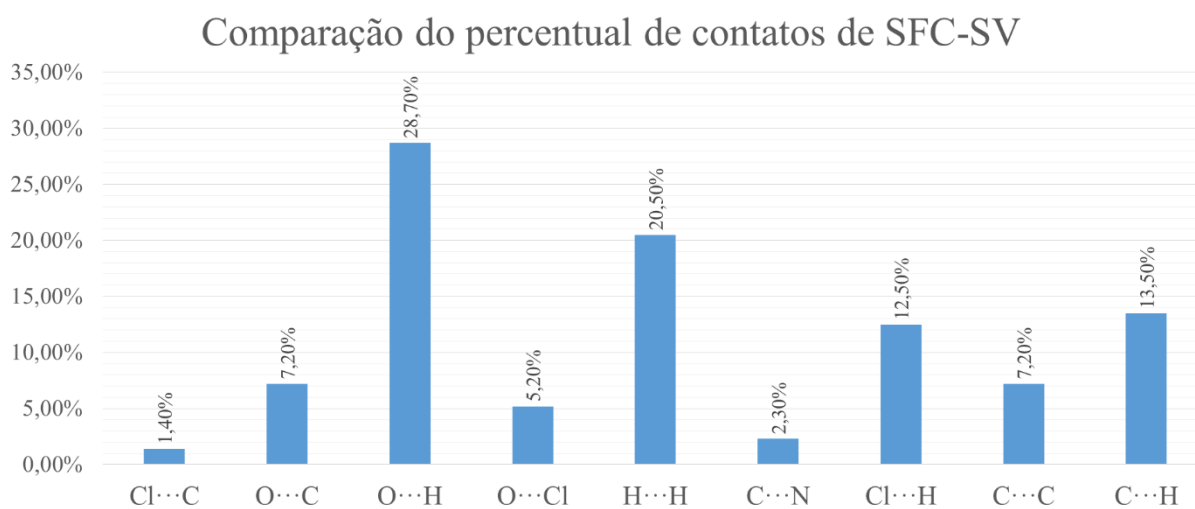
Figura 4-25: *Fingerprints* de SFC-SV. Total de interações (a), H···H (b), O···H (c), Cl···H (d), C··C (e) e C··H (f). O esboço completo do *fingerprint* é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície e d_e são os contatos externos mais próximos.



Embora os contatos H···H aparentam serem numerosos, os mesmos não têm efetividade no empacotamento, considerando o fato de que moléculas orgânicas possuem vários hidrogênios e os mesmos são aproximados devido aos demais contatos efetivos. Os contatos O···H são numerosos em SFC-SV, compreendendo 28,7% do total de contatos. Tais contatos, mostrados na Figura 4-25c, são a representação bidimensional de todas as interações do tipo C-H···O. Sua forma está composta por dois picos agudos e uma região no centro do *fingerprint*, sendo as ligações de hidrogênio fortes representadas pelos picos e as interações mais fracas localizados na região central. Quanto às ligações de hidrogênio, as regiões doadoras estão representadas pela ponta do pico superior ($d_e \approx 1,1 \text{ \AA}$ e $d_i \approx 0,8 \text{ \AA}$) enquanto que as regiões receptoras estão representadas pela extremidade do pico inferior ($d_e \approx 0,8 \text{ \AA}$ e $d_i \approx 1,1 \text{ \AA}$). Por outro lado, as regiões doadoras e receptoras

das interações C-H...O fracas estão compreendidas na parte mais larga dos picos e na região central do *fingerprint* (d_e e $d_i > 1,3 \text{ \AA}$). A interação C-H...Cl é reconhecida pelos contatos Cl...H da Figura 4-25d. Assim como os contatos O...H, os contatos Cl...H também têm a forma de dois picos, porém menos agudos e com valores mais altos para d_i e d_e ($\approx 1,8 \text{ \AA}$), estando as regiões doadoras localizadas no pico superior e as regiões receptoras no pico inferior. Tal diminuição nos valores de d_i e d_e indicam que contatos Cl...H são mais fracos que contatos O...H. O *fingerprint* também é muito útil na identificação das interações hidrofóbicas, mostrando um padrão bem definido, seja para $\pi \cdots \pi$ quanto para C-H... π . As interações envolvendo dois sistemas π deslocalizados não indicadas por uma alta concentração de pontos de coordenadas próximos a $1,8 \text{ \AA}$ para d_e e d_i , nos contatos C...C. Na Figura 4-25e são mostradas duas regiões triangulares: a inferior, com $d_e \approx d_i \approx 1,8$, refere-se às interações $\pi \cdots \pi$ das porções das chalconas, enquanto que a superior, com $d_e \approx d_i \approx 2,0$ é originada pelas interações $\pi \cdots \pi$ das porções das sulfonamidas. Por fim, as interações C-H... π são confirmadas pela presença de uma forma que lembra um “par de asas” na Figura 4-25f. A análise quantitativa dos contatos é mostrada na Figura 4-26

Figura 4-26: Distribuição do total de contatos em função do tipo de contato de SFC-SV

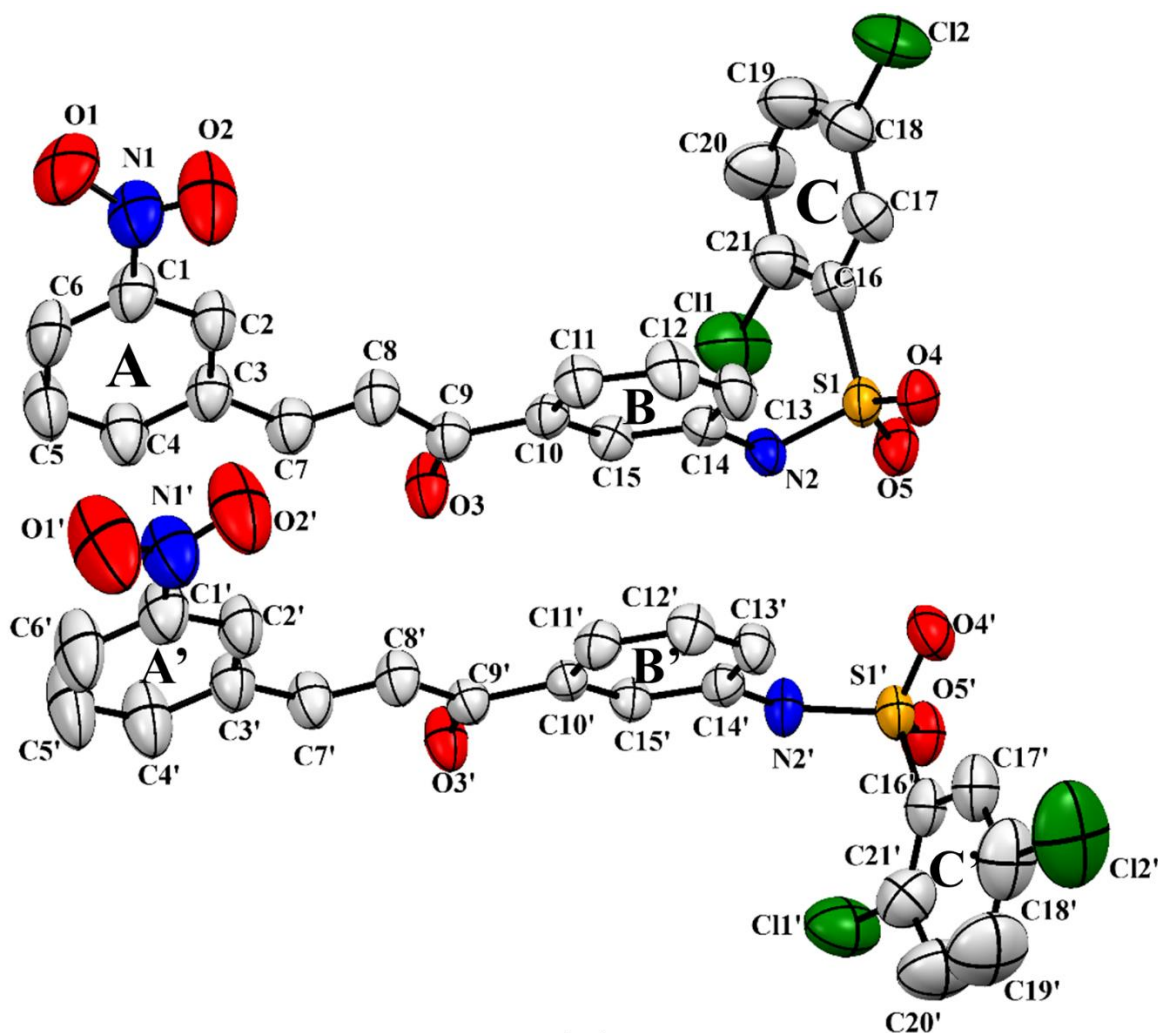


4.3 FORMA CRISTALINA II DA SULFONAMIDA CHALCONA $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_6S$

4.3.1 Parâmetros Geométricos

Semelhantemente ao composto SFC-SV, esse segundo polimorfo também foi obtido em parceria com a Prof.^a Dr.^a. Caridad Noda Perez, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. Ambos compostos foram originados da mesma rota sintética, mas com distintas condições físico-químicas empregadas na cristalização. Os cristais de ambos foram coletados na UFG em parceria com o Prof. Dr. Felipe Terra Martins. A estrutura molecular desse segundo polimorfo, de agora em diante chamado de “SFC”, foi resolvida pelo programa SHELXS (SHELDRICK, 2015b) no grupo espacial centrossimétrico triclínico P-1, com duas moléculas independentes na unidade assimétrica e métrica de cela unitária $a = 12.832 \text{ \AA}$, $b = 13.446 \text{ \AA}$, $c = 16.705 \text{ \AA}$, $\alpha = 66.562^\circ$, $\beta = 84.440^\circ$, $\gamma = 62.876^\circ$. A representação ORTEP mostrando a estrutura com elipsoides a 50% de probabilidade e o esquema de numeração utilizado é mostrada na Figura 4-27

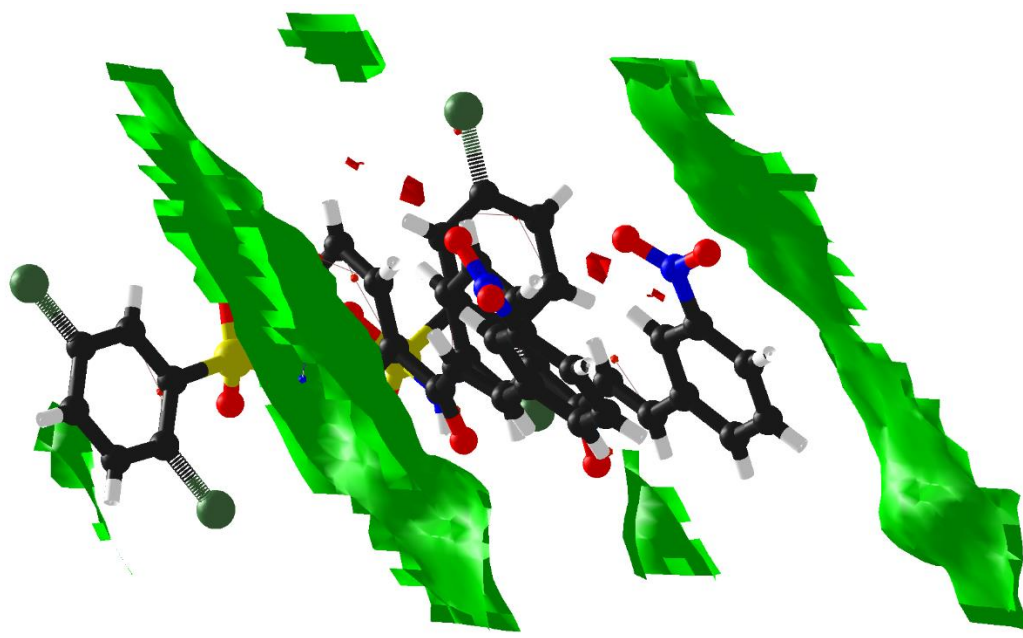
Figura 4-27: Representação ORTEP a 50% de probabilidade, mostrando o esquema de numeração do composto SFC. A molécula superior é a SFC- α e a inferior é a SFC- β . Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza



Como um dos focos desse trabalho é comparar ambos os polímeros encontrados, foi usado o mesmo esquema de numeração para SFC-SV, SFC- α e SFC- β , sendo a numeração referente a SFC- β acrescida de um apóstrofo para distinção. A fim de obter valores mais acurados para a análise dos padrões geométricos, a estrutura encontrada na etapa de solução foi refinada através do programa SHELXL (SHELDRICK, 2015a). Diferente de SFC-SV, o refinamento não conduziu a elucidação de uma molécula de solvente, embora tenham permanecidos picos de residual de densidade eletrônica altos. A Figura 4-28

mostra os locais que apresentam residual de densidade eletrônica não localizada em SFC através de uma isosuperfície. Gerada através do programa SHELXLe (HU; SHELDRIK; DITTRICH, 2011), tal isosuperfície é, essencialmente, uma plotagem da diferença entre os fatores de estrutura calculados e os observados, $F_o - F_c$

Figura 4-28: Isosuperfície do residual de densidade eletrônica não localizada, isso é, $F_o - F_c$ de SFC. Superfície gerada através do programa SHELXLe (HU; SHELDRIK; DITTRICH, 2011)



As regiões demarcadas na imagem acima podem indicar a presença de um solvente desordenado ou com baixo fator de ocupação. Dessa maneira, foi necessária uma etapa a mais para a modulação da densidade eletrônica não localizada mostrada na Figura 4-28. Tal modulação foi feita através de uma opção de cálculo chamada SQUEEZE², disponível no programa PLATON (SPEK, 2003). Um programa externo (nesse caso o PLATON) modula essa densidade

² SQUEEZE, que traduzido significa “aperto”, representa a ideia de que o modelo encontrado com residual de densidade eletrônica não localizado é “apertado” a fim de separar a região bem definida da região de possível desordem de solvente, calculando a contribuição do solvente para o fator de estrutura do mapa de Fourier da diferença

eletrônica residual e o externa como um arquivo *.fab*, posteriormente lido através do comando ABIN³. prosseguindo, assim, no refinamento. Tal procedimento é indicado em moléculas que contêm solventes severamente desordenados ou com residual eletrônico não localizado (NG, 2015). Os principais dados de refinamento, do cristal e das informações técnicas são mostrados na Tabela 4-12

Tabela 4-12: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento de SFC

Peso molecular	954,60 u.a,
Temperatura	296 (2) K
Comprimento de onda	0,71073
Sistema Cristalino, Grupo Espacial	Triclinico, P -1
Dimensões da cela unitária	a= 12,832 Å
	b= 13,446 Å
	c= 16,705 Å
	α = 66,562°
	β = 84,440°
	γ = 62,876°
Volume	1241,31 Å ³
Z, Densidade Calculada	2, 2341,0 mg/m ⁻³
Coefficiente de Absorção	0,400 mm ⁻¹
F (000)	976
Reflexões coletadas/únicas	16714 / 8392 [R(int) = 0,0247]
Método de refinamento	Mínimos Quadrados em F ²
Goodness-of-fit on F ²	1,053
Índice final R [I>2 σ (I)]	0,0459
Índice R (todos os dados)	0,0695

Por se tratarem de duas moléculas independentes na unidade assimétrica, a planaridade de ambas moléculas foi individualmente avaliada em termos dos ângulos interplanares e ângulos diedrais presentes em SFC- α e SFC- β . Para maior clareza, no decorrer da discussão dos resultados referentes a molécula SFC, SFC- α será representada na cor preta e SFC- β será representada na cor amarela. Assim como em SFC-SV, foram criados planos sob os anéis aromáticos A, B e C de

³ A densidade eletrônica total pode ser dividida em duas partes (o modelo principal e o residual não alocado), cada qual com sua respectiva contribuição para o fator de estrutura. Essa segunda parte é modulada pela ferramenta SQUEEZE e externada como um arquivo de extensão *fab*. O comando ABIN informa ao SHELXL2015 para buscar e ler esse arquivo.

modo a melhor avaliação da planaridade molecular. A Figura 4-29 mostra a sobreposição das duas moléculas independentes seguida dos ângulos formados entre os planos dos aromáticos. Os ângulos $\phi_{\alpha 1}$, $\phi_{\alpha 2}$ e $\phi_{\alpha 3}$ são os ângulos formados entre os planos A e B, A e C e B e C de SFC- α , respectivamente, enquanto os ângulos denotados por $\phi_{\beta 1}$, $\phi_{\beta 2}$ e $\phi_{\beta 3}$ pertencem a SFC- β . Os valores obtidos para esses ângulos foram $\phi_{\alpha 1} = 28,71^\circ$, $\phi_{\alpha 2} = 70,76^\circ$, $\phi_{\alpha 3} = 77,70^\circ$, $\phi_{\beta 1} = 14,32^\circ$, $\phi_{\beta 2} = 87,52^\circ$ e $\phi_{\beta 3} = 86,54^\circ$. Esses resultados evidenciam o maior caráter planar em SFC- β . Os principais ângulos diedrais são listados na Tabela 4-13.

Figura 4-29: Sobreposição das moléculas SFC- α e SFC- β (a) seguido da representação dos ângulos interplanares de SFC- β (b) e SFC- α (c).

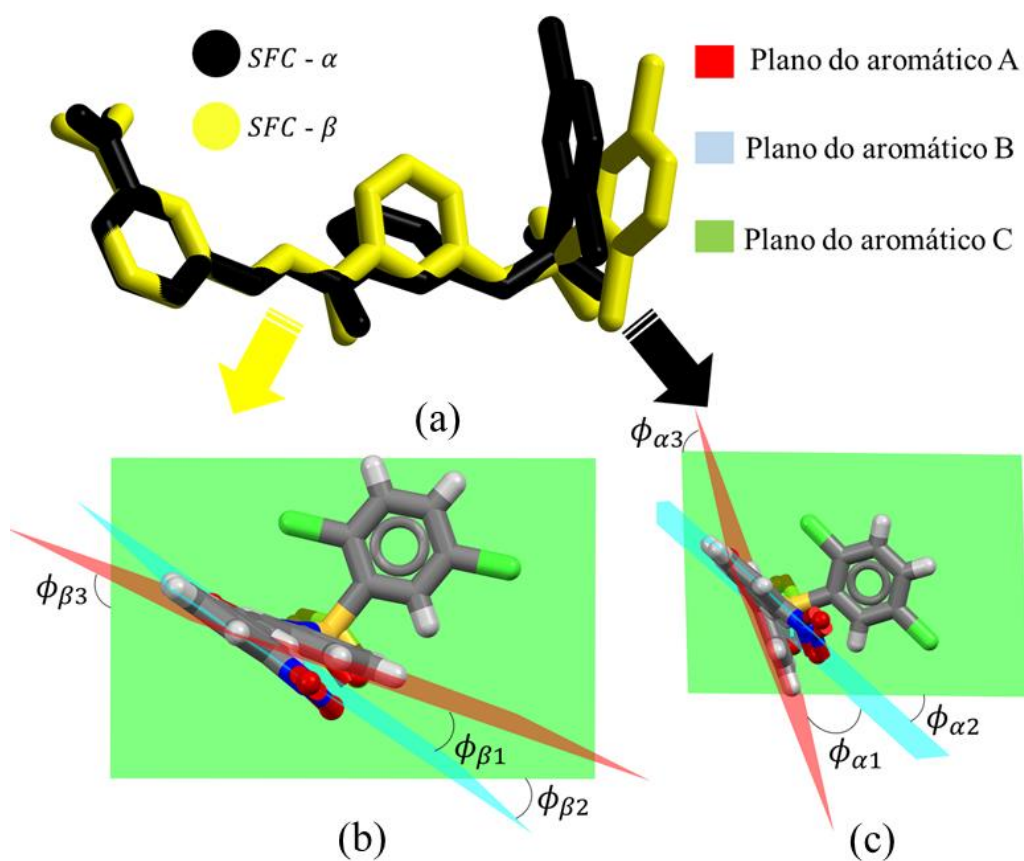


Tabela 4-13: Principais ângulos diedrais de SFC

Átomos	Ângulos Diedrais (°)	
	SFC- α	SFC- β
O1-N1-C1-C6	-24,4(4)	6,6(5)
O2-N1-C1-C2	-27,0(4)	8,0(5)
C2-C3-C7-C8	1,1(5)	7,7(5)
C4-C3-C7-C8	-179,2(3)	-174,0(3)
C7-C8-C9-C10	-169,3(3)	-176,2(3)
C8-C9-C10-C15	-167,0(2)	-176,8(2)
C8-C9-C10-C11	16,6(4)	4,9(4)
C15-C14-N2-S1	147,0(2)	-169,4(2)
C14-N2-S1-O4	54,0(2)	-47,3(3)
C14-N2-S1-O5	-175,5(2)	-177,5(2)
C14-N2-S1-C16	-59,8(2)	67,0(2)

Os ângulos torsionais listados na Tabela 4-13 corroboram a menor planaridade de SFC- α , especificamente nas regiões do grupo nitro (ângulos O1-N1-C1-C6 e O2-N1-C1-C2), da porção olefínica (ângulos C8-C9-C10-C11 e C8-C9-C10-C15) e do grupo sulfona (ângulos C15-C14-N2-S1, C14-N2-S1-O4, C14-N2-S1-O5 e C14-N2-S1-C16). Embora com menores valores, os desvios de planaridade de SFC- β encontram-se nas mesmas regiões. SFC- α e SFC- β podem ser convertidas uma na outra através de três rotações de aproximadamente 30°, 20° e 150° em torno das ligações σ C1-N1, C9-C10 e C14-N2. A relação de todos os ângulos e comprimentos de ligação é dada na Tabela 4:14.

Tabela 4-14: Ângulos e comprimentos das ligações presentes em SFC

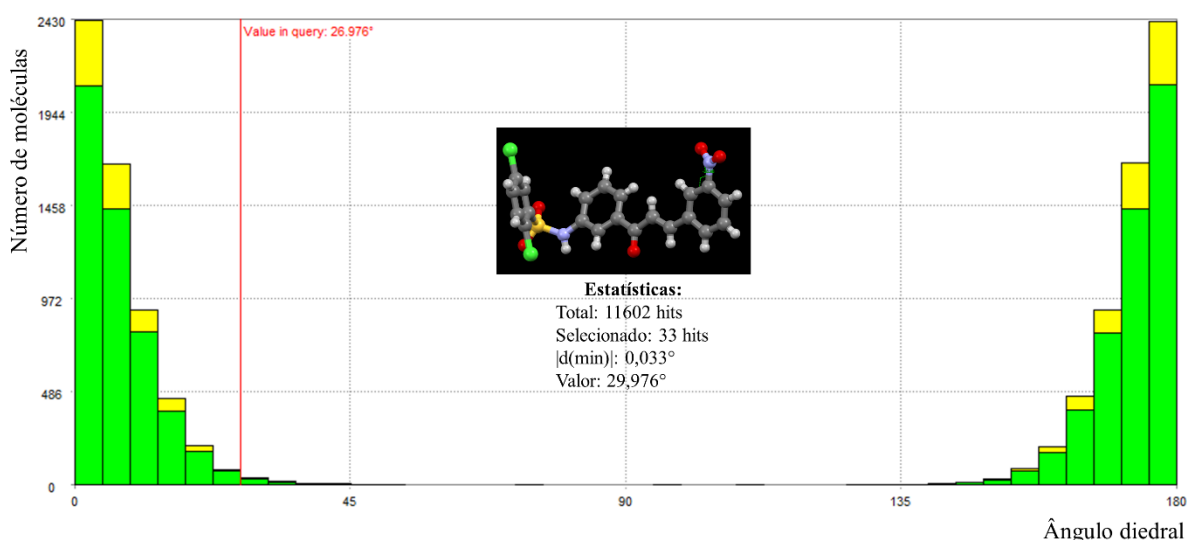
Átomos	Ângulo (°)		Átomos	Ângulo (°)	
	SFC- α	SFC- β		SFC- α	SFC- β
C19-C20-C21	120,78	119,49	C12-C11-C10	118,90	119,62
C20-C19-C18	118,72	120,22	C21-C16-C17	118,26	119,60
O4-S1-O5	119,70	119,78	C21-C16-S1	123,62	123,07
O4-S1-N2	109,44	109,26	C17-C16-S1	118,12	117,20
O5-S1-N2	106,08	105,59	C6-C1-C2	123,04	122,96
O4-S1-C16	105,92	105,74	C6-C1-N1	117,76	118,33
O5-S1-C16	109,01	108,54	C2-C1-N1	119,19	118,64
N2-S1-C16	105,93	107,40	C18-C17-C16	119,81	118,48
C15-C14-C13	119,00	119,53	O2-N1-O1	121,99	121,31
C15-C14-N2	117,95	117,32	O2-N1-C1	118,91	120,09
C13-C14-N2	122,95	123,15	O1-N1-C1	119,10	118,59
C7-C8-C9	120,50	121,87	C2-C3-C4	118,74	118,53
C15-C10-C11	119,61	119,05	C2-C3-C7	122,70	122,39
C15-C10-C9	117,91	118,04	C4-C3-C7	118,54	119,08
C11-C10-C9	122,38	122,90	C5-C4-C3	121,31	121,75
C12-C13-C14	119,83	119,43	C6-C5-C4	120,44	119,53
C1-C2-C3	118,71	118,57	C5-C6-C1	117,66	118,62
O3-C9-C8	120,51	120,42	C16-C21-20	120,89	120,86
O3-C9-C10	119,72	119,67	C16-C21-C11	120,85	121,65
C8-C9-C10	119,15	119,90	20-C21-C11	118,25	117,45
C11-C12-C13	121,70	121,48	C19-C18-C17	121,53	121,53
C8-C7-C3	128,86	128,77	C19-C18-C12	119,87	120,92
C14-C15-C10	120,92	120,88	C17-C18-C12	118,59	117,75
C14-N2-S1	125,69	127,78			

Átomos	Distância (Å)		Átomos	Distância (Å)	
	SFC- α	SFC- β		SFC- α	SFC- β
C20-C19	1,375	1,371	C7-C3	1,468	1,457
C20-C21	1,370	1,394	C16-C21	1,401	1,386
C19-C18	1,373	1,377	C16-C17	1,387	1,396
S1-O4	1,422	1,424	C1-C6	1,372	1,381
S1-O5	1,429	1,430	C1-N1	1,456	1,467
S1-N2	1,632	1,619	C17-C18	1,383	1,399
S1-C16	1,772	1,780	N1-O2	1,218	1,200
C11-C21	1,734	1,732	N1-O1	1,207	1,206
C12-C18	1,737	1,737	C3-C4	1,390	1,393
C14-C15	1,386	1,386	C4-C5	1,382	1,391
C14-C13	1,405	1,399	C5-C6	1,390	1,377
C14-N2	1,415	1,416	C10-C9	1,486	1,492
O3-C9	1,222	1,222	C13-C12	1,405	1,372
C8-C7	1,330	1,319	C2-C1	1,392	1,382
C8-C9	1,487	1,469	C2-C3	1,390	1,398
C10-C15	1,395	1,393	C12-C11	1,390	1,385

Os parâmetros geométricos aqui discutidos e listados na Tabela 4:14 foram validados através do programa PLATON (SPEK, 2003) e pela análise estatística realizada pelo programa MOGUL (MACRAE et al., 2008). Como resultado, todos os comprimentos e ângulos de ligação mostraram-se em concordância com os parâmetros geométricos de estruturas moleculares semelhantes encontradas no

CCDC. A quantidade de *hits* consultada variou em função da ligação analisada. Para as ligações de SFC- α , a menor quantidade de *hits* (245) foi encontrada para a ligação C12-C16 e a menor quantidade de *hits* foi encontrado para o ângulo $C21\widehat{C16}S1$, com um total de 46. Para SFC- β , os menores valores de *hits* foram encontrados para o comprimento da ligação C21'-C16' (245 *hits*) e para o ângulo $C21'\widehat{C16'}S1'$ (46 *hits*). A única desconformidade foi notada para o ângulo diedral C2-C1-N1-O2, como pode ser visto no histograma da Figura 4-30

Figura 4-30: Histograma da análise do Mogul para o ângulo diedral C2-C1-N1-O2



O histograma acima mostra que o ângulo diedral C2-C1-N1-O2 está em concordância com apenas 33 das 11602 moléculas usadas como parâmetro amostral, isso é, menos de 0,3% do total. A partir da quantidade total das moléculas semelhantes analisadas, mais de 40% apresenta o grupo nitro em uma posição mais planar, com esse mesmo ângulo torsional próximo de 0° ou 180°. Uma das possíveis causas dessa distorção na região do grupo nitro pode ser o desvio de planaridade de SFC- α , tal como a grande quantidade de interações intermoleculares envolvendo os átomos O1 e O2.

4.3.2 Interações Intermoleculares e Empacotamento

O arranjo supramolecular de SFC foi estudado embasado na análise das interações intermoleculares envolvidas na simetria translacional do cristal. Em primeira instância, tais interações foram calculadas através dos programas PLATON (SPEK, 2009) e Mercury (MACRAE et al., 2008). Nessa primeira abordagem as interações são indicadas por padrões puramente geométricos, isso é, distância entre os átomos envolvidos. As principais interações envolvidas no empacotamento de SFC são mostradas na Tabela 4-15

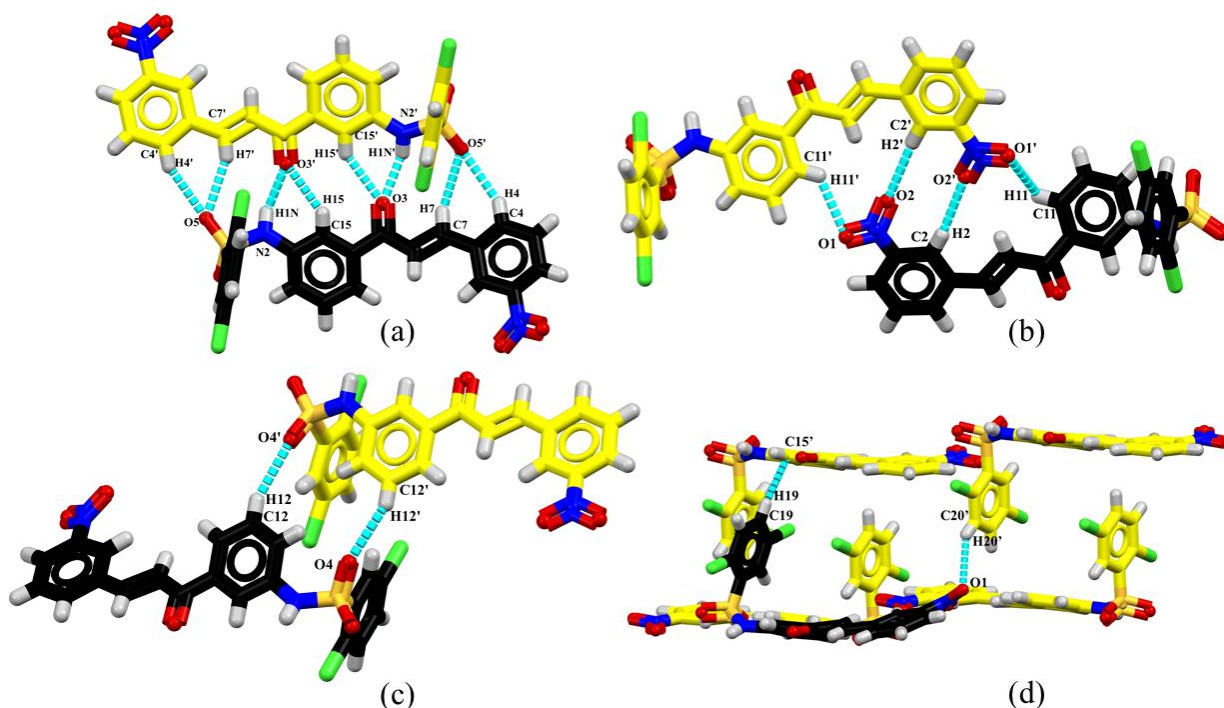
Tabela 4-15: Interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento de SFC

N.	D-H...A	d(D-H)Å	d(H...A)Å	d(D...A)Å	d(H...A)(°)	Códigos de simetria
1	N2-H1N...O3'	0.861	2.219	2.954	143.33	x,-1+y,z
2	N2'-H1N'...O3	0.860	2.210	2.996	151.83	x,1+y,z
3	C12-H12...O4'	0.930	2.655	3.544	160.20	-x, 1-y, 1-z
4	C12'-H12'...O4	0.930	2.676	3.555	157.85	-x, 1-y, 1-z
5	C11'-H11'...O1	0.930	2.606	3.270	128.65	x,y,1+z
6	C2'-H2'...O2	0.929	2.590	3.509	170.33	x,y,1+z
7	C2-H2...O2'	0.930	2.554	3.469	168.06	x,y,-1+z
8	C11-H11...O1'	0.930	2.701	3.235	117.34	x,y,-1+z
9	C6'-H6'...C16'	0.930	2.764	3.730	159.83	x,y,1+z
10	C6'-H6'...C17'	0.930	2.814	3.730	168.67	x,y,1+z
11	C7'-H7'...O5	0.930	2.627	3.492	154.98	x,1+y,z
12	C4'-H4'...O5	0.930	2.596	3.464	155.46	x,1+y,z
13	C15-H15...O3'	0.930	2.502	3.272	140.27	x,-1+y,z
14	C19-H19...C15'	0.931	2.894	3.755	154.44	1-x,1-y,1-z
15	C15'-H15'...O3	0.930	2.519	3.303	142.25	x,1+y,z
16	C7-H7...O5'	0.930	2.712	3.552	150.66	x,-1+y,z
17	C4-H4...O5'	0.929	2.684	3.514	149.16	x,-1+y,z
18	C20'-H20'...O1	0.930	2.702	3.389	131.29	-x,1-y,-z

Para maior clareza na discussão das interações, as mesmas foram enumeradas segundo a primeira coluna da tabela acima. As colunas são indicadas como segue: D-H...A = átomos envolvidos na interação; d(D-H)Å = distância entre o átomo doador e o próton, d(H...A)Å = distância entre o próton e o átomo aceitador; d(D...A)Å = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador; d(H...A) (°) = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo

aceitador; e os códigos de simetria. O empacotamento cristalino da SFC é regido principalmente por interações do tipo $\text{CH}\cdots\text{O}$ e ligações de hidrogênio ($\text{N-H}\cdots\text{O}$) presentes em três formas pseudodiméricas apresentadas na Figura 4-31. Das 18 interações presentes em SFC, temos que a 14 é exclusiva da estrutura SFC- α enquanto que a 18 aparece apenas na estrutura SFC- β , sendo todas as demais interações comuns a ambos os compostos.

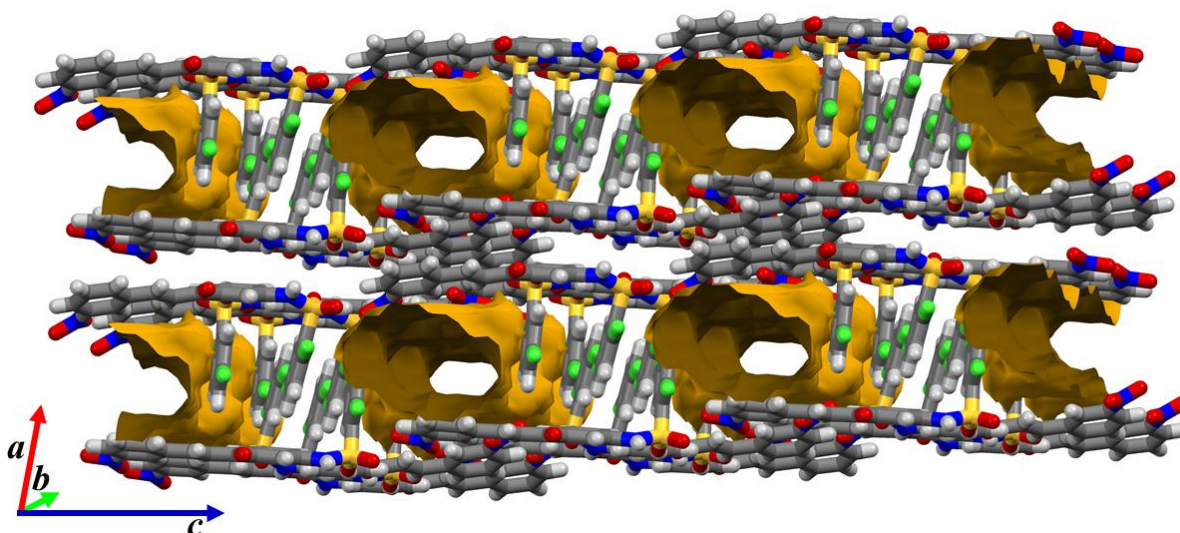
Figura 4-31: Representação gráfica das interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino de SFC. São notadas três formas pseudodiméricas (a), (b) e (c). As interações 14 e 18 são mostradas em (d).



O empacotamento de SFC é estabilizado pela presença de pseudodímeros mostrados nas Figura 4-31a, b e c. O primeiro, 2a, é estabilizado por interações bifurcadas envolvendo os grupos sulfona, carbonila e amina, além da porção olefínica (11 e 12, 1 e 13, 2 e 15, 16 e 17). Já o pseudodímero 2b é estabilizado pelas interações 5, 6, 7 e 8, que são resultados da atração entre o grupo nitro e o nitrobenzeno de uma molécula adjacente, seguido do pseudodímero 2c, envolvendo o grupo sulfona e o nitrobenzeno e estabilizado pelas interações 3 e 4. A estrutura mostrada na Figura 4-31d apresenta o empacotamento resultante das interações 14 e 18 que, como citado anteriormente, são exclusivas de SFC- α

e SFC- β , respectivamente. A interação 14 é responsável por aproximar as camadas da porção chalcona da molécula aos anéis aromáticos da benzenosulfonamida através de uma interação do tipo C-H \cdots C, já a interação 18 aproxima as camadas da porção benzenosulfonamida da molécula ao oxigênio do grupamento nitro na chalcona através de uma interação do tipo C-H \cdots O. Analisando a maneira como a qual cada uma das interações contribuem para a expansão nos eixos a , b e c , nota-se que as interações 14 e 18 contribuem para o crescimento ao longo do eixo a , enquanto que as interações 9 e 10 são responsáveis pela repetição ao longo do eixo c e, finalmente, todas as demais interações contribuem para a periodicidade ao longo do eixo b . A combinação de todas as interações supracitadas nos permite elucidar o arranjo supramolecular de SFC, como visto na Figura 4-32.

Figura 4-32: Empacotamento cristalino do tipo *sandwich-herringbone* do composto SFC. Note a presença dos *voids* na região intermolecular vazia, ocupando 15% do volume da cela unitária.



Diferente de SFC-SV, SFC não possui uma molécula de solvente cristalizada junto à molécula principal e exercendo a função de coordenação no arranjo supramolecular. Porém, o residual eletrônico deslocalizado na etapa de refinamento indica a presença do solvente no arranjo cristalino, embora com baixo fator de ocupação. Ao processar tal residual, a função SQUEEZE atribuiu regiões nas quais o solvente poderia se cristalizar, mas, devido ao baixo fator de ocupação,

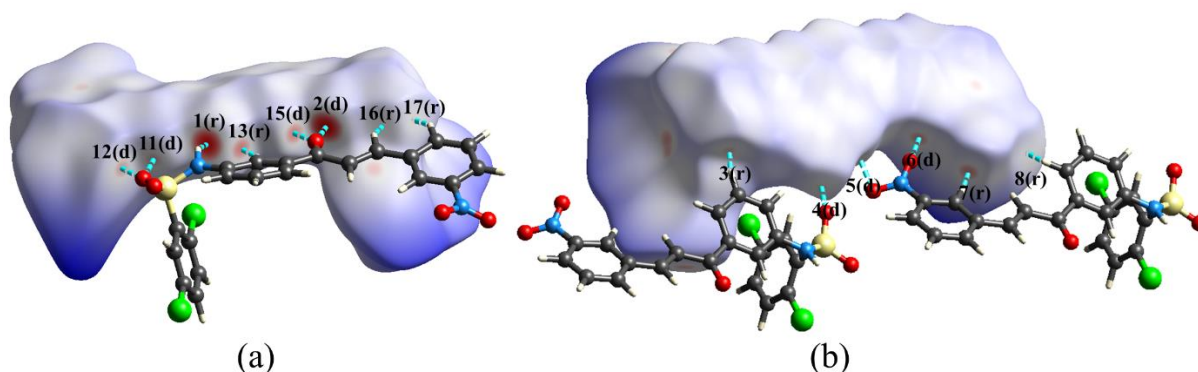
não se encontra efetivamente. Essas regiões, denominadas *voids*, podem ser vistas na Figura 4-32 como uma cavidade de cor alaranjada entre os anéis das sulfonamidas. A atribuição dos *voids* ao empacotamento corrobora o residual eletrônico deslocalizado, indício de solventes desordenados, uma vez que o void é caracterizado como cavidades isoladas que, embora por vezes sejam vazias, frequentemente acomodam solventes desordenados ou moléculas que interajam no estilo “*host-guest*” (hospedeiro-convidado, por livre tradução)(TURNER et al., 2011). O empacotamento de SFC consiste num processo de automontagem heteromérico, uma vez que a unidade assimétrica possui duas moléculas independentes. Assim como para SFC-SV, o eixo *b* de tamanho 13,446 Å, somado aos dímeros, interações $\pi \cdots \pi$ e C-H $\cdots \pi$ presentes no composto cristalino indicam um empacotamento do tipo *sandwich-herringbone*, no qual camadas de chalconas são intercaladas com camadas dos anéis da sulfonamidas e os *voids*.

4.3.3 Análise das Superfícies de Hirshfeld

Além da análise de interações intermoleculares e arranjo supramolecular, a análise das superfícies de Hirshfeld foi usada como ferramenta adicional para o entendimento da química supramolecular do composto SFC. Tais superfícies são geradas a partir do programa *Crystal Explorer* (MCKINNON et al., 2012) e tem como base o cálculo de uma isosuperfície a partir da densidade eletrônica. Nesse sentido, o procedimento SQUEEZE tem grande influência nas superfícies de Hirshfeld, uma vez que o mesmo modula o residual de tal forma a reduzir os índices da estrutura. Consequentemente, tendo em vista que o SQUEEZE não tem influência sobre a estrutura molecular, todas as análises envolvendo as análises de Hirshfeld de SFC foram realizadas antes dessa modulação. A primeira função de distância calculada para SFC é mostrada na Figura 5-33, assim como os seus principais contatos.

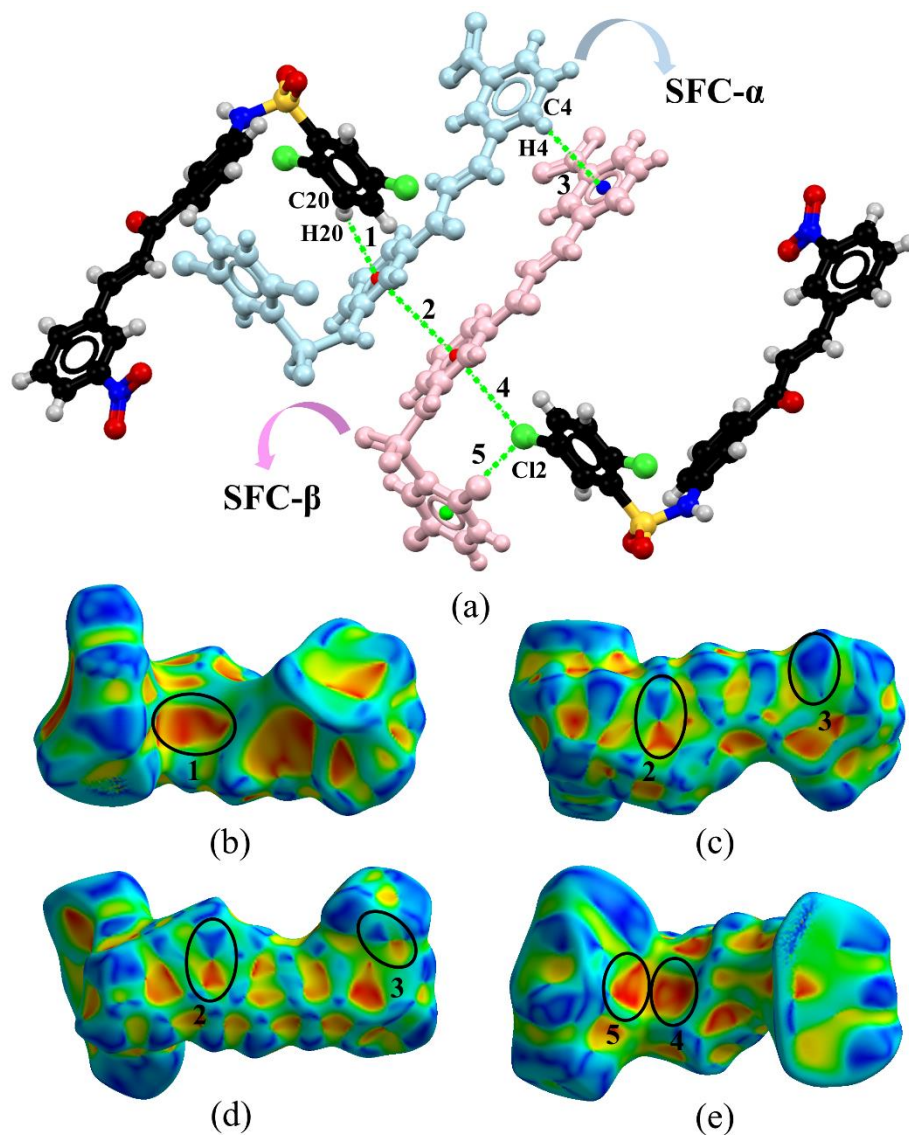
Figura 4-33: Superfícies de Hirshfeld do composto SFC antes do SQUEEZE. São representadas apenas as superfícies da molécula SFC- α , uma vez que os contatos originados nas

superfícies de SFC- β são complementares e apresentam características semelhantes às aqui representadas. Interações são marcadas como linhas pontilhadas na cor azul.



Em ambas imagens acima, a molécula no interior da superfície é a SFC- α enquanto que as moléculas externas são SFC- α e SFC- β . Em uma escala de cores são representadas tanto a distância entre uma molécula interior até a superfície (*di*) quanto a distância entre uma molécula exterior até a superfície (*de*), na qual a cor azul indica as menores intensidades e a cor vermelha indica maior intensidade e regiões doadoras e receptoras das interações são caracterizadas por *d* e *r*, respectivamente. Nota-se na Figura 4-33a que os contatos 1(*r*) e 2(*d*) se sobressaem quando comparados aos outros contatos presentes. Essa imagem nos dá subsídio para afirmar que esse dímero é estabilizado principalmente por tais interações, o que condiz com a forte energia de ligações clássicas de hidrogênio. A fraca intensidade das interações 12(*d*), 11(*d*), 16(*r*) e 17(*r*) indicam que o oxigênio do grupo sulfona não interage com os hidrogênios da olefina e do nitrobenzeno de maneira tão efetiva. Ainda baseados na escala de cor, podemos comparar os dois dímeros da Figura 4-33b: Ainda que relativamente fracos, os contatos 6(*d*) e 7(*r*) são mais intensos que os contatos 5(*d*), 8(*r*), 3(*r*) e 4(*d*). Nesse sentido, a atração entre um oxigênio do grupo nitro e o hidrogênio de um nitrobenzeno adjacente é efetiva na estabilização do segundo dímero, enquanto que esse tem maior estabilidade quando comparado ao terceiro dímero, estabilizado pela interação entre O4 e H12.

Figura 4-34: Arranjo cristalino de SFC evidenciando as interações hidrofóbicas (a) seguido de suas representações nas superfícies de Hirshfeld de forma indexada d SFC- α (b) e (c) e SFC- β (d) e (e). A molécula no interior das superfícies (b) e (c) é destacada em azul claro, enquanto a molécula no interior das superfícies (d) e (e) é destacada na cor rosa.

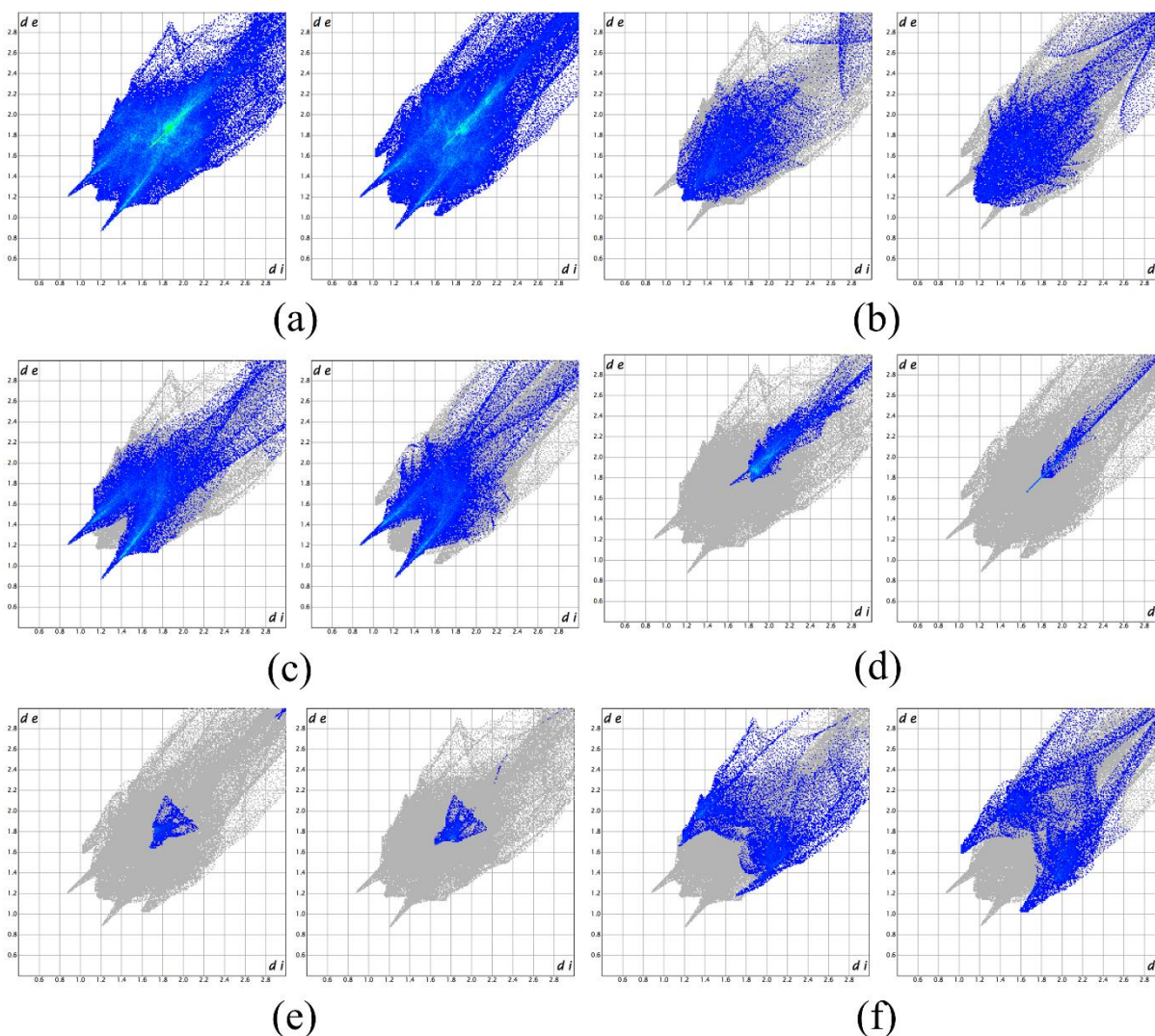


O arranjo cristalino de SFC é melhor avaliado levando em consideração as interações hidrofóbicas presentes, como mostrado na Figura 4-34. No total, além das interações clássicas e não-clássicas já mencionadas, há uma interação do tipo $\pi \cdots \pi$, duas interações C-H $\cdots\pi$ e duas interações Cl $\cdots\pi$. A interação 1 tem natureza C-H $\cdots\pi$ e envolve os átomos C20, H20 e Cg2. Como resultado, um anel da sulfonamida é atraído pelo centro de gravidade do anel aromático B (Cg 2, cor vermelha), completando uma camada molecular. A região vazia entre duas camadas é preenchida com uma interação $\pi \cdots \pi$ (Cg2 \cdots Cg2) e uma interação C-

$H \cdots \pi$ (C4-H4 \cdots Cg1;) que envolve SFC- α e SFC- β . Essa última é possível devido ao alto desvio de planaridade de SFC- α , que aproxima o átomo H4 ao centro de gravidade do nitrobenzeno de SFC- β (Cg1, cor azul) após uma rotação em torno do ângulo diedral C11-C10-C9-C8. As duas últimas interações apontadas pela análise da superfície de forma indexada envolvem a atração entre um átomo de Cl e dois sistemas π e têm sido, ainda, alvo de grande estudo na comunidade científica. O motivo principal de tal interesse é o papel importante que os ânions desenvolvem em processos biológicos e químicos, sobretudo no envolvimento de anéis aromáticos no transporte de receptores biológicos originados de ânions moleculares (GAMEZ et al., 2007). Tais interações foram reportadas antes para estruturas proteicas (IMAI et al., 2008) mas, posteriormente, foram reconhecidas em compostos com sistemas π eletronicamente deficientes (SCHOTTEL; CHIFOTIDES; DUNBAR, 2008). Assim como encontrado por Schottel, Chifotides e Dunbar (2008), os anéis aromáticos de SFC- α e SFC- β podem ser considerados sistemas π eletronicamente deficientes (ou sistemas π ácidos) devido à presença de átomos eletronegativos próximos. Na quarta interação, Cl2 \cdots Cg3, a acidez do anel aromático é alcançada devido aos dois ligantes cloro nas posições 2 e 5 do anel, enquanto na quinta interação, Cl2 \cdots Cg2, a acidez do aromático é atribuída à proximidade do átomo de nitrogênio e do grupo sulfona.

A última análise topológica realizada com os polimorfos em questão envolve a quantificação dos tipos de contatos presentes no arranjo cristalino. Como exemplificado na Figura 4:35, os *fingerprints* são ferramentas úteis na identificação de polimorfos. Os *fingerprints* da molécula SFC- α estão à esquerda e da molécula SFC- β à direita.

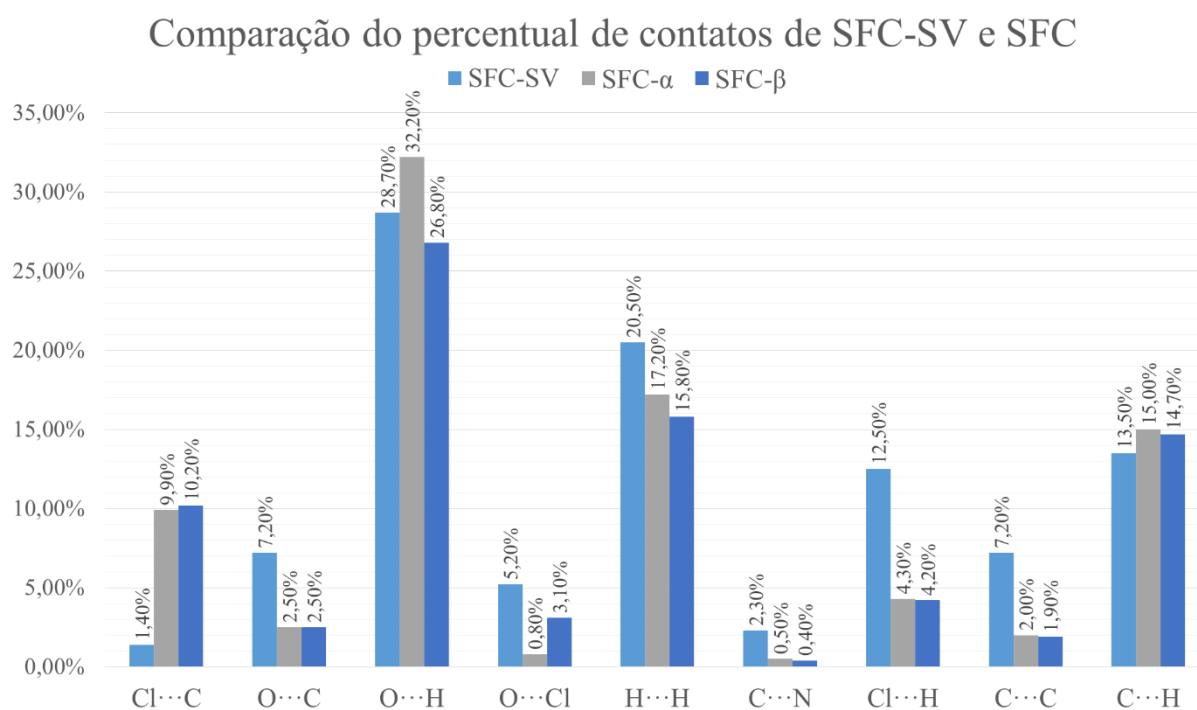
Figura 4-35: *Fingerprints* de SFC antes do SQUEEZE, mostrando SFC- α à direita e SFC- β à esquerda. São mostrados o total de interações (a), H \cdots H (b), O \cdots H (c), Cl \cdots C (d), C \cdots C (e) e C \cdots H (f). O esboço completo do *fingerprint* é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície e d_e são os contatos externos mais próximos.



Embora os fingerprints para SFC- α e SFC- β sejam semelhantes, há algumas peculiaridades que tornam possível o discernimento entre essas duas formas polimórficas. Os contatos H \cdots H são bem semelhantes e ambos têm a mesma origem: a presença de vários átomos de H devido à natureza orgânica do composto, sem muita influência no arranjo. Ao analisar os contatos O \cdots H, podem ser notados alguns pontos na região $1,2\text{\AA} > d_e > 1,1\text{\AA}$ e $1,6\text{\AA} > d_i > 1,8\text{\AA}$ pertencentes unicamente à SFC- α e têm relação com o desvio de planaridade do grupo nitro, como apontado pela análise MOGUL. As características gerais das interações C-H \cdots O são semelhante em ambos os polimorfos (ligações fortes de

hidrogênio caracterizadas pelos picos agudos e interações fracas de hidrogênio caracterizadas pelos pontos espalhados na região central do fingerprint). Ainda que pouca, a ligeira diferença entre os contatos $Cl \cdots C$ dos compostos estudados têm grande importância na análise: em SFC- β eles constituem um percentual maior que em SFC- α e são referentes às interações $Cl \cdots \pi$ já discutidas. Por outro lado, os contatos $C \cdots C$ estão localizados no centro dos *fingerprints* e são resultados das interações $\pi \cdots \pi$, não mostrando diferenças para ambos os compostos. Por fim, os contatos $C \cdots H$ são mais numerosos em SFC- α do que em SFC- β . Esse percentual maior é condizente com a presença de uma região doadora e uma região receptora da interação $C-H \cdots \pi$ em SFC- α , enquanto SFC- β age apenas como receptora para esse tipo de contato. A comparação entre contribuição de cada tipo de contato em SFC-SV e SFC- α e SFC- β é mostrada na Figura 4.36.

Figura 4-36: Contribuição de cada tipo de contato para SFC-SV e SFC- α e SFC- β



A diferença de percentual mostrada acima pode ser explicada como função das características estruturais de cada composto. Note que os contatos $Cl \cdots C$ são aproximadamente oito vezes mais frequentes em SFC- α e SFC- β do que em SFC-

SV. O ângulo formado entre o anel aromático da sulfonamida e os anéis aromáticos da chalcona podem ser responsáveis por tal característica. Quanto mais perpendicular (SFC-SV), mais próximos os átomos de cloro estarão dos átomos de H, porém, ângulos menores que 90° (SFC- α e SFC- β) favorecem a aproximação Cl-C. Esse mesmo fato explica a maior frequência de contatos Cl \cdots H em SFC-SV. Além disso, a maior planaridade de SFC-SV é reconhecida como maiores incidências de contatos C \cdots C (ou $\pi\cdots\pi$), enquanto que contatos C \cdots H (ou C-H $\cdots\pi$) são favorecidos em compostos menos planares.

CAPÍTULO 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento, foi feita uma elucidação estrutural detalhada do análogo de neolignana $C_{14}H_{11}NO_4$ e dos polimorfos da sulfonamida chalcona $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_6S$, como proposto inicialmente. Os parâmetros geométricos estruturais avaliados evidenciam o caráter planar apenas do análogo neolignana. Além disso, as interações intermoleculares foram avaliadas por meio de modelos como as superfícies de Hirshfeld, QTAIM e o mapa de potencial eletrostático. Tais análises mostraram que os compostos NPH-PE, SFC-SV e SFV são estabilizados, em grande parte, por interações do tipo C-H \cdots O e por interações hidrofóbicas $\pi\cdots\pi$ e C-H $\cdots\pi$. Mais especificamente, a análise QTAIM do composto NPH-PE revelou que as interações envolvidas no empacotamento são de natureza fraca, evidenciado pelos baixos valores de energia para as mesmas.

Somado a essas análises estruturais experimentais, também foram calculadas as propriedades teóricas de NPH-PE, a fim de uma caracterização estrutural mais acurada. O comportamento da molécula quando exposto à radiação infravermelha pôde ser bem explicado através dos resultados experimentais de IV, tornando possível, também, as atribuições dos modos vibracionais teóricos. Nesse sentido, os cálculos teóricos corroboraram a natureza do composto avaliada por parâmetros experimentais. Não obstante, o valor relativamente alto do *Gap* (0,3814) entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO explicaram a alta estabilidade intermolecular e alta energia de excitação.

Uma vez que apenas análises originadas das estruturas moleculares de SFC-SV e SFC, obtidas por difração de raios X de monocristal, foram avaliadas, uma das perspectivas de trabalho para ambos os polimorfos é a análise teórica aprofundada sobre os efeitos da solvatação, estabilidade química, mapas de potencial eletrostático e modos vibracionais.

Em contrapartida, foi realizada a análise estrutural do composto NPH-PE via DRXP, em colaboração com o Prof. Dr. Carlos Eduardo Maduro de Campos, do Instituto de Física da Universidade Federal de Santa Catarina no *beamline* XRD1 do LNLS. Os resultados apontam para uma possível susceptibilidade polimórfica para o composto analisado. Assim sendo, uma segunda vertente das perspectivas de trabalho envolve a recristalização do análogo de neolignana aqui estudado e a discussão mais aprofundada acerca da natureza polimórfica apontada pelos resultados da análise DRXP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, F. et al. Trypanocidal constituents in plants 1. Evaluation of some Mexican plants for their trypanocidal activity and active constituents in Guaco, roots of *Aristolochia taliscana*. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 25, n. 9, p. 1188–1191, 2002.

ALCOBA, D. R. et al. Treatment of non-nuclear attractors within the theory of atoms in molecules II: Energy decompositions. **Chemical Physics Letters**, v. 426, n. 4–6, p. 426–430, ago. 2006.

ALMEIDA, L. R. et al. Cristalografia : 100 Anos no Caminho da Inovação. **Revista Processos Químicos**, v. 8, p. 75–86, 2014.

ALVES, C. N. et al. Structure-activity relationship of compounds which are anti-schistosomiasis active. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 9, n. 6, p. 577–582, 1998.

ALVES, C. N. et al. A structure-activity relationship (SAR) study of neolignan compounds with anti-schistosomiasis activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, n. 3, p. 300–307, 2002.

ATKINS, P.; JONES, L. **Chemical Principles - The Quest for Insight**. Fifth Edit ed. New York: W. H. Freeman, 2010.

AVENIENTE, M. et al. Structure-activity relationship of antileishmanials neolignan analogues. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 23, p. 7337–7343, 2007.

BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1991.

BARNES, L. et al. Anharmonic simulations of the vibrational spectrum of sulfated compounds: application to the glycosaminoglycan fragment glucosamine 6-sulfate. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 17, n. 39, p. 25705–25713, 2015.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2015.

BATTLE, G. M.; FERRENCE, G. M.; ALLEN, F. H. Applications of the Cambridge Structural Database in chemical education. **Journal of applied crystallography**, v. 43, n. Pt 5, p. 1208–1223, 2010.

BIAVATTI, M. W. et al. Biological activity of quinoline alkaloids from *Raulinoa echinata* and X-ray structure of flindersiamine. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, n. 1, p. 66–70, 2002.

BRUNO, I. J. et al. Retrieval of crystallographically-derived molecular

geometry information. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 6, p. 2133–2144, 2004.

BRZOWSKI, Z. et al. Carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and inhibition of the human cytosolic isozymes I and II and transmembrane isozymes IX, XII (cancer-associated) and XIV with 4-substituted 3-pyridinesulfonamides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 2396–2404, jun. 2010.

BUNACIU, A. A.; UDRIȘTIOIU, E. G.; ABOUL-ENEIN, H. Y. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289–299, 2015.

CAMARGO, A. J. et al. A Study of Neolignan Compounds with Biological Activity Against *Paracoccidioides brasiliensis* by Using Quantum Chemical and Chemometric Methods. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 5, p. 809–814, 2003.

CAO, G. et al. New neolignans from the seeds of *Myristica fragrans* that inhibit nitric oxide production. **FOOD CHEMISTRY**, v. 173, p. 231–237, 2015.

CHATTERJEE, S. K. **Crystallography and the World of Symmetry**. 1. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. v. 113

CORTEZ-GALLARDO, V.; MACEDO-CEJA, J. P.; ARTEAGA-AUREOLES, G. Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. v. 15, n. 2, p. 123–136, 2004.

CULLITY, B. D. Elements of X-Ray Diffraction. **American Journal of Physics**, v. 25, n. 6, p. 394, 1957.

CUNHA, S. Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Quimica Nova**, v. 31, n. 4, p. 906–909, 2008.

DAVID, W. I. F. et al. DASH : a program for crystal structure determination from powder diffraction data. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 6, p. 910–915, 1 dez. 2006.

DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **GaussView, Version 5** Shawnee Mission, KS Semichem Inc., , 2009.

DESIRAJU, G. R. **Crystal engineering: the design of organic solids**. [s.l.] Elsevier, 1989.

DESIRAJU, G. R. et al. C–H···O packing motifs in some cyclopenta[a]phenanthrenes. **Acta Crystallographica Section B**, v. 49, n. 5, p. 880–892, 1993.

DESIRAJU, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 34, p. 2311–2327, 1995.

DESIRAJU, G. R. Designer crystals: intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons. **Chemical Communications**, p. 1475–1482, 1997.

DESIRAJU, G. R.; STEINER, T. The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology. **Oxford University Press, OXFORD**, 1999.

DESIRAJU, G.; STEINER, T. **The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology**. Berlin: [s.n.].

DREWS, J. Drug Discovery: A Historical Perspective. **Science**, v. 287, n. 5460, p. 1960–1964, 17 mar. 2000.

EMSLEY, J. Very strong hydrogen bonding. **Chemical Society Reviews**, v. 9, n. 1, p. 91, 1980.

ESPINOSA, E.; MOLINS, E.; LECOMTE, C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. **Chemical Physics Letters**, v. 285, n. 3–4, p. 170–173, mar. 1998.

FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.

FERNANDES, W. B. et al. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. **Revista Processos Químicos**, v. 7, p. 19–32, 2010.

FRENKING, G.; ESTERHUYSEN, C.; KOVACS, A. Reply to “Comment on the comparative use of the electron density and its Laplacian”. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 30, p. 7773–7774, 2006.

FREUDENBERG, K.; NEISH, A. C. **Constitution and biosynthesis of lignin**. 1. ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1968.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09, Revision A.02** (I. Gaussian, Ed.) **Gaussian Inc Wallingford CT** Gaussian, Inc., , 2009.

FUNGARO, D. A.; IZIDORO, J. C.; ALMEIDA, R. S. Remoção de compostos tóxicos de solução aquosa por adsorção com zeólita sintetizada a partir de cinzas de carvão. **Ecletica Quimica**, v. 30, n. 2, p. 31–35, 2005.

GADAD, A. Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives†. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 9, p. 853–857, set. 2000.

GEER, M. F.; SHIMIZU, L. S. Self-Assembly and Self-Organization. In: **Supramolecular Chemistry**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

GHORAB, M. M. et al. Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 682–692, mar. 2015.

GIACOVAZZO, C. et al. **Fundamentals of Crystallography**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.

GLUSKER, J. P. .; LEWIS, M.; ROSSI, M. **Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists**. 1. ed. New York: [s.n.]. v. 1

GOTTLLEB, O. R.; YOSHIDA, M. Lignóides Com Atenção Especial Á Quimica Das Neolignanas. **Quimica Nova**, v. 7, n. 4, p. 250–273, 1984.

GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 3, p. 662–671, 2014.

HALLEY, J. D.; WINKLER, D. A. Consistent concepts of self-organization and self-assembly. **Complexity**, v. 14, n. 2, p. 10–17, nov. 2008.

HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J. **Fundamentals of Physics - Extended**. 10. ed. Hoboken, NJ, USA: Wiley, 2013.

HAMMOND, C. **The Basics of Crystallography and Diffraction**. 4. ed. Leeds: Oxford University Press, 2015.

HANUSCH, A. L. et al. Genotoxicity and Cytotoxicity Evaluation of the Neolignan Analogue 2-(4-Nitrophenoxy)-1Phenylethanone and its Protective Effect Against DNA Damage. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0142284, 10 nov. 2015.

HATI, S.; DATTA, D. Electronegativity and Bader's bond critical point. **Journal of Computational Chemistry**, v. 13, n. 7, p. 912–918, set. 1992.

HAWORTH, R. D. The chemistry of the lignan group of natural products. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v. 33, n. 448, p. 448, 1942.

HU, C. B.; SHELDRIK, G. M.; DITTRICH, B. ShelXle : a Qt graphical user interface for SHELXL. **Journal of App**, v. 44, p. 1281–1284, 2011.

HUANG, X.-X. et al. The cytotoxicity of 8-O-4' neolignans from the seeds of *Crataegus pinnatifida*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 20, p. 5599–604, 15 out. 2013.

HUNTER, C. A; SANDERS, J. K. M. The nature of .pi.-.pi. interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 14, p. 5525–5534, 1990.

ISA, N. M. et al. In vitro anti-inflammatory , cytotoxic and antioxidant activities of boesenbergin A , a chalcone isolated from *Boesenbergia rotunda* (L .) (fingerroot). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. June, p. 524–530, 2012.

ISRAF, D. et al. Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF-κB nuclear translocation and Iκ-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. **Molecular Immunology**, v. 44, n. 5, p. 673–679, fev. 2007.

JAMROZ, M. H. **Vibrational Energy Distribution Analysis VEDA 4**Warsaw, 2010.

JEFFREY, G. A. Hydrogen-Bonding: An update. **Crystallography Reviews**, v. 9, n. 2–3, p. 135–176, 2003.

JENSEN, L. H.; STOUT, G. H. **X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Second Edition**. 2. ed. Seattle, Washington: [s.n.]. v. 67

K. SAHU, N. et al. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209–225, 1 jan. 2012.

KANTEVARI, S. et al. Synthesis and evaluation of novel 2-butyl-4-chloro-1-methylimidazole embedded chalcones and pyrazoles as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 16, p. 4772–4781, ago. 2011.

KEEGSTRA, E. M. D. et al. The crystal structure of 2-methoxy-1,4-benzoquinone: molecular recognition involving intermolecular dipole-dipole- and C-H...O hydrogen bond interactions. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, n. 14, p. 1633–1634, 1994.

KIVELÄ, A. J. Carbonic anhydrases in normal gastrointestinal tract and gastrointestinal tumours. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 2, p. 155, 2005.

KÓNYA, K; VARGA, ZS; ANTUS, S. Antioxidant properties of 8.O.4'-neolignans. **Phytomedicine**, v. 8, n. 6, p. 454–459, 2001.

KOVALCHUK, M. V. Crystallography as a methodology for scientific development in the 21st Century: A review. **Crystallography Reports**, v. 56, n. 4, p. 539–552, 2011.

KRAFT, C. et al. Antiplasmodial activity of sesquilignans and sesquieneolignans from *Bonamia spectabilis*. **Phytochemistry**, v. 60, n. 2, p. 167–173, 2002.

KRISHNAN, R. et al. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wavefunctions. v. 72, p. 650, 1980.

LADD, M. **Structure Determination by X-ray Crystallography**. [s.l.: s.n.].

LARSON, A C.; DREELE, R. B. VON. **General Structure Analysis System (GSAS)**Los Alamos National Laboratory Report, , 2004.

LEE, W. S. et al. Antioxidant activities of a new lignan and a neolignan from *Saururus chinensis*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 22, p. 5623–5628, 2004.

LI, J. J. et al. 1,2-Diarylcyclopentenes as Selective Cyclooxygenase-2

Inhibitors and Orally Active Anti-inflammatory Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 22, p. 4570–4578, out. 1995.

LIMA, O. A.; GOTTLIEB, O. R.; MAGALHÃES, M. T. Burchellin, a neolignan from aniba burchellii. **Phytochemistry**, v. 11, p. 0–6, 1972.

LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580–592, 15 fev. 2012.

LUIZE, P. S. et al. Activity of neolignans isolated from Piper regnellii (MIQ.) C. DC. var. pallescens (C. DC.) YUNCK against Trypanosoma cruzi. **Biological and pharmaceutical bulletin**, v. 29, n. 10, p. 2126–2130, 2006.

MACRAE, C. F. et al. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, jun. 2006.

MACRAE, C. F. et al. Mercury CSD 2.0 – new features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, p. 466–470, mar. 2008.

MAHAPATRA, D. K.; ASATI, V.; BHARTI, S. K. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 839–865, 2015.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Anti-cancer chalcones : Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 98, p. 69–114, 2015.

MAREN, T. H. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. **Physiological Reviews**, v. 47, n. 4, p. 595–781, 1967.

MAREN, T. H. Relations Between Structure and Biological Activity of Sulfonamides. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 16, n. 1, p. 309–327, abr. 1976.

MARTINEZ, C. R.; IVERSON, B. L. Rethinking the term “pi-stacking”. **Chemical Science**, v. 3, n. 7, p. 2191, 2012.

MCKINNON, J. J. et al. **Crystal Explorer (Version 3.1)** University of Western Australia, 2012.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. **Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals**. [s.l: s.n.]. v. 60

MENEZES, A. P.; JAYARAMA, A.; NG, S. W. Crucial role of molecular planarity on the second order nonlinear optical property of pyridine based chalcone single crystals. **Journal of Molecular Structure**, v. 1088, p. 85–94, 2015.

MISHRA, L. et al. Anti-HIV and Cytotoxic Activities of Ru(II)/Ru(III) Polypyridyl Complexes Containing 2,6-(2'-Benzimidazolyl)-pyridine/chalcone as Co-Ligand. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 1667–1671, jul. 2001.

MOSS, G. P. Nomenclature of Lignans and Neolignans (IUPAC Recommendations 2000). **Pure and Applied Chemistry**, v. 72, n. 8, p. 1493–1523, 2000.

MUJUMDAR, P.; POULSEN, S.-A. Natural Product Primary Sulfonamides and Primary Sulfamates. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 6, p. 1470–1477, 26 jun. 2015.

MURAT, S.; SUPURAN, C. T. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel chalcone substituted benzenesulfonamides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 5867–5870, 2016.

NAPOLITANO, P. H.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, Y. Análise da difração dos Raios X. p. 35–45, 2007.

NARDELLI, M. PARST 95 an update to PARST: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses. **Journal of Applied Crystallography**, v. 28, n. 5, p. 659, 1995.

NG, S. W. Squeeze For Treating Severely Disordered Solvent Molecules in the Refinement of the Otherwise Ordered Crystal Structures. **Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**, v. 34, n. 1, p. 57–61, 2015.

NI, L., MENG, Q. M., SIROSKI, J. A. Recent advances in therapeutic chalcones. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 14, p. 1669–1693, 2012.

NOCITO, I. et al. Activity of 8.O.4'-neolignans against Trypanosoma cruzi. **Parasitology Research**, v. 101, n. 5, p. 1453–1457, 2007.

O'BRIEN, S. E.; POPELIER, P. LA. Quantum molecular similarity. Part 2: The relation between properties in BCP space and bond length. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 77, n. 1, p. 28–36, jan. 1999.

OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A Topologia molecular qtaim e a descrição mecânico- quântica de ligações de hidrogênio e ligações de di-hidrogênio. **Química Nova**, v. 33, n. 5, p. 1155–1162, 2010.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. **Methods in Enzymology**, v. 276, p. 307–326, 1997.

PAIVA, L. B. DE; MORALES, A. R.; DÍAZ, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, v. 54, n. 330, p. 213–226, 2008.

PALUSIAK, M.; GRABOWSKI, S. J. Characteristics of ring critical point as descriptors of H-bond strength. **Journal of Chemical Research**, v. 2004, n. 7, p. 492–493, 1 jul. 2004.

PAPAEFSTATHIOU, G. S. et al. Crystal Engineering: Stacking Interactions Control the Crystal Structures of Benzothiadiazole (btd) and Its Complexes with Copper(II) and Copper(I) Chlorides. **Crystal Growth & Design**, v. 1, n. 3, p. 191–194, maio 2001.

PAUFLER, P. International tables for crystallography. **Acta Crystallographica Section A**, v. 60, n. 6, p. 641–642, nov. 2004.

PAVIA, D. L. et al. **Introduction to Spectroscopy**. 5th Editio ed. Mason, Ohio: Cengage Learning, 2015.

PEDRETTI, A.; VILLA, L.; VISTOLI, G. VEGA--an open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming. **Journal of computer-aided molecular design**, v. 18, n. 3, p. 167–73, mar. 2004.

PIMENTEL, G. C.; MCCLELLAN, A. L. **The Hydrogen Bond**. San Francisco: Freeman, 1960.

PINHEIRO, A. A. C. et al. A QSAR study of 8 . O . 4 0 -neolignans with antifungal activity. v. 672, p. 215–219, 2004.

POPELIER, P. L. A. Quantum Molecular Similarity. 1. BCP Space. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 103, n. 15, p. 2883–2890, abr. 1999.

RAJ, A. et al. IR, Raman and SERS spectra of 2-(methoxycarbonylmethylsulfanyl)-3,5-dinitrobenzene carboxylic acid. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 3, p. 549–559, 2009.

RENZI, G.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. T. Carbonic anhydrase inhibitors: topical sulfonamide antiglaucoma agents incorporating secondary amine moieties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, n. 7, p. 673–676, abr. 2000.

SĄCZEWSKI, F. et al. Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of human cytosolic isozymes I and II and tumor-associated isozymes IX and XII with S-substituted 4-chloro-2-mercapto-5-methyl-benzenesulfonamides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 3933–3940, 1 abr. 2008.

SADER, M. S.; FERREIRA, M.; DIAS, M. L. Preparação e caracterização de estruturas porosas de poli(3-hidroxibutirato). **Polímeros**, v. 16, n. 1, p. 12–18, 2006.

SALVADOR, P. et al. C – HO H-bonded complexes : How does basis set superposition error change their potential-energy surfaces ? C – H O H-bonded complexes : How does basis set superposition error change their potential-energy

surfaces ? v. 5666, n. 2000, 2013.

SARTORELLI, P. et al. Enantioselective conversion of p-hydroxypropenylbenzene to (+)-conocarpan in piper regnellii. **Plant Science**, v. 161, n. 6, p. 1083–1088, 2001.

SCHLEGEL, H. B.; BINKLEY, J. S.; J. A. POPLE. First and Second Derivatives of two Electron Integrals over Cartesian Gaussians using Rys Polynomials. v. 80, p. 1976, 1984.

SCOTT, A. P.; RADOM, L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 41, p. 16502–16513, 1996.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 3–8, 2015a.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C**, v. 71, n. 1, p. 3–8, jan. 2015b.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Florianópolis: Editora da UFRGS, 2007.

SKLENAR, H.; JÄGER, J. Molecular structure-biological activity relationships on the basis of quantum-chemical calculations. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 467–484, set. 1979.

SON, Y. K.; LEE, M. H.; HAN, Y. N. A New Antipsychotic Effective Neolignan from Firmiana simplex. v. 28, n. 1, p. 34–38, 2005.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. p. 19–32, 2009.

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **Crystengcomm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002.

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**, v. 65, n. 2, p. 148–155, 2009.

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L. **Supramolecular Chemistry**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009.

STEINER, T. C-H...O Hydrogen Bonding in Crystals. **Crystallography Reviews**, v. 6, n. 1, p. 1–51, 1996.

STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 41, n. 1, p. 49–76, 2002.

SUPURAN, C. T.; SCOZZAFAVA, A. Carbonic anhydrases as targets for

medicinal chemistry. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 13, p. 4336–4350, jul. 2007.

SUPURAN, C. T.; SCOZZAFAVA, A.; CASINI, A. Carbonic anhydrase inhibitors. **Medicinal Research Reviews**, v. 23, n. 2, p. 146–189, mar. 2003.

SZWACKI, N. G.; SZWACKA, T. **Basic Elements of Crystallography**. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2010.

TAYLOR, G. The phase problem. **Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography**, v. 59, n. 11, p. 1881–1890, 2003.

TIEKINK, E. R. T.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. **The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering**. [s.l.: s.n.].

TOBY, B. H. EXPGUI, a graphical user interface for GSAS. **Journal of Applied Crystallography**, v. 34, n. 2, p. 210–213, 1 abr. 2001.

TURNER, M. J. et al. Visualisation and characterisation of voids in crystalline materials. **CrystEngComm**, v. 13, n. 6, p. 1804, 2011.

VAN ENCKEVORT, W. J. P.; BENNEMA, P. Interlacing of growth steps on crystal surfaces as a consequence of crystallographic symmetry. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 60, n. 6, p. 532–541, 2004.

VARSHNEY, D. B. et al. Supramolecular Interactions. In: **Supramolecular Chemistry**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.

VAZ, W. F. et al. Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. **RSC Adv.**, v. 6, n. 82, p. 79215–79227, 2016.

YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1–3, p. 51–57, jul. 2004.

ZACCHINO, S. et al. In vitro studies on mode of action of antifungal 8.O.4'-neolignans occurring in certain species of *Virola* and related genera of Myristicaceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62, n. 1, p. 35–41, 1998.

ZACCHINO, S. A et al. Compounds Acting Against Dermatophytes. v. 62, n. 10, p. 8–12, 2000.

ZANI, F.; VICINI, P. Antimicrobial Activity of Some 1,2-Benzisothiazoles Having a Benzenesulfonamide Moiety. **Archiv der Pharmazie**, v. 331, n. 6, p. 219–223, jun. 1998.

ZUCKER, F.; CHAMP, P. C.; MERRITT, E. A. Validation of crystallographic models containing TLS or other descriptions of anisotropy. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 66, p. 889–900, 2010.