

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

**Efeito estrutural do substituinte metoxi no derivado quinolínico**  
 **$C_{28}H_{19}ClN_2O_5S$**

**JOÃO PAULO MARQUES RODRIGUES**

**ANÁPOLIS – GO**  
**2022**

JOÃO PAULO MARQUES RODRIGUES

**Efeito estrutural do substituinte metoxi no derivado quinolínic**  
**C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S**

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  
Coorientador: Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz

ANÁPOLIS – GO  
2022

## TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

### Dados do autor (a)

Nome Completo: João Paulo Marques Rodrigues

E-mail: joao.rodrigues@gmail.com

**Dados do trabalho:** EFEITO ESTRUTURAL DO SUBSTITUINTE METOXI NO DERIVADO QUINOLÍNICO C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

**Data da Defesa 22/08/2022**

### Tipo

( ) Tese (X) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

Concorda com a liberação documento

[ x ] SIM

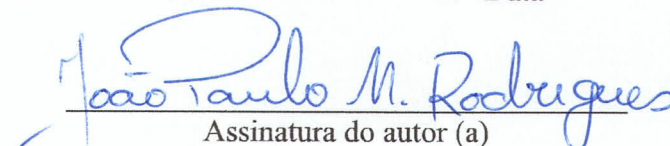
[ ] NÃO **Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

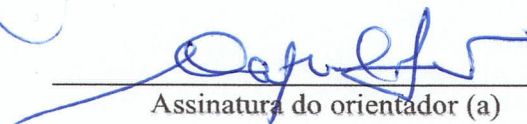
- [ ] Solicitação de registro de patente;
- [ ] Submissão de artigo em revista científica;
- [ ] Publicação como capítulo de livro;
- [ ] Publicação da dissertação/tese em livro.

Anápolis, 13 / 01 / 2023

Local

Data

  
Assinatura do autor (a)

  
Assinatura do orientador (a)

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RJ62e Rodrigues, João  
EFEITO ESTRUTURAL DO SUBSTITUINTE METOXI NO DERIVADO  
QUINOLÍNICO C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S / João Rodrigues; orientador  
Hamilton Barbosa Napolitano; co-orientador Wesley  
Fonseca Vaz. -- Anápolis, 2022.  
64 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação  
Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus  
Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual  
de Goiás, 2022.

1. Difração dos raios X. 2. Arranjo supramolecular.  
3. Derivado quinolínico. I. Napolitano, Hamilton  
Barbosa, orient. II. Vaz, Wesley Fonseca, co-orient.  
III. Título.

Universidade  
Estadual de  
GoiásESTADO DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG  
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

## ATA DA 225ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO PARA CONCESSÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS MOLECULARES

REALIZADA EM: 22 de agosto de dois mil e vinte e dois

PROGRAMA DE: Mestrado em Ciências Moleculares

CANDIDATO: João Paulo Marques Rodrigues

## BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano – orientador – UEG

Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira – membro titular – UEG

Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz – membro externo – IFMT

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: “**Efeito estrutural do substituinte metoxi no derivado quinolínic C28H19CIN2O5S**”. LOCAL: Auditório dos Programas de Pós-Graduação *Stricto sensu* do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás. Iniciou às 9h00min em sessão pública, após exposição de cerca de 42 minutos, o candidato foi arguido oralmente, pelos membros da banca, tendo demonstrado suficiência de conhecimento e capacidade de sistematização no tema de sua dissertação, sendo aprovada por unanimidade com correções.

Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é assinada pelos membros da banca, e pelo candidato.

## Membros da Banca:

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira

Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz

## Discente:

João Paulo Marques Rodrigues



Documento assinado eletronicamente por **Joao Paulo Marques Rodrigues, Usuário Externo**, em 12/12/2022, às 11:55, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **Wesley Fonseca Vaz, Usuário Externo**, em 12/12/2022, às 12:10, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO, Docente de Ensino Superior**, em 12/12/2022, às 18:14, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site [http://sei.go.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=1](http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1) informando o código verificador **000036142846** e o código CRC **D650E8EF**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES  
RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.



Referência: Processo nº 202200020015942



SEI 000036142846

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora, pela vida, pela minha família, pelas oportunidades concedidas e por todas as constantes graças recebidas, sem as quais esse trabalho não seria concluído.

A minha família, em especial minha mãe, que me criou com muito amor e carinho. A essa nobre mulher perseverante que, sob penoso trabalho e dificuldades, não se curvou à desistência, mas perseverou, mantendo a fé e acreditando que o estudo poderia dar uma condição melhor a seus filhos. Minha mãe, de fato, se hoje estou aqui, é graças a Deus, a Nossa Senhora e a seus esforços, que mudaram a minha vida. Então, só tenho que agradecer e pedir a Deus que derrame todas as graças sobre você. A minha madrinha, por todo apoio e ajuda durante a minha vida e a minha esposa, grande mulher, que com muito amor e carinho deu-me total apoio e compreensão para que esse trabalho pudesse ser realizado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, pela paixão com que introduziu a ciência cristalográfica na minha vida, possibilitando-me olhar o mundo de uma maneira diferente. Com muita ética, me ensinou a encarar os problemas de frente, sem esmorecer, não desistindo nas adversidades, principalmente sendo eu um acadêmico que compartilhava o tempo entre trabalho e estudo. Proporcionou-me ensinamentos que levarei para a vida, como suas próprias palavras quando diz que *“Precisamos do conhecimento para vida. O mestrado deve terminar no desejo de continuidade. Buscar o estudo ainda que na dificuldade traz novo horizonte de vida e ganho pessoal intangível, bem como o embasamento para aplicar e melhorar continuamente o trabalho, sempre, claro, com muita fé em Deus”*.

Ao meu Coorientador, Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz, pela ajuda incrível nesse trabalho e sem o qual não seria possível alcançar os resultados nessa produção científica, desde o início do projeto até a completa elucidação do composto. Profissional competente, sempre agiu com muita paciência, dedicação e humildade ao transmitir o conhecimento. Agradeço de coração e acredito que, além de um professor, também ganhei um amigo nesse trabalho.

## RESUMO

Compostos de origem natural ou sintéticos são amplamente utilizados como ponto de partida para novas moléculas bioativas. Tal fenômeno é conhecido como síntese orientada e tem por objetivo o acoplamento a um sítio de ligação de interesse. Compostos híbridos entre chalconas e quinolinas, por sua atividade biológica multifacetada, têm se tornado substrato para modificações pontuais, para que, mantendo o sítio ativo da molécula possa-se potencializar os efeitos biológicos, diminuir efeitos adversos, melhorar a solubilidade ou contornar a resistência microbiana. Entretanto, somente com a elucidação estrutural podemos obter um conhecimento aprofundado da estrutura molecular e de seu comportamento físico; também pode-se compará-lo com estruturas já publicadas e avaliar os impactos obtidos. Nesse mérito, um derivado quinolínico teve sua composição elucidada por difração de raio-x e foram avaliados parâmetros geométricos, interações intermoleculares e arranjo supramolecular, além de cálculos teóricos de densidade e mapa potencial eletrostático, em comparação com dados de uma estrutura bioativa semelhante, já publicada, cuja diferença reside em um substituinte metoxi no lugar do cloro. Os dados comparativos revelam diferenças significativas no padrão de interações eletrostáticas. Estabilizadas, na maioria, por interações do tipo  $C-H \cdots O$  diferem-se de posição e abrem espaço para a estrutura com metoxi apresentar uma interação  $\pi \cdots \pi$  em contraposição à  $C-H \cdots \pi$  encontrada no composto clorado. Nesse mesmo contexto, foram calculadas as superfícies de Hirshfeld, que revelaram os tipos de interações e suas intensidades, além de graficamente expressarem as interações hidrofóbicas para ambas as estruturas. Avaliações complementares como o tamanho das ligações covalentes, os ângulos de ligação, bem como os ângulos entre os planos dos anéis, foram analisadas e verificou-se que houve diferenças em todos os aspectos geométricos. Para aprofundar a análise, foram realizados cálculos teóricos, embasados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), que apontaram uma menor, porém tímida, estabilidade química e maior reatividade para o derivado quinolínico metoxilado. Por fim, uma análise do mapa de potencial eletrostático revelou diferenças de densidade eletrônica, evidenciando mudanças de sítios de ligação entre os compostos.

**Palavras-chave:** *derivado quinolínico; difração dos raios X; arranjo supramolecular.*

## ABSTRACT

Natural or synthetic compounds are widely used as a starting point for new bioactive molecules. This phenomenon is known as guided synthesis and has the objective of coupling to active biological site. Hybrid compounds between chalcones and quinolines, due to their multifaceted biological activity, have become starting material for specific modifications, through molecular modeling, seeking to maintain the active site of the molecule, as they have great chances of potentiating biological effects, reducing adverse effects, improving solubility or circumvent microbial resistance. However, only with the structural elucidation we can obtain a deep knowledge of the structure and its physical behavior, it can also be compared with already published structures and evaluate the obtained impacts. In this merit, a quinoline derivative had its composition elucidated by x-ray diffraction and geometric parameters, intermolecular interactions and supramolecular arrangement were evaluated, in addition to theoretical calculations of density and electrostatic potential map, in comparison with data from a similar bioactive structure, already published, whose difference lies in a methoxy substituent in place of chlorine. The comparative data obtained reveal significant differences in the pattern of electrostatic interactions. Stabilized by C-H $\cdots$ O interactions, these differ in position and make room for the structure with methoxy to present a  $\pi\cdots\pi$  as opposed to C-H $\cdots\pi$  found in the chlorinated compound, in this same context, the Hirshfeld surfaces were calculated, which revealed the types and values, in addition to graphically expressing the hydrophobic interactions for both structures. Complementary evaluations such as the size of the covalent bonds, the bond angles, as well as the angles between the planes of the rings, were analyzed and it was found that there were differences in all geometric aspects. To deepen the analysis, theoretical calculations were performed, based on the Density Functional Theory (DFT), which showed a lower, but timid, chemical stability and higher reactivity for the methoxylated quinoline derivative. Finally, an electrostatic potential map analysis revealed differences in electron density evidencing changes in binding sites between the compounds.

**Keywords:** *quinoline derivative; X-ray diffraction; supramolecular arrangement.*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fórmula estrutural bidimensional: (A) composto PCN-OM e (B) composto PCN-CL ..... 15
- Figura 2.** Representação da síntese do composto PCN-OM, na primeira reação temos a condensação de Claisen Schimdt em meio contendo etanol e hidróxido de potássio, representado pela letra a acima da seta adaptado: (D'OLIVEIRA et al., 2018)..... 15
- Figura 3.** Representação da cela unitária em (a) com ângulos interaxiais  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  e os eixos a, b, e c com suas respectivas faces. O (b) evidencia a rede cristalina em simetria de translação. .... 18
- Figura 4.** Representação C2/C segundo International Tables for Crystallography para composto PCN-OM.....22
- Figura 6.** Representação esquemática da lei de Bragg (fora de escala).  $\theta$  é ângulo entre o feixe de raio X incidente (RI-1) e o plano A. A distância de caminho ótico entre os planos A e B é  $BC + CD = 2d \sin \theta$ . Quando o caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda  $\lambda$ , o módulo do vetor S é o inverso da distância d, pois obedece à condição de difração. .... 24
- Figura 7.** Representação geométrica da restrição de Laue. Em (a), as retas tracejadas representam os planos no espaço recíproco, formando um ângulo de  $90^\circ$  com a direção a, com distância interplanar de  $1/a$ . Em (b), representação tridimensional da restrição de Laue na mesma direção a. .... 25
- Figura 8.** Representação gráfica do problema da fase, experimentalmente não se obtém o ângulo  $\alpha$ . .... 27
- Figura 9.** Representação esquemática de uma interação CH – O entre duas moléculas do composto PCM-OM ..... 29
- Figura 10.** Principais conformações das interações  $\pi \cdots \pi$ . Em (A), observa-se uma interação tipo T, na qual os anéis encontram-se dispostos perpendicularmente. Em (B), a interação ocorre deslizada paralelamente sobre os planos dos anéis e, em (C), a sobreposição de planos do anel. .... 30
- Figura 11.** Representação ORTEP da unidade assimétrica da PCN-OM, com elipsoides em probabilidade de 50% (A), com identificação dos núcleos (B). .... 36
- Figura 12.** Comparativo entre os planos traçados sobre os anéis benzênicos A (vermelho), C (amarelo), D (rosa), E (laranja); e o plano B (roxo). Em (A) tem-se o PCN-OM e em (B) o PCN-CL. .... 40
- Figura 13.** Sobreposição da molécula PCN-OM (azul), através do núcleo B e seu correspondente na molécula PCN-CL (Laranja). .... 41
- Figura 14.** Histograma dos comprimentos das interações entre ligações de carbonos para composto PCN-OM em e para o PCN-CL em (B). Os valores encontram-se em escala elevada em 1000 x para facilitar a visualização. .... 43
- Figura 15.** Gráficos de dispersão dos valores de dos comprimentos de ligação (a) e (b), e dos ângulos de ligação (c) e (d), respectivamente para os compostos PCN-OM e PCN-CL. .... 44
- Figura 16.** Sobreposição das estruturas moleculares do PCN-OM (a) e do PCN-CL (b), em que, no ambiente cristalino, os átomos de carbono são claros, enquanto isoladamente os átomos de carbono são escuros. .... 45

<b>Figura 17.</b> Representação da projeção de crescimento ao longo do eixo b e c para o composto PCN-OM. Em (A) temos as interações C19—H19···O6 e em (B) C15—H15···O3, ambas concomitantes com a C8—H8···O5. ....	47
<b>Figura 18.</b> Representação da formação de dímeros pelas interações C13—H13···O4 e C12—H12···O4 em (A) e sobreposição entre os planos de duas camadas distintas do composto PCN-OM em (B). ....	48
<b>Figura 19.</b> Representação para as interações do PCN-OM com crescimento da camada em (A), agrupamento de camadas em (B) e (C), dímero bifurcada em (D) e dímeros (F) e (G).....	49
<b>Figura 20.</b> Representação do empacotamento cristalino do composto PCN-OM, com celas unitárias dispostas em 2x2x2, sem a presença dos hidrogênios. ....	50
<b>Figura 21.</b> Representação adaptada do artigo (VAZ et al., 2021), para as interações do PCN-CL, com dímeros em (a), (b) e (c), uma interação bifurcada em (d). Os átomos foram renomeados para comparação com o PCN-OM. ....	50
<b>Figura 22.</b> Gráfico $D_{norm}$ das interações de hidrogênio não clássicas do composto PCN-OM em (A) e para PCM-CL em (B) adaptado de (VAZ et al., 2021). ....	51
<b>Figura 23.</b> Interação do tipo $\pi \cdots \pi$ entre os anéis D das unidades assimétricas para PCN-OM em (A). Interações C—H··· $\pi$ reveladas através da superfície shape index em (B) adaptado (VAZ et al., 2021). ....	52
<b>Figura 24.</b> Representação <i>spacefill</i> para o PCN-CL, em verde a ocupação exercida pelo átomo de cloro. Em cinza, as ocupações do átomo de hidrogênio. ....	53
<b>Figura 25.</b> Representação Fingerprint expressa em percentual entre $d_e$ e $d_i$ para ambos os compostos. ....	54
<b>Figura 26.</b> Gráficos HOMO e LUMO dos compostos (a) PCN-OM e (b) PCN-CL obtidos em nível de teoria M06-2X/6-311G++(d,p). ....	57
<b>Figura 27.</b> Contorno das superfícies de potencial eletrostático molecular a $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ electrons/Bohr da densidade eletrônica no campo auto consistente para os compostos (a) PCN-OM e (b) PCN-CL, obtidos em nível de teoria M06-2X/6-311G(d,p). ....	58

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1.</b> Combinações de valores de eixos e ângulos admitidos pelos sete sistemas cristalinos. Adaptado (LADD; PALMER, 1977). .....	19
<b>Tabela 2.</b> Simbologia dos grupos pontuais, adaptado (LADD; PALMER, 1977). .....	20
<b>Tabela 3.</b> 230 Grupos espaciais divididos pelo sistema cristalino correspondente (LADD; PALMER, 1977).....	21
<b>Tabela 4.</b> Refinamento de dados e estrutura do cristal PCN-OM.....	36
<b>Tabela 5.</b> Valores comparativos dos ângulos de ligação formados entre os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre e seus ligantes adjacentes .....	39
<b>Tabela 7.</b> Interações de hidrogênio do tipo D—H···A com os respectivos códigos de simetria. ....	46
<b>Tabela 8.</b> Padrão de interações para ambas as moléculas em dados percentuais .....	53
<b>Tabela 9.</b> Índices de reatividade, obtidos teoricamente, em nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p) para os compostos PCN-OM e PCN-CL. ....	56

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. TÓPICOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL .....	16
2.1. Simetria .....	17
2.2. Difração dos raios X.....	23
2.3. Densidade eletrônica .....	25
2.4. Interações intermoleculares e empacotamento.....	27
2.5. Estrutura eletrônica .....	31
2.6. Procedimentos computacionais .....	33
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	35
3.1. O substituinte metoxi na conformação.....	37
3.2. O substituinte metoxi no arranjo supramolecular .....	45
3.3. O substituinte metoxi na estrutura eletrônica.....	55
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
5. REFERÊNCIAS .....	60
6. ANEXO I (Arquivo CIF do PCN-OM).....	65

## 1. INTRODUÇÃO

Compostos de origem natural ou sintéticos são amplamente utilizados como ponto de partida para novas moléculas bioativas, principalmente aqueles em que já se encontram atividades biológicas descritas, justamente pela alta probabilidade de originarem compostos também funcionais. Tal fenômeno é conhecido como síntese orientada e tem por objetivo o acoplamento a um sítio de ligação biológico de interesse (SANGI, 2016). As quinolinas e chalconas são exemplos de material inicial para essa técnica, pois são moléculas pequenas, de fácil obtenção e potencial bioativo (LI et al., 2019). A primeira possui um núcleo piridina acoplado ao núcleo benzeno (AYALEW, 2022) e a segunda caracteriza-se por cetona aromática que ocorre naturalmente, constituindo uma classe denominada de flavonoides, amplamente difundida entre espécies vegetais (FERREIRA et al., 2018).

A atividade biológica multifacetada desses compostos transitam desde antibióticos, citotóxicos, antimaláricos, antioxidante, anti-inflamatórios, antinociceptivos e anticancerígenos (FERREIRA et al., 2018) e atraem a atenção da indústria pelo potencial farmacológico envolvido (TABASSUM; ASHFAQ; OKU, 2020). Como existe uma ampla gama de atividade bioativa envolvida (FERREIRA et al., 2021), compostos híbridos entre chalconas e quinolinas, possuem grandes chances de possuírem efeitos biológicos, bem como de serem a base para novas moléculas (ROGERIO et al., 2016). Moléculas bioativas podem ser desenvolvidas modificações químicas pontuais (ZHOU et al., 2019) como a substituição de grupamentos químicos em compostos ativos já conhecidos, buscando manter o sítio ativo da molécula para potencializar a terapêutica, diminuir efeitos adversos, melhorar a solubilidade ou contornar resistência microbiana (BARREIRO, 2009).

Isoladamente o potencial bioativo não garante a comercialização de uma nova droga. A caracterização físico-química é essencial para aprofundar o conhecimento do fármaco e garantir a sua segurança e eficácia. Um dos testes necessários é a elucidação estrutural, como também o estudo comparativo com as estruturas semelhantes e publicadas (NETO et al., 2012). Uma metodologia adequada para esse processo é a difração de raios-x, que permite determinar a estrutura supramolecular de forma absoluta e inequívoca (DESCHAMPS, 2008), fornecendo respostas a fenômenos físicos e químicos, que somente com informações obtidas em nível atômico tornam-se possíveis, uma vez que todo o comportamento macromolecular é reflexo da composição e das interações microscópicas estabelecidas (ECKERT, 2012).

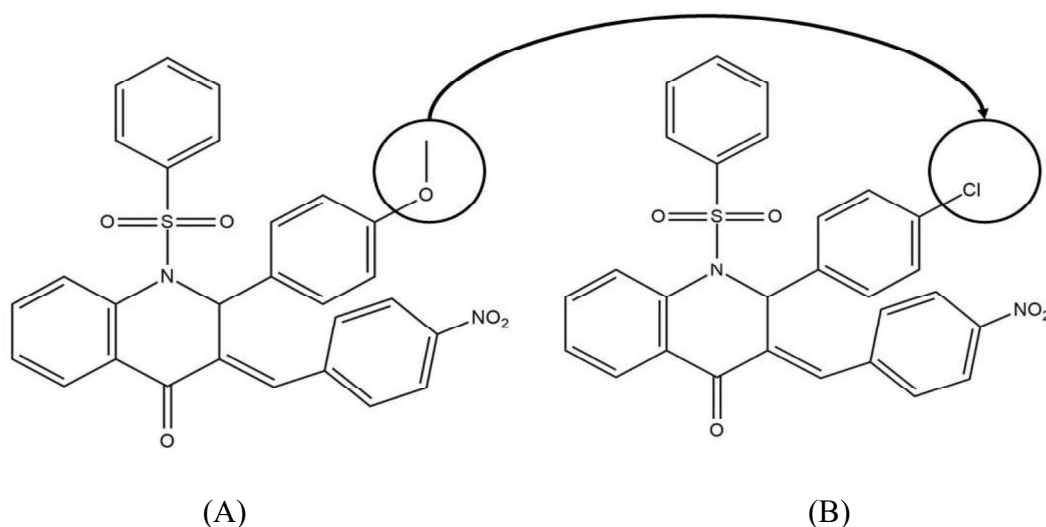
O conhecimento da estrutura molecular é extremamente importante no estudo de moléculas bioativas, pois a estrutura está intimamente relacionada à função, sendo impossível

separá-las (DESCHAMPS, 2008). Sua obtenção é extremamente dependente da cristalografia devido requerer informações estruturais do sítio alvo e dos potenciais precursores. Baseada nessas informações compostos podem ser manipulados quimicamente (KAMATA; ISHII, 2021), por meio de substituições pontuais de grupamentos, na busca de uma nova molécula. Entretanto é impossível comprovar que a estrutura assumiu o arranjo molecular pretendido antes da elucidação cristalográfica, pois tal composto pode não se comportar como previsto, assumindo um arranjo supramolecular diferente, provocando uma alteração nos descritores cristalográficos, nas propriedades físicas e químicas (MARTINS et al., 2020), por esse motivo há grande importância na elucidação cristalográfica desses compostos e sua comparação com estruturas semelhantes, sobretudo em moléculas conhecidamente ativas.

Desse modo, esse trabalho almeja elucidar a estrutura cristalina do composto: (*E*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrobenzylidene)-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one, (PCN-OM). Além disso, propõe-se a realizar a comparação cristalográfica com o composto PCN-CL, publicado no artigo “*In silico -driven identification and structural analysis of nitrodihydroquinolinone pesticide candidates with antifungal activity*” (VAZ et al., 2021), identificando e descrevendo os padrões de semelhança e diferenças entre esses dois compostos, tais como como planicidade, ângulos de ligação e interações intermoleculares, ocasionadas pela substituição do grupamento cloro pelo metoxi e correlacionar essas informações com os resultados encontrados via cálculos teóricos.

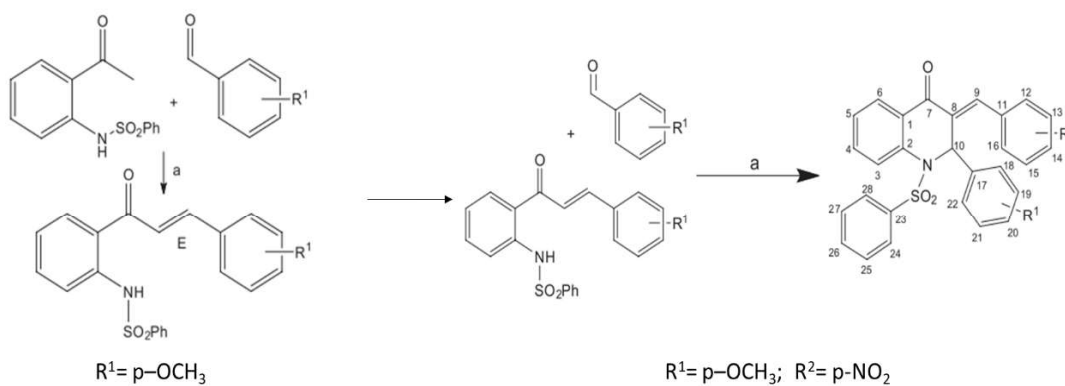
Possuindo fórmula molecular  $C_{29}H_{22}N_2O_6S$  o PCN-OM é um derivado quinolínico associado a uma chalcona, denominado de análogo de chalcona híbrido com quinolinona (D’OLIVEIRA et al., 2018). Com a mesma caracterização química, o PCN-CL diferencia-se em termos gerais apenas na fórmula molecular e no grupamento metoxi pelo halogênio cloro na posição para do benzeno, como pode ser observado na Figura 1.

**Figura 1.** Fórmula estrutural bidimensional: (A) composto PCN-OM e (B) composto PCN-CL



O composto PCN-OM foi sintetizado por meio da reação de condensação de Claisen Schimdt, a 25°C, com obtenção de 74,1% de pureza (D'OLIVEIRA et al., 2018) e gentilmente cedido pela Profa. Dr. Caridad Noda Pérez. A síntese está esquematizada na Figura 2.

**Figura 2.** Representação da síntese do composto PCN-OM, na primeira reação temos a condensação de Claisen Schimdt em meio contendo etanol e hidróxido de potássio, representado pela letra a acima da seta adaptado: (D'OLIVEIRA et al., 2018)



Um cristal adequado foi separado e montado em um goniômetro para coleta em um difratômetro Bruker APEX II CCD, de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Tal procedimento se deu a uma temperatura de 120K.

## 2. TÓPICOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

Desde a Grécia Antiga, os filósofos Leucipo, Demócrito e Epicuro já teorizavam sobre a composição da matéria visível. Nessa época, sem qualquer evidência científica, propuseram que toda a matéria era formada por um conjunto de partículas indivisíveis que, por afinidade, se uniam, originando toda a diversidade visível. Sugestivamente, Demócrito atribuiu a essas partículas o nome de átomo, que em grego significa “não pode ser dividido” (GOMES, 2019), acreditando ser a melhor definição para o pensamento de Leucipo (PORTO, 2013). Mesmo sendo um pensamento puramente filosófico, vislumbrado apenas no campo das ideias e sem nenhum resultado experimental, o antigo pensamento grego foi, ao longo da história, mostrando-se correto, à medida que a humanidade desenvolvia técnicas mais sensíveis e capazes de trazer informações do universo microscópico.

Séculos mais tarde, alguns modelos foram propostos para o átomo, entretanto não conseguiam explicar todas as características observadas pelos pesquisadores. Apenas em 1910, com os estudos de Ernest Rutherford, foi possível propor um modelo viável, justamente por solucionar a grande maioria das lacunas já conhecidas nessa época, comprovando que o átomo era composto por um núcleo positivo e uma eletrosfera negativa, entretanto não foi capaz de resolver o problema termodinâmico do movimento perpétuo dos elétrons em volta do núcleo. Somente mais tarde, o cientista Niels Bohr, ao aprofundar os estudos de Rutherford embasado na teoria quântica, permitiu explicar o fenômeno do movimento dos elétrons e refinar o modelo atômico, que ficou conhecido como modelo de Rutherford-Bohr (BOHR, 1913).

Apesar da incoerência entre a nomenclatura do átomo e a realidade, o pensamento atomista mostrava-se verdadeiro: a matéria é, de fato, um conjunto de interações entre partículas, que ordenadamente regem desde o menor dos átomos até as maiores galáxias, delimitando todos os arranjos e propriedades físicas (PORTO, 2013). Desse modo, há um ordenamento mantido por forças fundamentais em um equilíbrio, delicado e fino, mas incrivelmente poderoso, que governa e delimita toda e qualquer interação (DOBRIN, 2017).

Sujeitos a tal equilíbrio, os compostos cristalinos não são exceção, também são formados e regidos pelas interações. À medida que os átomos assumem uma posição definida no espaço, mediado pela sua composição e vizinhança, formam uma estrutura denominada molécula, em que a natureza eletrostática do átomo permite o surgimento de interações únicas, agora definidas, não pelo próprio átomo, mas pelo somatório de forças presentes no arranjo tridimensional da molécula. Essas forças atraem uma molécula após outra e assim passam de núcleos a conglomerados complexos, culminando em estruturas macroscópicas (FRANKLIN;

MANGAN; LATZ, 2016), que em condições favoráveis de energia podem formar compostos sólidos organizados em um padrão periódico.

Devido à grande importância dos cristais na vida contemporânea, a cristalografia, guardiã das bases para o entendimento cristalográfico, tornou-se algo imprescindível na sociedade, justamente por permitir explicar esses padrões e até mesmo propiciar a manipulação de eventos com finalidade de direcionar determinadas formações cristalinas úteis para os setores de mineração, médico e farmacêutico. Atualmente a formação e observação de um cristal de elétron, algo impensável a décadas atrás, tornou-se possível por meio dos conhecimentos oriundos da cristalografia (XU et al., 2020).

Entretanto, nada seria possível à cristalografia sem as propriedades do raio X, descoberto por Wilhelm Conrad Röntgen (RÖNTGEN, 1896). Os avanços advindos das técnicas de leitura e interpretação foram impulsionados pela descoberta da difração por Laue, a construção da lei de Bragg (BRAGG; BRAGG, 1913), as redes cristalinas idealizadas por Auguste Bravais, combinados com os estudos de onda de Fourier. Desse modo, a cristalografia é uma ciência única, que reivindica para si o estudo das organizações dos sólidos cristalinos e o faz tão bem que não se pode referi-la apenas como um ramo da física, mas desde seus pilares é multidisciplinar.

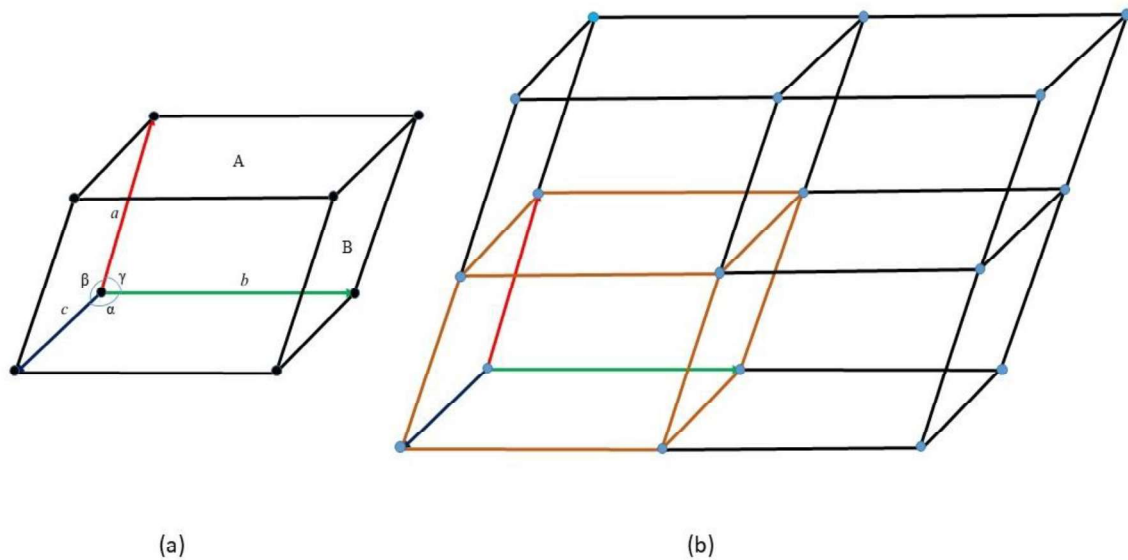
## 2.1. Simetria

Basicamente um cristal é um sólido formado por um arranjo ordenado e periódico nas três dimensões do espaço. Entretanto, também há sólidos que não apresentam todas essas características, conhecidos como sólidos amorfos. Eles não possuem qualquer organização periódica, possuem estados de energia livre diferentes, são menos estáveis que o cristal (BHUGRA; PIKAL, 2008), mas ainda possuem algumas características dos cristais, como o movimento molecular limitado e a rigidez aparente. Toda peculiaridade dos sólidos cristalinos reside nos padrões encontrados no seu arranjo molecular, que pode ser observado por uma análise de raio-x, desde que o comprimento de onda seja da mesma ordem do comprimento de ligação. A onda, ao entrar em contato com os elétrons, gera interferências que, devido à densidade eletrônica envolta sobre um núcleo, torna possível detectar uma simetria no padrão de interferências. Como os padrões de simetria carregam as informações contidas no cristal, como periodicidade e composição, a compreensão da simetria faz-se importantíssima para o entendimento da cristalografia.

Em 1849 Auguste de Bravais, matemático e mineralogista francês, postulou sobre a geometria dos poliedros, introduzindo o conceito de simetria translacional ponto a ponto e o

conceito de plano de simetria. Percebendo que os elementos de simetria aplicavam-se às organizações dos cristais, ele concluiu que, em um arranjo infinito e discreto de pontos, a orientação desses é idêntica, desde que esteja em rede (BRAVAIS, 1849). A representação desse modelo dá-se por vetores nas três dimensões do espaço  $x$ ,  $y$  e  $z$ , formando um sistema axial, em que por convenção as coordenadas variam de 0 a 1 e no qual os ângulos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  estão dispostos entre os vetores  $\mathbf{b}$  e  $\mathbf{c}$ ,  $\mathbf{a}$  e  $\mathbf{c}$ ,  $\mathbf{a}$  e  $\mathbf{b}$ , respectivamente. A unidade delimitada pelos eixos é encontrada repetida em translação, ou seja, está distribuída por todo o cristal; logo, toda estrutura é a repetição deste padrão e, portanto, mantém todas as propriedades sólido cristalino e como tal é denominada cela unitária, conforme Figura 3.

**Figura 3.** Representação da cela unitária em (a) com ângulos interaxiais  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  e os eixos  $a$ ,  $b$ , e  $c$  com suas respectivas faces. O (b) evidencia a rede cristalina em simetria de translação.



O conceito proposto produz redes fundamentais que podem ser classificadas em: Primitiva, na qual os pontos encontram-se apenas nos vértices da cela; Corpo Centrado, com um ponto adicional no centro da cela; Face Centrada, que possui um ponto adicional no centro de cada face da cela e centrada em apenas uma das faces sendo que o ponto adicional existe apenas em um tipo de face. Essa classificação permite a alocação de todos os pontos sem a existência de espaços vazios. À medida que os valores de ângulos e eixos variam, a cela unitária pode assumir sete sistemas cristalinos (DHASMANA; CHOPRA, 2022), variando do menor grau de liberdade cúbica ao maior triclinico, conforme Tabela 1.

**Tabela 1.** Combinações de valores de eixos e ângulos admitidos pelos sete sistemas cristalinos. Adaptado (LADD; PALMER, 1977).

Sistema	Eixos axiais	Ângulos
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
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	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$

A localização dos pontos na cela unitária pode variar da cela primitiva, aquela que contém pontos apenas nos vértices, originando celas unitárias derivadas, desde que satisfeitos os conceitos de simetria. Toda essa combinação dos pontos possibilita a formação das quatorze redes de Bravais. Para calcular o número de pontos das celas unitárias, sabendo que um ponto no vértice da cela é compartilhado com outras oito e um ponto na face também, pode-se somar os números de pontos no interior ( $N_i$ ) com a divisão do número de pontos na face ( $N_f$ ) por dois, somando ambos ao número de pontos encontrados nos vértices ( $N_c$ ) dividido por oito. Deste modo a organização fica da seguinte maneira:

$$N = N_i + \frac{N_f}{2} + \frac{N_c}{8}$$

Uma cela unitária também tem um padrão organizacional interno não interligado à simetria cristalográfica, que pode ser uma molécula, um conjunto de moléculas, ou mesmo um átomo, desde que essa seja a menor estrutura - que é denominada unidade assimétrica. Em conjunto esses objetos podem ser congruentes quando os pontos estão a mesma distância e são correspondentes. Essa congruência só pode ser verificada através de algum elemento de simetria, que pode ser um plano, em que se divide o sólido em duas porções equivalentes. Portanto, a imagem gerada é espelhada, um centro de inversão, sendo este um ponto imaginário no interior dos cristais, onde as distâncias se encontram equivalentes na superfície e, por fim, um eixo, que são linhas imaginárias no interior dos cristais, as quais, girando  $360^\circ$ , repetirão “n” posições equivalentes no espaço, sendo “n” a ordem deste eixo (NEVES; FREITAS; BAPTISTA, 2010). Esses elementos geram unidades idênticas às originais denominada de simetria pontual, entretanto eixos de ordem 5 e superior 6 não podem existir, pois não preenchem o plano da cela unitária completamente.

As operações de simetria descrevem a natureza dos grupos pontuais. Normalmente a translação e rotação geram congruências diretas e não invertem a quiralidade do objeto; já as operações de inversão, reflexão e rotoinversão invertem a quiralidade e geram congruências opostas. Existe também outro tipo de operação de simetria, denominado de reflexão através de um plano ou efeito espelho. Essa operação caracteriza-se de modo que a correlação de imagens encontrada entre ambos não possa ser sobreposta, dessa forma há alteração de umas das coordenadas espaciais em um dos planos x, y ou z. Se o plano um for traçado paralelamente ao plano formado por dois eixos, obrigatoriamente a orientação do terceiro será negativa. Observe-se, portanto, que o efeito espelho mantém os valores, mas a orientação é alterada. Ao combinar todas as variações, próprias e impróprias, obtêm-se trinta e dois grupos pontuais denominados Grupos de Laue (LADD; PALMER, 1977) (PURUSHOTTAM RAJ PUROHIT et al., 2022).

**Tabela 2.** Simbologia dos grupos pontuais, adaptado (LADD; PALMER, 1977).

Sistema	Grupo pontual
Cúbico	$23; m\bar{3}^*; 432; 43m; m3m^*$
Tetragonal	$4; \bar{4}; 4/m^*; 422; 4mm; \bar{4}2m; 4/mmm^*$
Ortorrômico	$222; mm2; mmm^*$
Trigonal	$3; \bar{3}^*; 32; 3m; \bar{3}m^*$
Hexagonal	$6; \bar{6}; 6/m^*; 622; 6mm; \bar{6}m2; 6/mmm^*$
Monoclínico	$2; m; 2/m^*$
Triclínico	$1; \bar{1}^*$

As distribuições de intensidade em um padrão de difração são centrossimétricas, conforme observado por Friedel. Ainda que o cristal não possua um centro de simetria, ele é adicionado, gerando 11 grupos denominados grupos de Laue. Adicionando os 32 grupos pontuais, acrescidos das 14 redes de bravais e dos eixos helicoidais, juntamente com os planos de deslizamento, temos 230 grupos espaciais (LADD; PALMER, 1977).

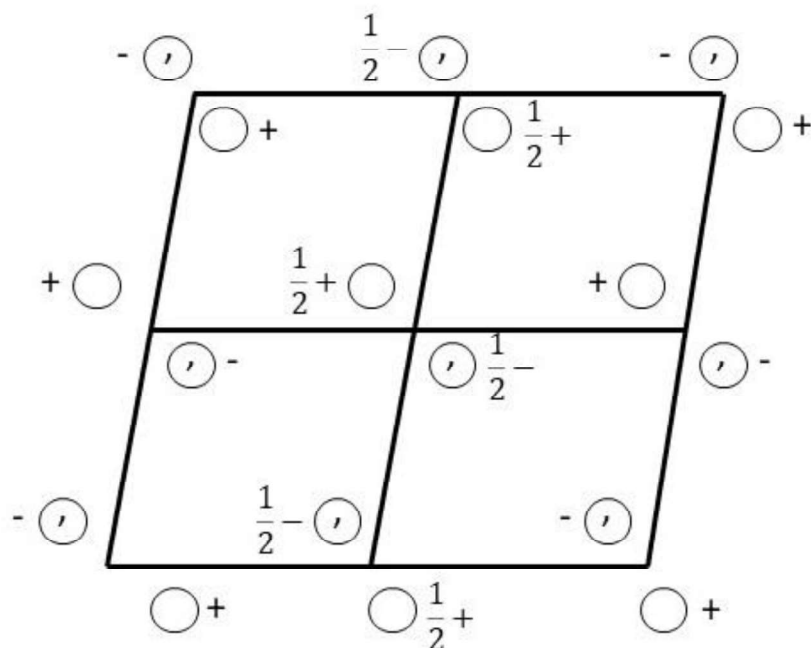
Os 230 grupos espaciais são padrões ordenados possíveis para a disposição de qualquer conjunto de átomos regularmente no espaço. Naturalmente esses padrões são encontrados em sólidos cristalinos e foram descritos de forma independente por Yevgraf Fyodorov, Artur Scheonflies e William Barlow, no final do século XIX, como uma forma de descrever qualquer padrão tridimensional da regularidade de um sólido cristalino (LADD; PALMER, 1977). Entretanto, eles não foram os primeiros a observar as características dos cristais, relatos antigos são encontrados nos textos bíblicos e, mais recente, nomes como Nicolaus Steno já havia notado que, mesmo ao se quebrar, os cristais de quartzo mantinham os ângulos constantes. Também

Johannes Kepler observou e deixou escrito em carta que os cristais de neve sempre exibiam simetria sêxtupla, reconhecendo pela primeira vez a simetria dos cristais. Levaram-se anos até que a ciência cristalográfica compreendesse corretamente toda a beleza dos sólidos cristalinos. Não obstante, a própria natureza dos cristais já exibia suas características há tempos (LADD; PALMER, 1977).

**Tabela 3.** 230 Grupos espaciais divididos pelo sistema cristalino correspondente (LADD; PALMER, 1977)

Sistema Cristalino	Grupo Espacial
Triclínico	P1, P1
Monoclínico	P2, P21, C2, Pm, Pc, Cm, Cc P2/m, P21/m, C2/m, P2/c, P21/c, C2/c
Ortorrômbo	P222, P2221, P21212, P212121, C2221, C222, F222, I222, I212121, Pmm2, Pmc21, Pcc2, Pma21, Pca21, Pnc21, Pmn21, Pba2, Pna21, Pnn2, Cmm2, Cmc21, Ccc2, Amm2, Abm2, Ama2, Aba2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2, Pmmm, Pnnn, Pccm, Pban, Pmma, Pnna, Pmna, Pcca, Pbam, Pccn, Pbcm, Pnnm, Pmmn, Pben, Pbca, Pnma, Cmcm, Cmca, Cmmm, Cccm, Cmna, Ccca, Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibca, Imma
Tetragonal	P4, P41, P42, P43, I4, I41, P4, I4, P4/m, P42/m, P4/n, P42/n, I4/m, I41/a, P422, P4212, P4122, P41212, P4222, P42212, P4322, P43212, I422, I4122, P4mm, P4bm, P42cm, P42nm, P4cc, P4nc, P42mc, P42bc, I4mm, I4cm, I41md, I41cd P42m, P42c, P42m1, c1 P42, P4m2, P4c2, P4b2, P4n2, I4m2, I4c2, I42m, I42d, P4/mmm, P/mcc, P4/nbm, P4/nnc, P4/mbm, P4/mmc, P4/nmm, P4/ncc, P42/mmc, P42/mcm, P42/nbc, P42/nnn, P42/mbc, P42/mnm, P42/nmc, P42/ncm, I4/mmm, I4/mcm, I41/amd, I41/acd
Trigonal/ Romboédrico	P3, P31, P32, R3, P3, R3, P312, P321, P3112, P3121, P3212, P3221, R32, P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c, P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c
Hexagonal	P6, P61, P62, P63, P64, P65, P6, P6/m, P63/m P622, P6122, P6222, P6322, P6422, P6522 P6mmm, P6cc, P63cm, P63mc P6m2, P6c2, P62m, P62c P6/mmm, P6/mcc, P63/mcm, P63/mmc
Cúbico	P23, P23, I23, P213, I213, Pm3, Pn3, Fm3, Im3, Pa3, Ia3, P432, P4232, F432, F4132, I432, P4332, P4132, I4132 P43m, F43m, I43m, P43n, F43c, I43d, Pm3m, Pn3n, Pm3n, Pn3m, Fm3m, Fm3c, Fd3m, Fd3c, Im3m, Ia3d

**Figura 4.** Representação C2/C segundo International Tables for Crystallography para composto PCN-OM



O *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) surgiu em meados de 1965, por meio de esforços para a reunião e arquivamento dos dados de difração de raio x e nêutrons, pelo grupo de cristalografia, no Departamento de Química Orgânica, Inorgânica e Teórica da Universidade de Cambridge. Com o advento da tecnologia de computadores, os arquivos foram reunidos em um banco de dados, ficando esse conhecido como Cambridge Structural Database (CSD)(GROOM et al., 2016). Atualmente, com mais de 50 anos, o banco de dados contém todas as estruturas cristalinas de pequenas moléculas orgânicas e metal-orgânicas publicadas. Essas são processadas e analisadas computacionalmente por analistas especializados para validar a elucidação antes do depósito. Desse modo, o CCDC é de vital importância para as ciências cristalográficas pois, além de fornecer ferramentas para ajudar na resolução, permite rápida avaliação sobre haver um depósito anterior da mesma estrutura, evitando trabalho duplicado. Por fim, o maior de todos os benefícios do CCDC é beneficiar o avanço das vastas áreas da ciência, através dos estudos da coleção de entrada, o que gera novos conhecimentos e fornece explicações para problemas práticos ainda não solucionados (GROOM et al., 2016).

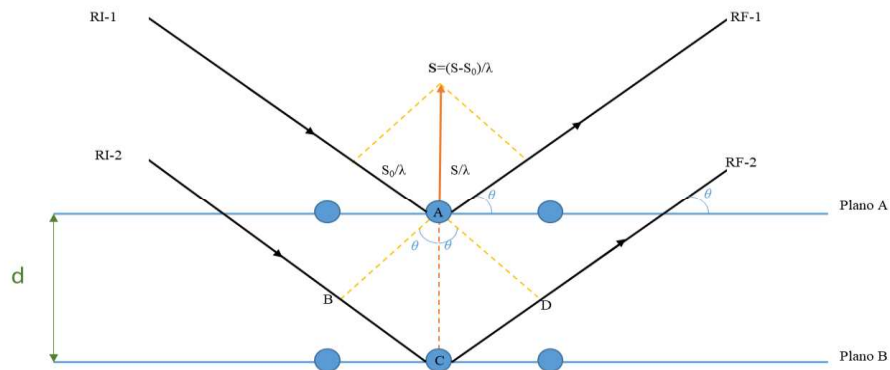
## 2.2. Difração dos raios X

Em 1912, Max Von Laue, após a descoberta do raio-x por Wilhelm Conrad Roentgen, instruiu os alunos Walter Friedrich e Paul Knipping a realizarem um experimento com sulfato de cobre e alguns filmes fotográficos. A imagem obtida foi identificada por Laue como um padrão de interferência (ECKERT, 2012). Nessa época a natureza das radiações não era totalmente conhecida e sabia-se pouco sobre a interação com a matéria, necessariamente o raio-x parecia não interagir com a matéria, não sendo absorvido ou refletido. Com uma frequência elevada e, portanto, um comprimento de onda pequeno, o raio-x simplesmente atravessava a amostra. Entretanto, devido ao princípio de Huygens, a densidade eletrônica envolta nos átomos comportava-se como uma fonte de emissão esférica (ANDERSON, 2021) (FEVOLA et al., 2020), gerando um padrão.

A interação ocorre devido a duas características principais do raio x, a natureza ondulatória e o comprimento de onda, que é da mesma ordem do comprimento de ligação. A radiação eletromagnética possui um campo elétrico e um campo magnético. O primeiro exerce uma força sobre partículas carregadas, elétrons (KÖHN et al., 2020). Ao passar pela amostra, esses elétrons ao retornar a seus níveis eletrônicos liberam energia em forma de raio x por todos os lados. Laue observou que se as ondas difratadas estiverem em fase acontece a interferência construtiva (CHAPMAN; BAJT, 2020).

No contexto da descoberta da difração, abriu-se a possibilidade de se compreender as estruturas microscópicas cristalinas. W. e L. Bragg perceberam que a difração de raio X poderia ser compreendida pela reflexão do raio incidente em ângulo  $\theta$  com os planos paralelos (BRAGG; BRAGG, 1913). Embora o fenômeno ótico seja difração, W. e L. Bragg propuseram que a compreensão pode ocorrer indiretamente, através da reflexão da luz, pois, quando os elétrons são excitados, emitem ondas no mesmo comprimento da onda excitante em todas as direções. Estando a emissão de  $n$  elementos no mesmo ângulo  $\theta$ , as ondas entram em fase. Devido à interferência construtiva, as amplitudes somam-se, originando um valor máximo para determinado  $\theta$ . Portanto, por geometria é possível determinar que a diferença de caminho ótico, entre os pontos BCD é igual a  $2BC$  ilustrado na Figura 5. Aplicando-se a função seno, a mesma distância pode ser descrita como  $2\text{sen}\theta$ . Para respeitar a condição de fase de uma onda, necessariamente o caminho ótico deverá ser um múltiplo inteiro do comprimento de onda  $\lambda$ . Logo, tem-se a seguinte conclusão obtida por W. e L. Bragg.

**Figura 5.** Representação esquemática da lei de Bragg (fora de escala).  $\theta$  é ângulo entre o feixe de raio X incidente (RI-1) e o plano A. A distância de caminho óptico entre os planos A e B é  $BC + CD = 2d \sin \theta$ . Quando o caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda  $\lambda$ , o módulo do vetor S é o inverso da distância  $d$ , pois obedece à condição de difração.

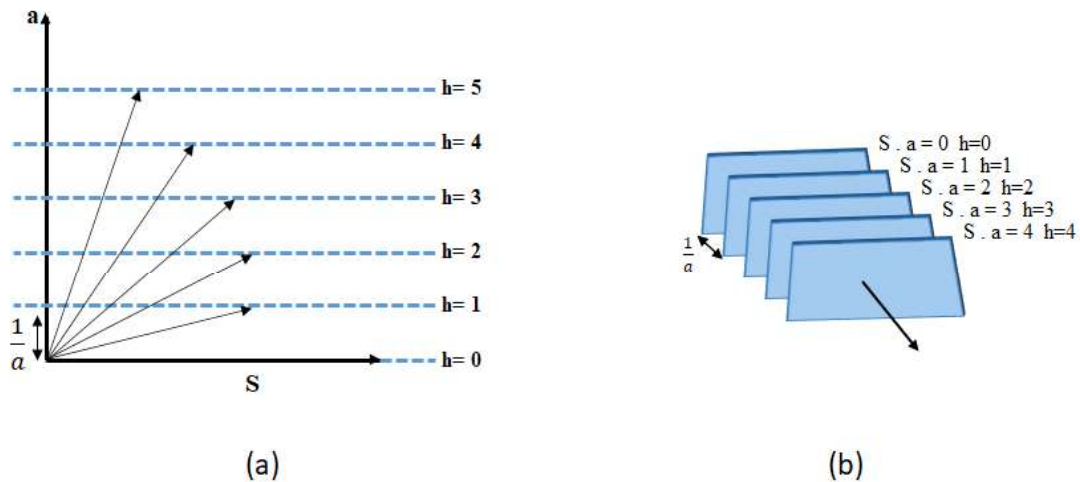


Na realidade, há inúmeros planos de difração, pois o cristal é composto por várias celas unitárias dispostas por translação, uma com a outra. Deste modo, cria-se um empilhamento tridimensional nas direções  $a$ ,  $b$  e  $c$  do espaço. Aplicando as notações de Miller ( $hkl$ ) respectivamente aos eixos, pode-se realizar a divisão, em porções iguais, das direções em inúmeros níveis, distantes uma da outra por  $\frac{1}{a}$ ,  $\frac{1}{b}$  e  $\frac{1}{c}$  para seu respectivo eixo. Deste modo, originam-se vários planos, uniformemente distribuídos em todas as direções, obtendo-se então diversos valores para  $hkl$ , em que o cristal é tido como uma rede ideal de difração em que são atendidas simultaneamente as equações de Laue:

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{a} = h; \quad \mathbf{S} \cdot \mathbf{b} = k; \quad \mathbf{S} \cdot \mathbf{c} = l, \quad (1)$$

onde  $\mathbf{S}$  é o vetor de espalhamento, cujo módulo é  $2 \sin \theta / \lambda$ , e  $\mathbf{a}$  é o vetor de direção, para que o cristal apresente o conjunto máximo de difração e estabeleça a condição de existência para um feixe difratado perpendicularmente ao plano limitado por  $hkl$  (GIACOVAZZO et al., 2002), conforme representado na Figura 6.

**Figura 6.** Representação geométrica da restrição de Laue. Em (a), as retas tracejadas representam os planos no espaço recíproco, formando um ângulo de 90° com a direção  $a$ , com distância interplanar de  $1/a$ . Em (b), representação tridimensional da restrição de Laue na mesma direção  $a$ .



Nesse sentido, é correto afirmar que a equação de Bragg descreve a periodicidade do retículo, onde geometricamente  $\frac{1}{S}$  é a distância entre os planos  $d_{hkl}$ . Logo, a equação de Bragg pode ser descrita como:

$$2d_{hkl}\sin\theta = n\lambda. \quad (2)$$

Fica evidente que não há possibilidade de  $2d_{hkl}$  ser menor que  $\lambda$ , pois, caso ocorra, não haverá difração devido ao  $\sin\theta$  possuir valor máximo quando o ângulo é 90° (GIACOVAZZO et al., 2002).

### 2.3. Densidade eletrônica

Um átomo, em termos gerais, é composto basicamente por um núcleo positivo e uma eletrosfera negativa. Igualmente à quantidade de prótons no núcleo, há um elétron correspondente na eletrosfera, entretanto, esses elétrons se encontram em movimento ao redor do núcleo (BOHR, 1913). Os elétrons em nuvem ao redor do núcleo são denominados na cristalografia de densidade eletrônica e possuem vital importância nos estudos de difração, pois ao passar do feixe de raio X pela matéria, o campo elétrico associado à onda gera excitação nos elétrons, alterando o seu nível energético. Por absorver energia, ao regressarem, liberam fótons de raio X no mesmo comprimento de onda por todos os lados. Como a densidade eletrônica é referente ao número de prótons do núcleo, é possível identificar os átomos pela amplitude da onda difratada (GIACOVAZZO et al., 2002). Entretanto, como as ondas entram em fase, a informação das fases individuais são perdidas, restando apenas o módulo da amplitude,

fenômeno decorrente da diferença de caminho ótico, percorrida pela onda difratada no mesmo ângulo  $2\theta$ .

Por possuir natureza harmônica, as ondas difratadas pela densidade eletrônica dos átomos podem ser analisadas pelos estudos matemáticos de Fourier (LADD; PALMER, 1977), pois o fator de estrutura da cela unitária é composto por inúmeras ondas advindas de inúmeros átomos, obtendo uma resultante vetorial, cujo módulo pode ser obtido por:

$$|\mathbf{F}| = (x^2 + y^2)^{\frac{1}{2}} = \left[ \left( \sum_j f_j \cos \delta_j \right)^2 + \left( \sum_j f_j \sin \delta_j \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (3)$$

Através da transformada de Fourier, é possível decompor a onda em suas componentes elementares de seno e cosseno; logo, o fator de estrutura é a transformada de Fourier da densidade eletrônica e a transformada de Fourier inversa é o fator de estrutura (GIACOVAZZO et al., 2002)

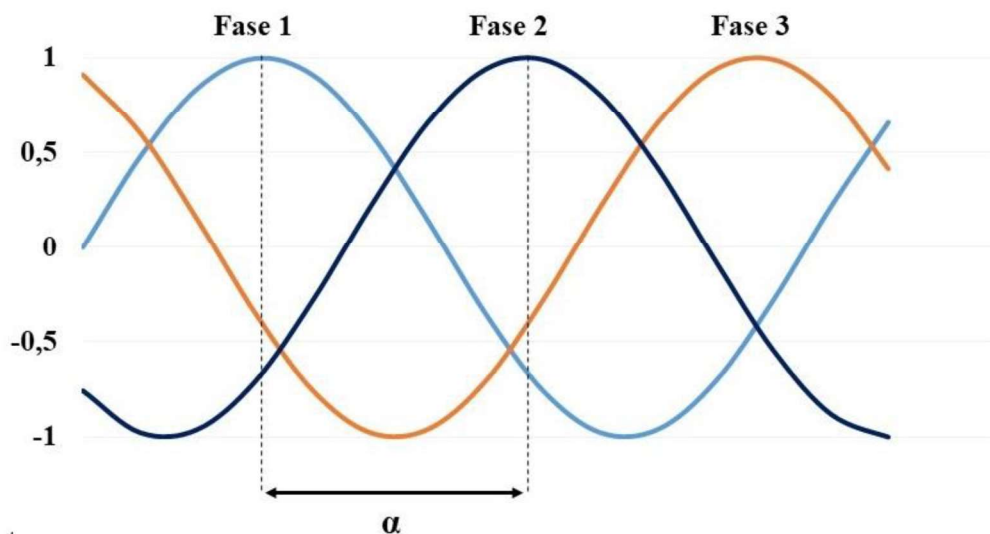
$$p(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(\mathbf{r} \cdot \mathbf{s})}. \quad (4)$$

Entretanto, somente indiretamente é possível determinar a estrutura cristalina, devido à ausência do ângulo ( $\alpha'_{hkl}$ ), que não é determinada diretamente pelo experimento; portanto, apenas as intensidades dos feixes difratados são disponíveis, tornando impossível calcular a síntese de Fourier (LADD; PALMER, 1977).

$$p(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz-\alpha'_{hkl})}. \quad (5)$$

A perda da fase da onda difratada constitui-se atualmente em um dos maiores problemas ainda não solucionados pela física, pois a grande maioria das informações relativas à estrutura se encontram na fase da onda (TAYLOR, 2003). Como não se pode aferir os ângulos das fases experimentalmente, conforme é mostrado na Figura 7, outros métodos de resolução precisam ser encontrados para se determinar a densidade eletrônica (LADD; PALMER, 1977).

**Figura 7.** Representação gráfica do problema da fase, experimentalmente não se obtém o ângulo  $\alpha$ .



#### 2.4. Interações intermoleculares e empacotamento

Essencialmente todos os átomos constituem-se de partículas carregadas (RUTHERFORD, 1967), denominadas prótons e elétrons, os quais originam forças eletrostáticas, atrativas e repulsivas. Esse fenômeno, conhecido como interação eletrostática, governa o ordenamento do arranjo supramolecular e determina as condições de acomodação entre as moléculas, portanto, a natureza e a forma macroscópica do composto. Obviamente, a composição molecular define quais tipos de interações eletrostáticas podem existir, entretanto, fatores externos como temperatura e pressão também podem influenciar, ou mesmo modular, as combinações (SADHUKHAN; TKATCHENKO, 2017) e isso permite a um mesmo composto assumir formas polimórficas distintas, a depender das condições energéticas de cristalização (ULIAN; VALDRÈ, 2019).

Devido à extrema importância para a formação e manutenção dos cristais, as interações eletrostáticas precisam ser compreendidas, porém existe um complicador, pois há interações que se originam somente dos átomos e outras que surgem devido à disposição e à combinação entre eles, de modo que, devido à relevância para este estudo e à ampla abrangência nas moléculas, algumas convém destacarmos, como as ligações de hidrogênio, interações de Van der Waals, íon-dipolo, dipolo-dipolo,  $\pi \cdots \pi$  e  $C-H \cdots \pi$  (VARSHNEY et al., 2012).

Dentre todas as ligações intermoleculares, as interações de hidrogênio, descritas pela primeira vez por Linus Pauling, se destacam pela força e direcionalidade. Em geral, pode-se representá-las por  $A-H \cdots B$ , quando o átomo de hidrogênio atua entre dois átomos distintos, sendo um doador, representado pela letra A e outro, receptor, pela letra B. Obrigatoriamente, o

receptor deve possuir um par de elétrons livres ou um  $\pi$  polarizável. Necessariamente, o doador deve ser eletronegativo para haver a formação de uma carga parcial positiva ao redor do hidrogênio que será atraído pelo potencial parcial negativo do receptor (VARSHNEY et al., 2012). Como o átomo de hidrogênio é o mais abundante no universo (GROCHALA, 2015), esse tipo de ligação está amplamente difundida nas mais variadas moléculas e, por conseguinte, determinam uma série de empacotamentos cristalinos.

Embora sejam denominadas pelo termo geral, existem diversos tipos de ligações de hidrogênio, cuja energia deriva da eletronegatividade do átomo doador. Por esse motivo podem variar na intensidade da força tratora (VARSHNEY et al., 2012). A eletronegatividade é uma característica dos átomos determinada pela força nuclear sobre a camada de valência e, conseqüentemente, sobre as ligações químicas. Quanto maior a influência, menor o raio atômico e maior a capacidade de interferir na eletrosfera de outros átomos. Essa força é grandemente observada em três átomos da tabela periódica: o flúor, o oxigênio e o nitrogênio (ICZKOWSKI; MARGRAVE, 1961).

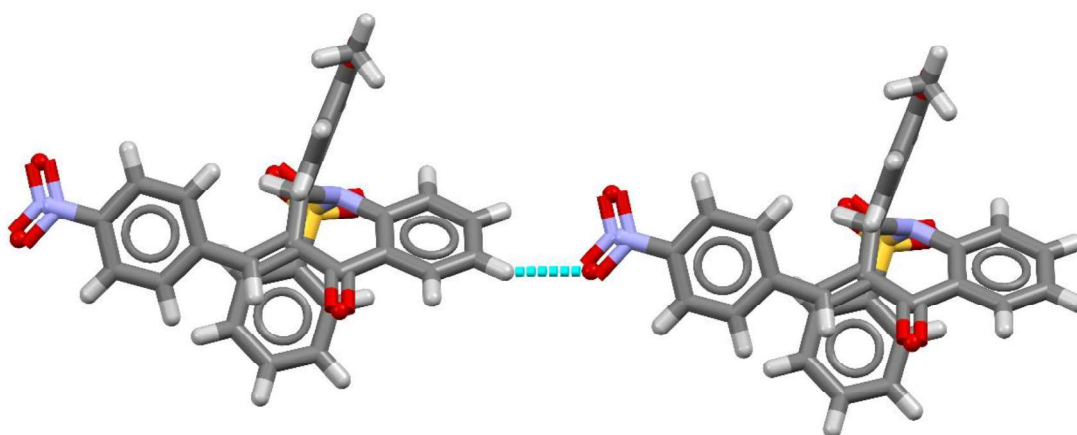
As interações de Van der Waals são interações que ocorrem entre todas as moléculas, devido à natureza carregada do átomo, especificamente entre o núcleo e a eletrosfera de quaisquer duas moléculas, interagindo em um espaço livre (HEITLER; LONDON, 1927). Podem assumir uma natureza atrativa ou repulsiva, dependendo das condições ambientais envolvidas (SADHUKHAN; TKATCHENKO, 2017). Alguns tipos de interações de van der Waals recebem nomes específicos, devido a algumas particularidades envolvidas, como a dipolo induzido. A de menor energia ocorre em moléculas apolares quando, devido ao movimento constante das moléculas, movimento browniano, as pequenas aproximações da eletrosfera dos átomos induzem ao afastamento dos elétrons por repulsão, gerando uma carga parcial positiva de um lado e uma parcial negativa do outro, originando um breve momento de atração (HEITLER; LONDON, 1927) (AL-RAEEI, 2022).

As interações dipolo-dipolo são mais energéticas e estáveis que a dipolo induzido, pois são naturalmente permanentes e independem do movimento eletrônico. Originam-se da composição atômica, devido às diferenças eletrônicas dos átomos constituintes, criando um polo positivo e outro negativo na molécula (HEITLER; LONDON, 1927).

Com o arranjo atômico assumido pela molécula torna se possível observar outra interação conhecida como CH – O. Essa interação possui semelhanças com a interação de hidrogênio convencional, entretanto diferencia-se pela composição do átomo doador, pela energia da interação e pela capacidade elástica da ligação. Esse tipo de ligação baseia-se no potencial elétrico parcialmente positivo que surge sobre o hidrogênio, oriundo da atração do

elétron pelo carbono ligante, tornando o hidrogênio parcialmente positivo, permitindo a atração pelo par de elétrons livres do oxigênio (GU; KAR; SCHEINER, 1999). Aqui há potencial interesse sobre as ligações do tipo CH – O, pois, independente do seu doador e da menor energia em relação às interações do tipo OH – O, possuem maior elasticidade em relação às interações convencionais (GU; KAR; SCHEINER, 1999) e devem ser consideradas, pois comportam-se muito como a interação de hidrogênio convencional (PRESTI; SOAVE; DESTRO, 2006) e, nesse caso específico, são prevalentes e determinantes para o arranjo supramolecular do PCM-OM, como mostra a Figura 8.

**Figura 8.** Representação esquemática de uma interação CH – O entre duas moléculas do composto PCM-OM

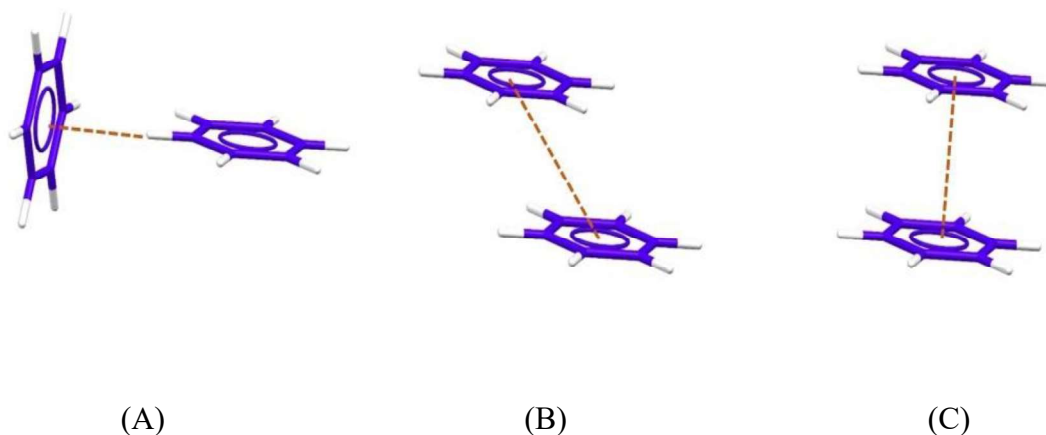


Possuindo característica peculiar, a interação  $\pi \cdots \pi$  diferencia-se das demais por ser necessariamente uma atração por densidades eletrônicas em sistemas aromáticos (THAKURIA; NATH; SAHA, 2019), fato intrigante, pois aparenta ser uma interação de atração com cargas iguais, o que em termos gerais é inviável energeticamente. Entretanto não se trata de um fenômeno de atração de cargas negativas, tampouco de uma dispersão induzida pelo movimento das moléculas e sim por uma indução, nas bordas do anel, de uma carga parcial positiva pela atividade da ressonância eletrônica no interior do anel aromático. Por esse motivo, raramente uma sobreposição máxima é observada, verificando-se na grande maioria dos casos a conformação em T e a sobreposição dos planos deslizados, devido ao núcleo negativo e à borda positiva, entretanto há possibilidade de existir sobreposição quando um grupo com forte eletronegatividade está ligado ao anel. Isso permite o deslocamento da nuvem eletrônica em favor do ligante, o que gera uma parcial positiva no interior do anel. Quando este se encontra

com outro anel sem modificações há uma sobreposição atrativa (HUNTER; SANDERS, 1990)

Figura 9.

**Figura 9.** Principais conformações das interações  $\pi \cdots \pi$ . Em (A), observa-se uma interação tipo T, na qual os anéis encontram-se dispostos perpendicularmente. Em (B), a interação ocorre deslizada paralelamente sobre os planos dos anéis e, em (C), a sobreposição de planos do anel.



Em 1977, Fred Hirshfeld postulou seu estudo sobre a análise das densidades moleculares para resolver alguns problemas notados na tratativa de Politzer-Harris, como a limitação dos fragmentos atômicos a planos de partição e os átomos ligados com face planas, que tornavam difíceis de determinar a distribuição das cargas atômicas, gerando ambiguidade. Contornando o problema, Hirshfeld analisou a densidade molecular inteira, propondo uma divisão da densidade total pelos átomos, através de um sistema de pesos, de forma a estabelecer cada contribuição atômica (HIRSHFELD, 1977) - processo que ficou conhecido como superfície de Hirshfeld, em sua homenagem. Baseada nas contribuições dos estudos de Hirshfeld, tornou-se possível visualizar as interações moleculares na superfície da molécula, com base na teoria funcional da densidade corrigida por dispersão, a qual o software, de uso gratuito, CrystalExplorer<sup>®</sup> calcula e apresenta graficamente na superfície molecular (TURNER et al., 2014).

O mapeamento realizado pelo software é apresentado pelas funções *de*, *di*, *dnorm* e pelas funções de curvatura. O *di* é uma função que analisa a doação de interações pelo estudo das distâncias entre os núcleos dos átomos internos até a superfície, e são representados em escala cromática, partindo das cores quentes em direção às frias, à medida que as distâncias aumentam. A função *de*, por outro lado, analisa a recepção das interações pelas distâncias dos núcleos externos à superfície, o mapeamento oriundo é apresentado tridimensionalmente em escala de intensidade, partindo do maior vermelho ao menor azul. A *dnorm*, entretanto, é uma função

baseada na normalização pelo raio de van der Waals, entrelaçando as funções  $d_e$  e  $d_i$  e permite a visualização de todas as interações moleculares, sejam doadoras ou receptoras presentes na estrutura. O gráfico também é apresentado na escala vermelho-azul, onde as interações - cujas distâncias são menores do que o raio de van der Waals e, portanto, mais intensas - por estarem mais próximas, são visualizadas em vermelho, enquanto as azuis são menos intensas, por estarem mais distantes (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007).

Mapeando pela análise das interações hidrofóbicas  $\pi \cdots \pi$  e  $C-H \cdots \pi$ , a função de curvatura apresenta um gráfico de superfície indexada, também em escala cromática, onde o vermelho representa regiões completamente vazias, e as preenchidas, representadas pelo azul, formam um desenho triangular voltado frente a frente, que se assemelha à gravata borboleta de duas cores (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Pode-se extrair ainda mais informações da superfície de Hirshfeld, simplesmente plotando as funções de distância  $d_e$ ,  $d_i$  em um gráfico bidimensional, onde eixo x recebe os valores  $d_i$  e o eixo y projeta o valor  $d_e$  correspondente, denominado de *Fingerprint*. A projeção traz valores quantitativos em percentual sobre as interações moleculares (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

Todas as funções de distância podem ser calculadas através das informações oriundas do arquivo *Crystallographic Information File* (CIF) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991), pelo software CrystalExplorer (TURNER et al., 2014). Esse software é voltado para estudo das estruturas cristalinas e permite a visualização gráfica, bem como as impressões digitais bidimensionais quantitativas de interações, fornecendo informações preciosas sobre o ambiente molecular cristalino (SPACKMAN et al., 2021).

## 2.5. Estrutura eletrônica

O conceito de ligação covalente sempre gerou questionamentos aos pesquisadores e, até a atualidade, ainda há dúvidas para serem solucionadas. Obviamente não se tem uma única lei ou um racional completamente definido, mas um somatório de conhecimentos que culminaram no desenvolvimento de diversas teorias, com finalidade de explicar dados experimentais e quiçá prevê-los. O caminho foi longo e iniciou nos primeiros anos do século XX, com a descoberta do elétron e do modelo atômico de Bohr (PASSON, 2022). Sua característica negativa implicava em muitos problemas para a ligação covalente, pois era difícil explicar como estruturas eletrostaticamente repulsivas organizavam as reações químicas. Não era algo evidente como a ligação iônica. Não obstante, os experimentos práticos denotavam o contrário: não só reagiam, como havia uma predileção pela estabilização em 8 elétrons na valência, assemelhando-se aos gases nobres. Isso foi, primeiramente, observado por Mendeleiev

(JENSEN, 1984), enquanto organizava a tabela periódica, mas foi baseado nos estudos do átomo cúbico, que Newton Lewis resolveu a questão do compartilhamento de elétrons em uma ligação, limitando-a em pares de elétron por ligação (LEWIS, 1916), a qual denominou de regra do octeto (JENSEN, 1984).

Com o advento da mecânica quântica pelos estudos de Schrödinger, somados ao princípio da incerteza de Heisenberg, foi possível o entendimento de orbital - região mais provável onde encontrar o elétron (BULAT; MURRAY; POLITZER, 2021), que se contrapuseram ao conceito de órbita definida. Desse modo, pode-se compreender orbital como a função de onda espacial do elétron, que pode ser utilizada na obtenção aproximada de funções de onda para átomos polieletrônicos (PEREIRA et al., 2017). Isso definiu as bases para a teoria de ligação de valência e para a teoria dos orbitais moleculares.

A Teoria da ligação de valência propõe uma condição de orbital atômico, que se sobrepõe para formar uma ligação com a aproximação dos pares de elétrons de spins contrários em orbitais semipreenchidos. Essa técnica pode ser vista como a teoria de Lewis, baseada nos princípios da mecânica quântica (PEREIRA et al., 2017). Entretanto, esse modelo era viável apenas a átomos com números atômicos baixos, com distribuição eletrônica entre os subníveis s e p. A partir do subnível d em diante, problemas sérios não poderiam ser explicados, o que, mais tarde, levou Linus Pauling a postular a hibridização dos orbitais, principalmente para explicar as 4 ligações do carbono (DEROCCO, 1967)(PAULING, 1931). Quase simultaneamente surgiu a teoria dos orbitais moleculares (PEREIRA et al., 2017), que se diferenciava pela abordagem, em que um orbital molecular é formado e não se baseia no orbital atômico, ou seja, após a ligação não se mantêm as características do orbital atômico, mas do arranjo formado (FUKUI et al., 1954). Essa interpretação é sustentada na mecânica quântica, em que o orbital é a combinação linear das funções de onda dos átomos formadores - obviamente a região do espaço com maior probabilidade de se encontrar o elétron (PEREIRA et al., 2017). O conceito de Homo e Lumo surge dessa prerrogativa. Com a formação da molécula, dois novos orbitais são formados e possuem energia inferior aos orbitais atômicos. Quando esse orbital é o mais elevado e está preenchido, é denominado homo e conhecido como orbital ligante; já o antiligante, Lumo, é o orbital molecular não preenchido mais baixo (ZHANG; MUSGRAVE, 2007).

A DFT consiste numa proposta de solução para o cálculo da equação Schroedinger (DUARTE, 2001) em átomos diferentes do hidrogênio, contornando a falta de dados experimentais da posição do elétron - requisito fundamental para resolução do hamiltoniano, que é componente essencial da equação. Logo, a teoria da densidade utiliza-se da função de

onda para viabilizar um cálculo impossível devido à inexistência das variáveis da equação de Schroedinger. As equações propostas pelo DFT trazem resultados exatos da densidade eletrônica graças ao conceito de sistema auxiliar, onde as interações eletrônicas são desprezadas, mas a densidade eletrônica deve ser equivalente. Esse princípio permitiu problemas de átomos com vários elétrons e não somente com o hidrogênio (KOHN; SHAM, 1965).

O Mapa de Potencial Eletrostático (MEP) contribui para a verificação de propriedades locais de reatividade eletrofílica e nucleofílica, apresentadas na coloração vermelha e azul, respectivamente. Cálculos MEP consideram todos os núcleos e a densidade eletrônica espalhados pela molécula e, através dessa ferramenta, é possível verificar as regiões mais susceptíveis às reações químicas e ao tipo delas (GALABOV; NIKOLOVA; ILIEVA, 2013).

## 2.6. Procedimentos computacionais

Para que a comparação seja efetiva, os átomos do PCN-CL serão renomeados com o auxílio do software Olex2 (DOLOMANOV et al., 2009), a fim de tornar factível a avaliação. Com efeito, o C1 no PCN-OM terá a mesma posição do C1 no PCN-CL e assim sucessivamente. Os dados de coleta para o PCM-OM foram recebidos e tratados com o auxílio da plataforma Olex2 (DOLOMANOV et al., 2009) e refinados com o software SHELXS pelo método direto (SHELDRICK, 2008).

Com a estrutura molecular refinada, deu-se início ao estudo supramolecular da PCN-OM com emprego do software Mercury (MACRAE et al., 2020). Aqui foram avaliados os comprimentos de ligação para todos os átomos e verificados os ângulos formados entre as duas ligações. Posteriormente será feita a validação com os valores descritos em literatura, para verificar se não havia algum valor fora dos padrões estabelecidos com o auxílio do software Mogul (BRUNO et al., 2004). Também foram avaliadas as interações supramoleculares pela superfície topográfica e pelas análises *de*; *di*; *dnorm* e *Fingerprint*, através dos cálculos da superfície de Hirshfeld da molécula. Aqui também foi feita a verificação das interações  $\pi \cdots \pi$  e  $C - H \cdots \pi$  existentes, por meio do software CrystalExplorer (SPACKMAN et al., 2021). Concluído o levantamento de dados para ambas as moléculas, foi feita a comparação dos dados do PCN-OM, encontrados para o PCN-CL, já descrito, a fim de se avaliar quaisquer tipos de alterações ocasionadas pela substituição do grupamento com o auxílio do mesmo software.

Os cálculos foram realizados através da DFT, em nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p), implementada no pacote de programas Gaussian09 (FRISCH et al., 2009). Os inputs foram gerados através das coordenadas atômicas cristalográficas e as moléculas foram

mantidas isoladas no sistema molecular (*gas phase*). Os parâmetros geométricos foram tabelados e comparados aos valores experimentais. Em seguida, foram comparados os efeitos dos grupos substituintes –Cl e –OCH<sub>3</sub> na geometria das respectivas estruturas moleculares.

Através das energias dos orbitais moleculares de fronteira, HOMO (do inglês: *highest occupied molecular orbitals*) e LUMO (do inglês: *lowest unoccupied molecular orbitals*), foram obtidos índices de reatividade, por meio dos quais foi possível prever a estabilidade cinética ou a reatividade química das estruturas. Além disso, mapas de potencial eletrostático molecular (MEP – do inglês: *molecular electrostatic potential*) foram obtidos com o objetivo de descrever as superfícies de isodensidade eletrônica, para cada uma das estruturas, cujos potenciais eletrostáticos foram obtidos pela fórmula

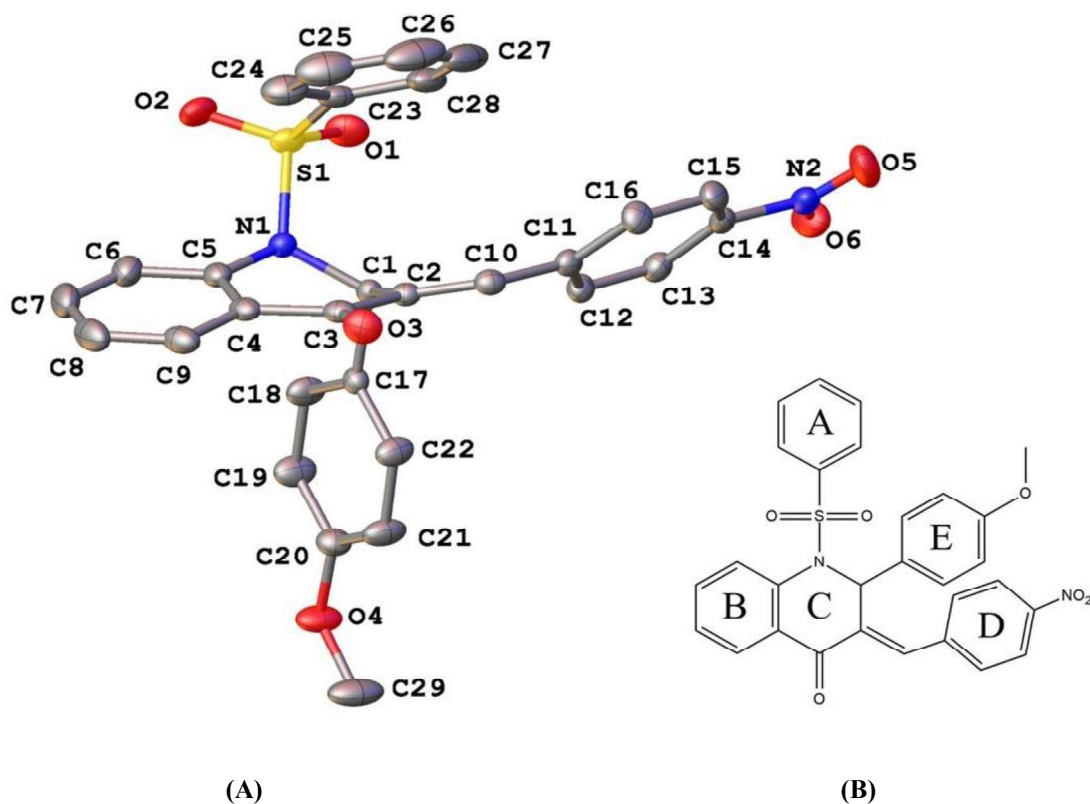
$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\mathbf{r}_{\alpha} - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}', \quad (6)$$

onde  $Z_{\alpha}$  é a carga do núcleo  $\alpha$  no ponto  $\mathbf{r}_{\alpha}$  e  $\rho(\mathbf{r}')$  é a densidade de carga no ponto  $\mathbf{r}'$ . Através dos mapas de potencial foi possível descrever as regiões nucleofílicas e eletrofílicas dos compostos e como os grupos –Cl e –OCH<sub>3</sub> afetam essas regiões.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O monocristal analisado possui em sua estrutura átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre, de fórmula molecular  $C_{29}H_{22}N_2O_6S$ , (PCN-OM). A disposição atômica caracteriza-se por cinco núcleos, onde **A**, **B**, **D**, **E**, são aromáticos e **C** uma piridina. Dois destes núcleos o **B** e o **C** estão condensados e essa união possui nome específico na química, sendo conhecida como quinoline. Ao núcleo **C**, especificamente no átomo de nitrogênio, liga-se um grupo  $SO_2$  e o anel **A**. Ainda no núcleo **C** encontram-se os anéis **E** e **D** e um oxigênio nas posições orto, meta e para, respectivamente (fig 11b). A resolução, ANEXO I: Arquivo CIF do PCN-OM, apontou um composto cujo centro quiral está localizado no carbono C1, portanto originam dois enantiômeros: o R e S. Com efeito, para essa descrição utilizar-se-á o enantiômero S. O cristal condensado pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $C2/c$ , com uma molécula na unidade assimétrica e oito na cela unitária, apresentando os seguintes parâmetros:  $a = 22,469(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 15,387(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 15,4935(18) \text{ \AA}$ , ângulos  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 108,456(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$  e volume de  $5081,07 \text{ \AA}^3$ . As informações cristalográficas do refinamento são mostradas na Tabela 4. A representação Ortep com o derivado quinolínico PCN-OM é explicitada na Figura 10.

**Figura 10.** Representação ORTEP da unidade assimétrica da PCN-OM, com elipsoides em probabilidade de 50% (A), com identificação dos núcleos (B).



**Tabela 4.** Refinamento de dados e estrutura do cristal PCN-OM.

Peso molecular	526,574 u. a.	
Temperatura	119,99 K	
Sistema cristalino, Grupo espacial	Monoclínico, C2/c	
Dimensões da cela unitária	$a = 22,469(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15,387(2) \text{ \AA}$	$\beta = 108,456(3)^\circ$
	$c = 15,4935(18) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$5081,1(11) \text{ \AA}^3$	
Z; densidade calculada	8; $1,377 \text{ g/cm}^3$	
Coefficiente de absorção	$0,175 \mu/\text{mm}^{-1}$	
$F(000)$	2194,1	
Tamanho do cristal/ $\text{mm}^3$	$0,212 \times 0,14 \times 0,104$	
Radiação	Mo $K\alpha$ ( $\lambda = 0,71073$ )	
Intervalo de coleta de dados	$3,26^\circ$ à $56,64^\circ$	
Intervalos de índice	$-29 \leq h \leq 29$ , $-20 \leq k \leq 20$ , $-20 \leq l \leq 19$	
Reflexões coletadas, independentes	34099; 6311 [ $R_{\text{int}} = 0,0546$ ; $R_{\text{sigma}} = 0,0419$ ]	
Dados/restrições/parâmetros	6311/0/343	
Goodness-of-fit em $F^2(\text{Goof})$	1,023	

Índice final $R [I \geq 2\sigma (I)]$	$R1 = 0,0458; wR2 = 0,1057$
Índice $R$ (todos os dados)	$R1 = 0,0759; wR2 = 0,1201$
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e $\text{\AA}^{-3}$ )	0,83/-0,39

---

### 3.1. O substituinte metoxi na conformação

Embora seja inédito, o composto PCN-OM possui semelhança com estruturas cristalinas já descritas no CCDC (REDMAN et al., 2001). Uma em particular, que aqui chamaremos de PCN-CL, possui similaridade química, diferindo-se apenas na substituição do O-CH<sub>3</sub> na posição *para* do núcleo *E* pelo átomo de cloro. Podemos verificar as diferentes nuances que ocorrem na estrutura cristalina de cada uma através do estudo cristalográfico de ambas. Deste modo, foi realizado o estudo comparativo entre a estrutura PCN-CL (VAZ et al., 2021) e a PCN-OM.

Com a resolução do PCN-OM, pode-se avaliar os padrões geométricos e as relações intermoleculares da estrutura e assim compará-los com o PCN-CL. A presença de átomos diferentes de carbono e hidrogênio na composição molecular explica o arranjo tridimensional. Embora o benzeno possua geometria planar e esteja amplamente distribuído em ambos os compostos, essa característica não é repassada a todas as moléculas, pois outras formações geométricas são encontradas, como a angular. Para iniciarmos a análise, utilizamos os ângulos de ligação entre três átomos - onde pelo menos um é diferente de carbono - para se verificar a medida do ângulo. Desse modo pode-se comparar tal ângulo com o correspondente na molécula análoga e verificar, entre os diversos valores encontrados experimentalmente, se há discrepâncias.

Com o auxílio do software Mogul (BRUNO et al., 2004), foi possível aferir os ângulos de ligação de ambas as moléculas e, desse modo, verificar se há discrepância entre as moléculas. Também foi possível verificar que as aferições são condizentes com as descritas na literatura pela comparação com os padrões depositados no CSD. Quando foram correlacionados os dados, percebeu-se uma média angular de 115,993° para o PCN-OM e 115,979° para o PCN-CL, logo ambas as moléculas se encontraram muito distantes dos ângulos nulos. Com efeito, não se encontra planaridade entre os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre e seus ligantes nas moléculas. Logo, a diferença de angulação ocasionada pelos heteroátomos em ambas as unidades assimétricas impede a disposição em apenas duas dimensões do espaço, mas as obriga a assumirem uma tridimensionalidade.

Outra observação está na diferença das médias aferidas e na quantidade de ligações comparativas. O PCN-CL possui menos ligações angulares vinculadas a heteroátomos,

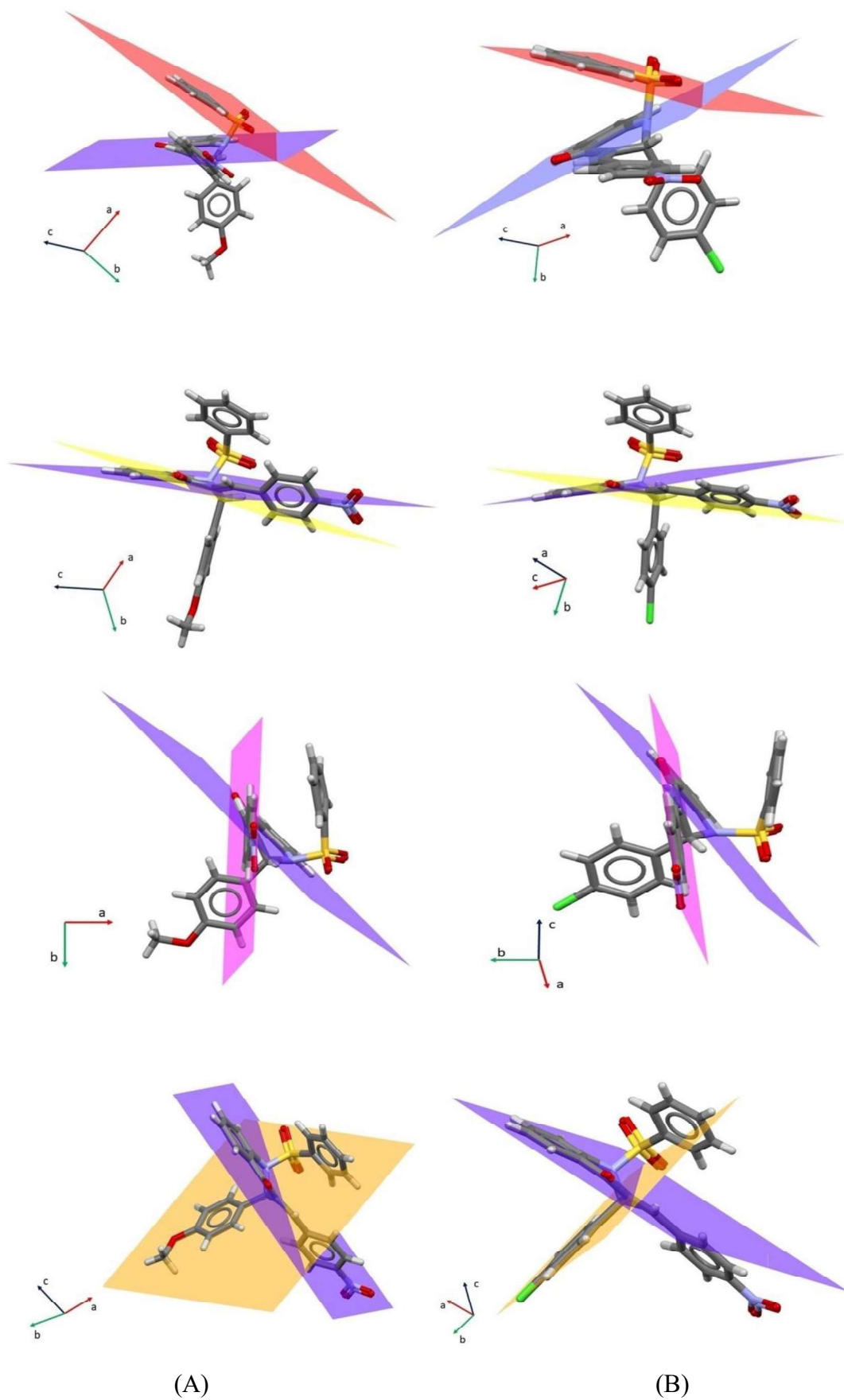
ocasionadas pela ausência da metila ligada ao oxigênio no PCN-OM. Isso reduz um ângulo de ligação para ser avaliado e o resultado reflete na média dos ângulos, que possui um valor mais baixo para o PCN-CL, denotando uma leve alteração nas características assumidas espacialmente pela molécula. Não obstante, avaliada pontualmente, a simples substituição de grupamento na molécula reflete em todas as angulações analisadas, obtendo variações superiores a 4°, de acordo com a Tabela 5. De forma geral essas diferenças comprovam que apesar de ambas serem tridimensionais e serem quimicamente similares, as alterações pontuais alteram as disposições espaciais entre elas.

**Tabela 5.** Valores comparativos dos ângulos de ligação formados entre os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre e seus ligantes adjacentes

<b>Ligações</b>	<b>Ângulos PCN-OM (°)</b>	<b>Ângulos PCN-CI (°)</b>	<b>Diferenças (°)</b>
O2 S1 O1	120,160	120,489	0,329
O1 S1 N1	106,243	105,384	0,859
O1 S1 C23	108,958	108,468	0,490
O2 S1 N1	106,325	106,049	0,276
O2 S1 C23	109,318	108,964	0,354
C29 O4 C20	116,716		
O3 C3 C2	121,848	121,917	0,069
O3 C3 C4	121,218	121,232	0,014
O5 N2 C14	117,485	118,038	0,553
O6 N2 O5	124,078	123,766	0,312
O6 N2 C14	118,434	118,183	0,251
O4 C20 C21 / CL C20 C21	124,091	119,740	4,351
O4 C20 C19 / CL C20 C19	116,152	118,794	2,642
C23 S1 N1	104,702	106,638	1,936
C1 N1 S1	116,332	117,062	0,730
C5 N1 S1	118,227	118,251	0,024
C5 N1 C1	114,789	114,129	0,660
C15 C14 N2	118,643	120,108	1,465
C13 C14 N2	118,777	118,249	0,528
C17 C1 N1	108,384	108,610	0,226
C2 C1 N1	110,955	111,606	0,651
C4 C5 N1	119,435	119,022	0,413
C6 C5 N1	120,422	120,284	0,138
C28 C23 S1	120,079	119,715	0,364
C24 C23 S1	118,047	118,804	0,757

A molécula também possui regiões planares, formadas pelos anéis benzênicos (COX, 1932) amplamente distribuídos pela molécula, desse modo é possível analisar os ângulos diedrais, tomando por referência um plano definido. Pode-se nomear os planos de acordo com os anéis a que correspondem, sendo o plano *A* correspondente ao anel *A* e assim sucessivamente, para ambos os compostos. Como referência utilizou-se o núcleo *B*, por se tratar do benzeno da quinolina, principal cadeia do composto. Na Figura 11 podemos ver a disposição entre os planos na mesma molécula e seu correspondente no PCN-CL.

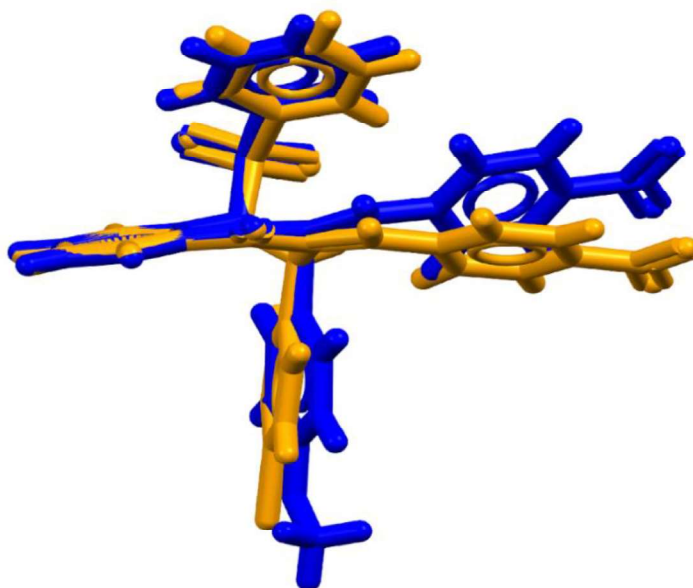
**Figura 11.** Comparativo entre os planos traçados sobre os anéis benzênicos *A* (vermelho), *C* (amarelo), *D* (rosa), *E* (laranja); e o plano *B* (roxo). Em (A) tem-se o PCN-OM e em (B) o PCN-CL.



Quando comparados os ângulos formados entre os planos *A*, *C*, *D* e *E* com o plano *B*, observa-se claramente que os planos no PCN-OM não estão em paralelo, mas possuem intersecções com a formação de ângulos diedrais bem definidos e muito discrepantes de 0° ou 180°. O mesmo é observado para o PCN-CL, nota-se entre elas total discrepância de ângulos entre os planos, sobretudo entre os planos *B* e *D* cuja diferença ultrapassa 20°. Constituem-se portanto, moléculas não planares distribuídas tridimensionalmente.

As diferenças angulares entre os planos dos anéis idênticos para ambas as moléculas implicam uma reorganização da disposição espacial e, portanto, os descritores cristalográficos também são alterados. Verificando a unidade assimétrica separadamente fica difícil ao pesquisador observar as nuances entre elas; porém, se plotarmos em sobreposição, forçando uma fixação sobre um anel rígido, as diferenças angulares tornam-se visíveis, como mostra a Figura 12.

**Figura 12.** Sobreposição da molécula PCN-OM (azul), através do núcleo *B* e seu correspondente na molécula PCN-CL (Laranja).



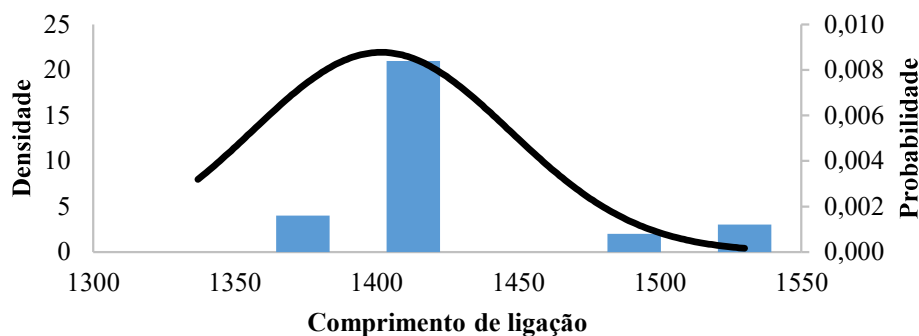
Naturalmente os átomos buscam se estabilizar e o fazem por meio de ligações (JENSEN, 1984) (LIU et al., 2022), que somadas à composição definem as características da matéria, inclusive o arranjo supramolecular (SADHUKHAN; TKATCHENKO, 2017). Baseado nesse princípio, as modificações pontuais são estudadas, com finalidade de verificarem seus efeitos, como é o caso de um estudo realizado por Jean Custódio, em que duas estruturas, depositadas no CCDC pelos códigos 1507796 e 1507797, com modificações pontuais, sofreram diferenças

de planaridade, distância entre contatos, modificações no efeito cinético e capacidade de recebimento de elétrons (CUSTODIO et al., 2017). O cloro necessita de apenas uma ligação para sua estabilização, entretanto o oxigênio precisa de duas ligações para alcançar a estabilidade química, conforme a regra da camada de valência. Necessariamente a substituição pontual do cloro pelo O-metil altera a estrutura, pois cada átomo estabelece uma relação específica com outros átomos. Esse tipo de harmonia é específico e depende também da relação com os átomos vizinhos, pois além de definir critérios para aceitação desse substituinte, também sofre alterações com o novo acoplamento. Isso fica evidente na disposição dos planos, sobretudo entre os planos B e D, que possuem a maior diferença e estão condicionados à substituição de grupamentos no anel E, o que gerou efeitos sobre todos os planos da molécula.

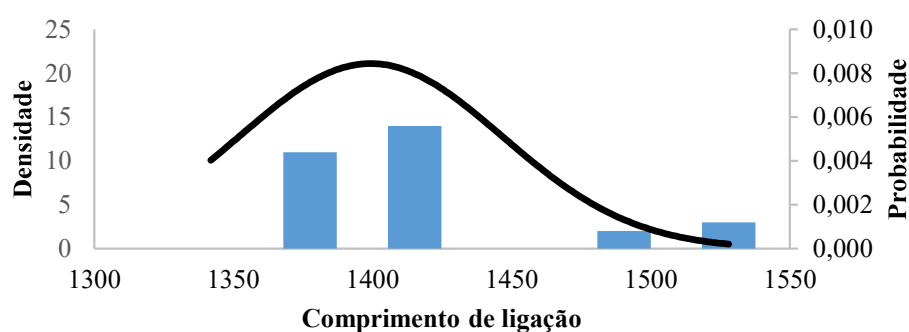
Nesse sentido, cabe avaliar também o comprimento de ligação, pois as ligações não são rígidas, e possuem um determinado espaço de comprimentos possíveis, sendo importante avaliar seu tamanho, pois, mesmo sendo de natureza eletrostática, não se trata de apenas uma única variável envolvida, mas também depende do substituinte e dos efeitos reacionais da vizinhança. Nesse contexto, as distâncias entre os núcleos atômicos podem variar estatisticamente em torno de um valor, assemelhando-se a uma curva gaussiana (GAGNÉ; HAWTHORNE, 2016).

Novamente com o uso do Mogul (BRUNO et al., 2004), pode-se avaliar os comprimentos de ligação e verificar que todos esses comprimentos se encontram dentro dos limites estatísticos, quando comparados às estruturas depositadas no Cambridge Structural Database (CSD) (GROOM et al., 2016). Desse modo, pode-se avaliar os comprimentos de ligação entre os compostos e verificar as mudanças estabelecidas na vizinhança pela substituição do grupamento CL por O-Metil. Utilizamos aqui as ligações entre carbonos, pois são as mais prevalentes no composto e para cálculos estatísticos possuem maior representatividade. Ao avaliarmos os resultados, pode-se observar um deslocamento na frequência dos valores. Os comprimentos de ligação entre 1,40 – 1,45 Å aumentaram, enquanto valores de 1,35-1,40 Å diminuíram. Os comprimentos de ligação de 1,45 – 1,55 Å não foram alterados com a substituição do cloro por metoxi. Pouco foi alterado na média, entretanto a frequência dos resultados foi amplamente modificada, como pode ser visto na Figura 13.

**Figura 13.** Histograma dos comprimentos das interações entre ligações de carbonos para composto PCN-OM em (A) e para o PCN-CL em (B). Os valores encontram-se em escala elevada em 1000 x para facilitar a visualização.



(A)



(B)

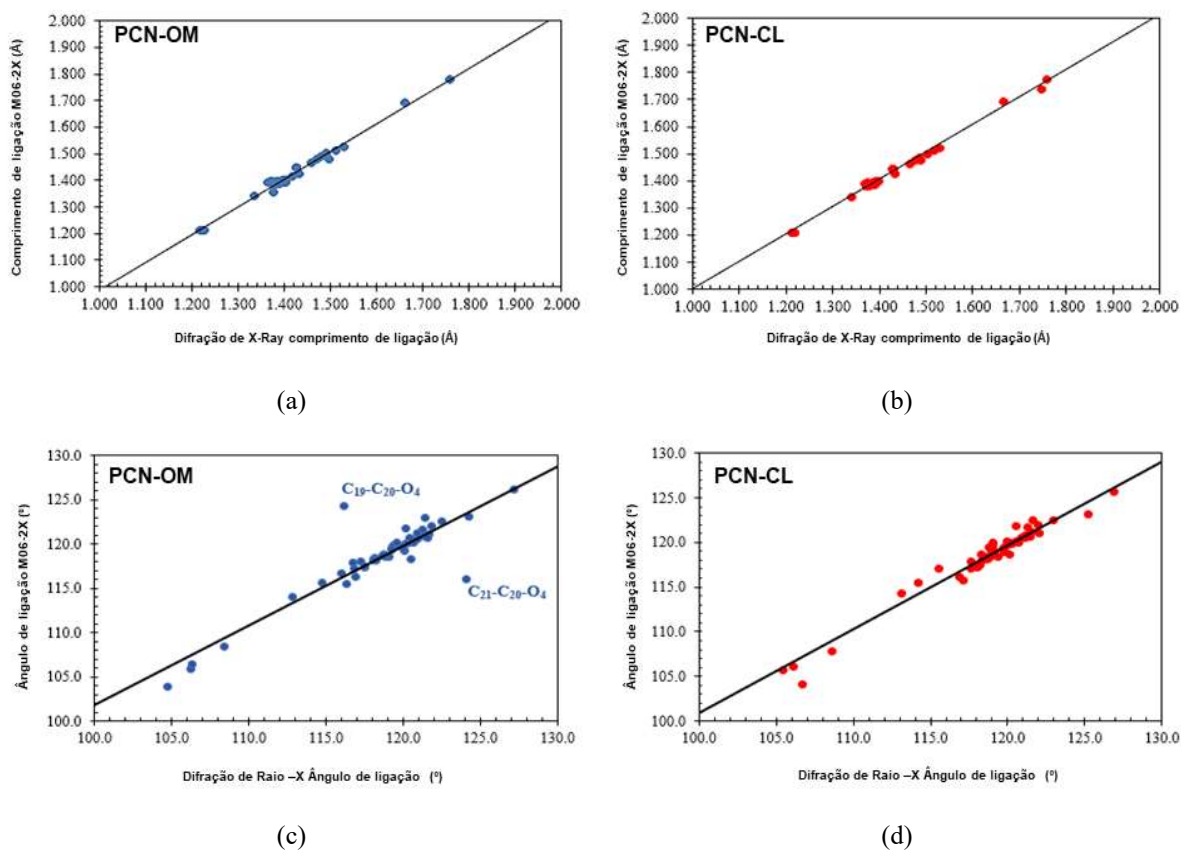
Os cálculos mostraram que o nível de teoria foi adequado para descrever as moléculas do PCN-OM e PCN-CL. Os parâmetros geométricos dos resultados foram comparados aos dados experimentais, através do desvio médio absoluto percentual

$$DMAP = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\chi_{DFT} - \chi_{XRD}}{\chi_{XRD}} \right|, \quad (7)$$

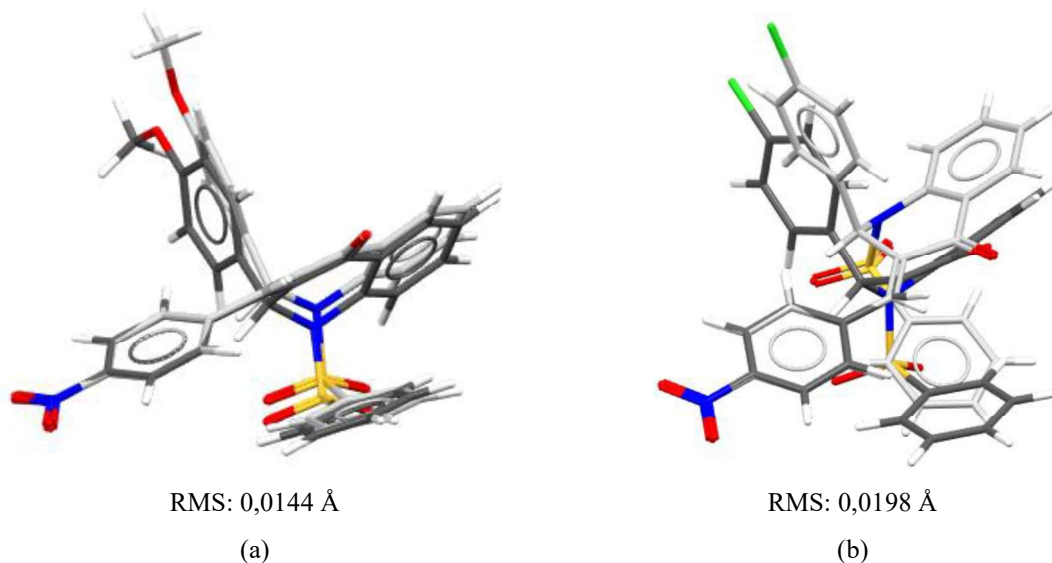
onde  $\chi_{DFT}$  e  $\chi_{XRD}$  são, respectivamente, os parâmetros geométricos teórico e experimental. Os valores do DMAP para os comprimentos de ligação foram 0,718% no PCN-OM, com coeficiente de correlação de Pearson,  $R^2 = 0,9936$ , e 0,645% no PCN-CL, com  $R^2 = 0,9967$ . A Figura 14 mostra os gráficos para os parâmetros geométricos teóricos comparados aos experimentais para os compostos. Os comprimentos de ligação com maiores desvios no composto PCN-OM ocorreram em N1-S, S-O1, S-O2, S-C23, C25-C26, N2=O5, C20-C21, C22-C17 e C20-O4, em relação aos dados experimentais, enquanto para o composto PCN-CL, os desvios ocorreram nas ligações C7-C8, N1-S, S-O1, S-O2, S-C23, C26-C27, C14-C15. Contudo, tais desvios foram inferiores a 2,2%, de modo que o nível de teoria é adequado para

descrever os sistemas moleculares dos compostos. Os gráficos da Figura 14 (a) e (b) mostram que os pontos para os valores teóricos convergem com os valores experimentais. No caso dos ângulos de ligação, os valores de DMAP foram 0,680% para o PCN-OM ( $R^2 = 0,9229$ ) e 0,588% para o PCN-CL ( $R^2 = 0,9780$ ), apontando que esse parâmetro é, também, bem descrito pelo nível de teoria utilizado. No primeiro composto, o ângulo C19–C20–O4 aumentou cerca de 7,0%, enquanto C21–C20–O4 diminuiu -6,5% (Figura 14 c). Esse efeito foi verificado devido ao ambiente químico das estruturas. No meio cristalino, o grupo –O–CH<sub>3</sub> não possui liberdade rotacional, como ocorre para o caso da molécula isolada no vácuo. A sobreposição das moléculas do PCN-OM e PCN-CL, em suas respectivas estruturas cristalina e isolada, é apresentada na Figura 15. Os dados mostraram que os ângulos diedrais sofreram pequenas alterações na molécula do PCN-OM, dependendo do ambiente molecular; além disso, o grupo –O–CH<sub>3</sub> se encontra em posições contrárias em cada um desses ambientes. Por outro lado, na molécula do PCN-CL a variação torsional é maior, quando comparada aos ambientes descritos acima; no entanto, os valores de seus ângulos alteraram de forma não significativa, comparados aos dados experimentais.

**Figura 14.** Gráficos de dispersão dos valores de dos comprimentos de ligação (a) e (b), e dos ângulos de ligação (c) e (d), respectivamente para os compostos PCN-OM e PCN-CL.



**Figura 15.** Sobreposição das estruturas moleculares do PCN-OM (a) e do PCN-CL (b), em que, no ambiente cristalino, os átomos de carbono são claros, enquanto isoladamente os átomos de carbono são escuros.



### 3.2. O substituinte metoxi no arranjo supramolecular

As relações moleculares podem estabelecer-se em dois tipos, as intramoleculares e intermoleculares, ainda que todas as relações sejam de natureza atômica e difiram-se na localização. Enquanto as relações na mesma molécula definem suas conformações espaciais, as interações entre as moléculas definem o arranjo supramolecular e a natureza macroscópica da matéria. O composto PCN-OM possui ordenamento baseado nas interações do tipo C—H···O, caracterizadas por serem mais fracas em termos energéticos que as ligações convencionais de hidrogênio, em que átomos altamente eletronegativos como flúor, oxigênio e nitrogênio atuam como doadores. Aquelas (C—H···O) possuem no máximo em torno de 17 kJ/mol<sup>-1</sup>, muito inferior aos 167 kJ/mol<sup>-1</sup> das ligações de hidrogênio convencionais (MACLEOD; ROSEI, 2011). Essa interação é caracterizada por um doador, carbono e um acceptor o oxigênio, intermediada por um átomo de hidrogênio. Grande parte da formação do arranjo cristalino da cela unitária do PCN-OM e da sua estabilização depende desse tipo de interação.

O mesmo ocorre para o PCN-Cl, no qual as interações governantes são as do tipo C—H···O, embora aconteçam em locais totalmente distintos. Isso mostra que a adição do cloro faz com que a estrutura supramolecular se rearranja diferentemente, estabelecendo interações em outros pontos. Observa-se, porém, que o número de interações permanece idêntico e mesmo que o PCN-OM contenha um átomo de carbono a mais com maior grau de liberdade que o PCN-CL e, portanto, abra uma possibilidade de outra ligação do tipo C—H···O, isso não ocorre. Todas as interações do tipo C—H···O para ambos os compostos podem ser observados na Tabela 6.

**Tabela 6.** Interações de hidrogênio do tipo D—H···A com os respectivos códigos de simetria.

<i>PCN-OM</i>					
<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i> (Å)	<i>H···A</i> (Å)	<i>D···A</i> (Å)	<i>D—H···A</i> (Å)	Código de simetria
C8—H8···O5	0,95	2,37	3,25	155,04	x,y,1+z
C19—H19···O6	0,95	2,59	3,42	147,01	x,-y,1/2+z
C13—H13···O4	0,95	2,65	3,25	121,67	-x,-y,1-z
C12—H12···O4	0,95	2,59	3,23	124,85	-x,-y,1-z
C15—H15···O3	0,95	2,51	3,36	148,46	x,1-y,-1/2+z
C28—H28···O1	0,95	2,59	3,43	147,79	1/2-x,1/2-y,1-z
C9—H9···O3	0,95	2,46	3,27	142,67	-x,y,3/2-z
<i>PCN-CL*</i>					
<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i> (Å)	<i>H···A</i> (Å)	<i>D···A</i> (Å)	<i>D—H···A</i> (Å)	Código de simetria
C13—H413···O2 <sup>i</sup>	0,93	2,44	3,355 (2)	168	-x, -y + 1
C12—H12···O1 <sup>i</sup>	0,93	2,53	3,284 (2)	135	-x, -y + 1
C19—H19···O5 <sup>ii</sup>	0,93	2,57	3,166 (2)	122	-1, y, z
C18—H18···O5 <sup>ii</sup>	0,93	2,65	3,212 (2)	119	-1, y, z
C25—H25···O3 <sup>iii</sup>	0,93	2,66	3,559 (2)	164	-x, -y + 1, -z + 1
C27—H27···O6 <sup>iv</sup>	0,93	2,67	3,538 (3)	155	-x + 1, -y + 1, -z + 2
C28—H28···O5 <sup>vi</sup>	0,93	2,59	3,330 (2)	137	-x + 1, -y + 1, -z + 2

\*Adaptado: (VAZ et al., 2021)

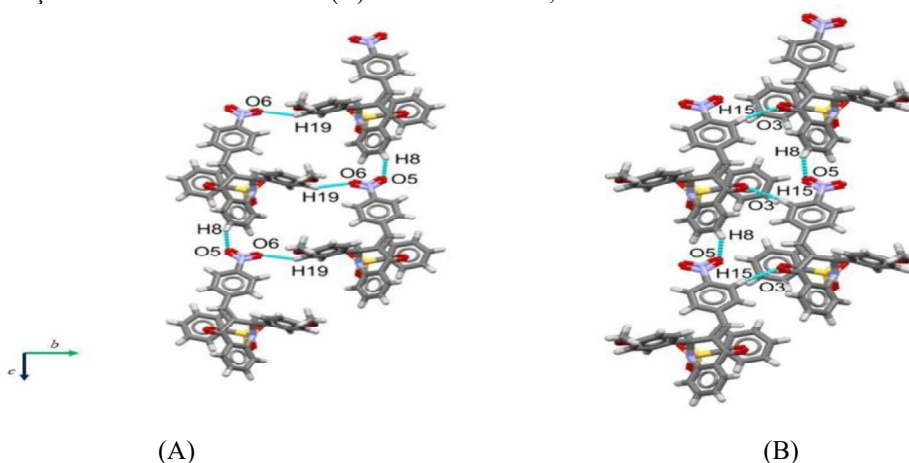
Todas as interações formadas permitem que ocorra crescimento cristalino e esse acontece simultaneamente em todas as direções do espaço, desde que as condições termodinâmicas sejam favoráveis. Existem diversas teorias sobre o crescimento de uma estrutura, uma em potencial possui grande aceitação, trata-se da nucleação e crescimento radial (ZHANG et al., 2021), que foi desenvolvida por Tammann. Segundo essa teoria, cada uma das sete interações observadas para o PCN-OM ocorre simultaneamente a partir de um pequeno núcleo (KNIGHT; STEICHEN, 2004). Independente da teoria, sabemos que ambos os compostos possuem 7 interações do tipo C—H···O, que aqui estudaremos de forma unitária e comparativa para descrever as características de cada unidade formadora da estrutura supramolecular.

Ao se observar a interação C8—H8···O5, localizada em um carbono benzênico, nota-se que ela se repete duas vezes por unidade assimétrica e está disposta na direção do eixo *c*. No acoplamento abre-se um novo sítio no mesmo sentido para a outra molécula. Como não se observa outro efeito em série no PCN-OM, logo trata-se de formação de camadas moleculares. Nesse sentido torna-se natural esperar interações ao longo dos outros eixos cristalográficos em consonância com a teoria do crescimento radial ao redor do núcleo (NANEV; GOVADA; CHAYEN, 2021). A interação C19—H19···O6 corrobora nesse mérito, pois está disposta ao

longo do eixo b e atua auxiliando a estabilização das camadas. Separadamente não é possível observar a projeção do crescimento em duas dimensões, entretanto ao se inserir as interações dos eixos b e c, podemos observar o empacotamento cristalino retratado na Figura 16.

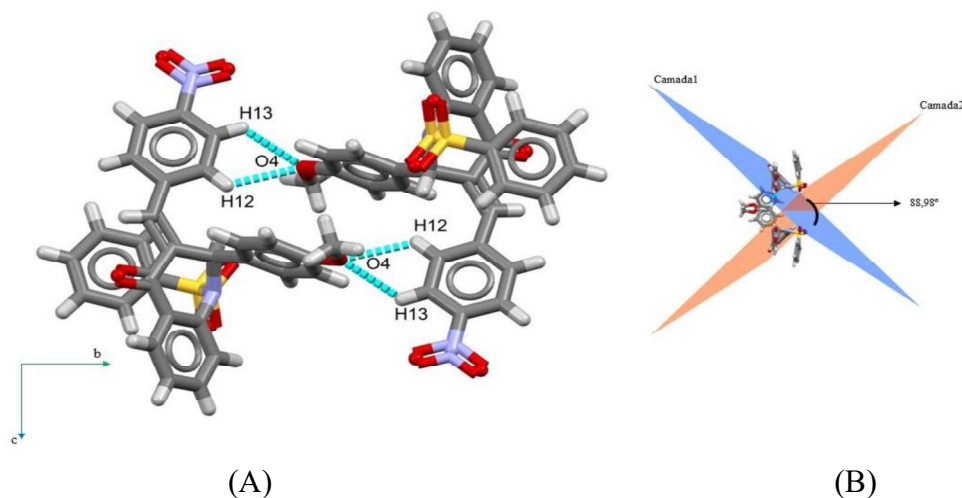
Observa-se que ao mesmo tempo em que o crescimento ao longo do eixo c prossegue, há a aderência de outras moléculas pela interação C19—H19···O6, como mostra a Figura 16 (A). Ocorrendo simultaneamente a essa temos C15—H15···O3, como na Figura 16 (B). Como ambas permitem que C8—H8···O5 continue ocorrendo, podemos verificar, que se trata de uma união de camadas, sucessivamente ao longo do eixo b. Entretanto a aderência não ocorre no mesmo sentido que a camada de base e sim através da inversão de posição da unidade assimétrica. Portanto, é possível observar que o empacotamento cristalino possui as camadas em sentidos opostos (A), muito provavelmente para preencher as lacunas, diminuindo a energia livre do sistema.

**Figura 16.** Representação da projeção de crescimento ao longo do eixo b e c para o composto PCN-OM. Em (A) temos as interações C19—H19···O6 e em (B) C15—H15···O3, ambas concomitantes com a C8—H8···O5.



Para se adequar ao impedimento espacial, temos a formação das interações C13—H13···O4 e C12—H12···O4, formadoras de dímeros entre as camadas do empacotamento cristalino a um ângulo de 88,98° ao plano do anel A e ajudam a estabilizar a estrutura cristalina, como se vê na Figura 17.

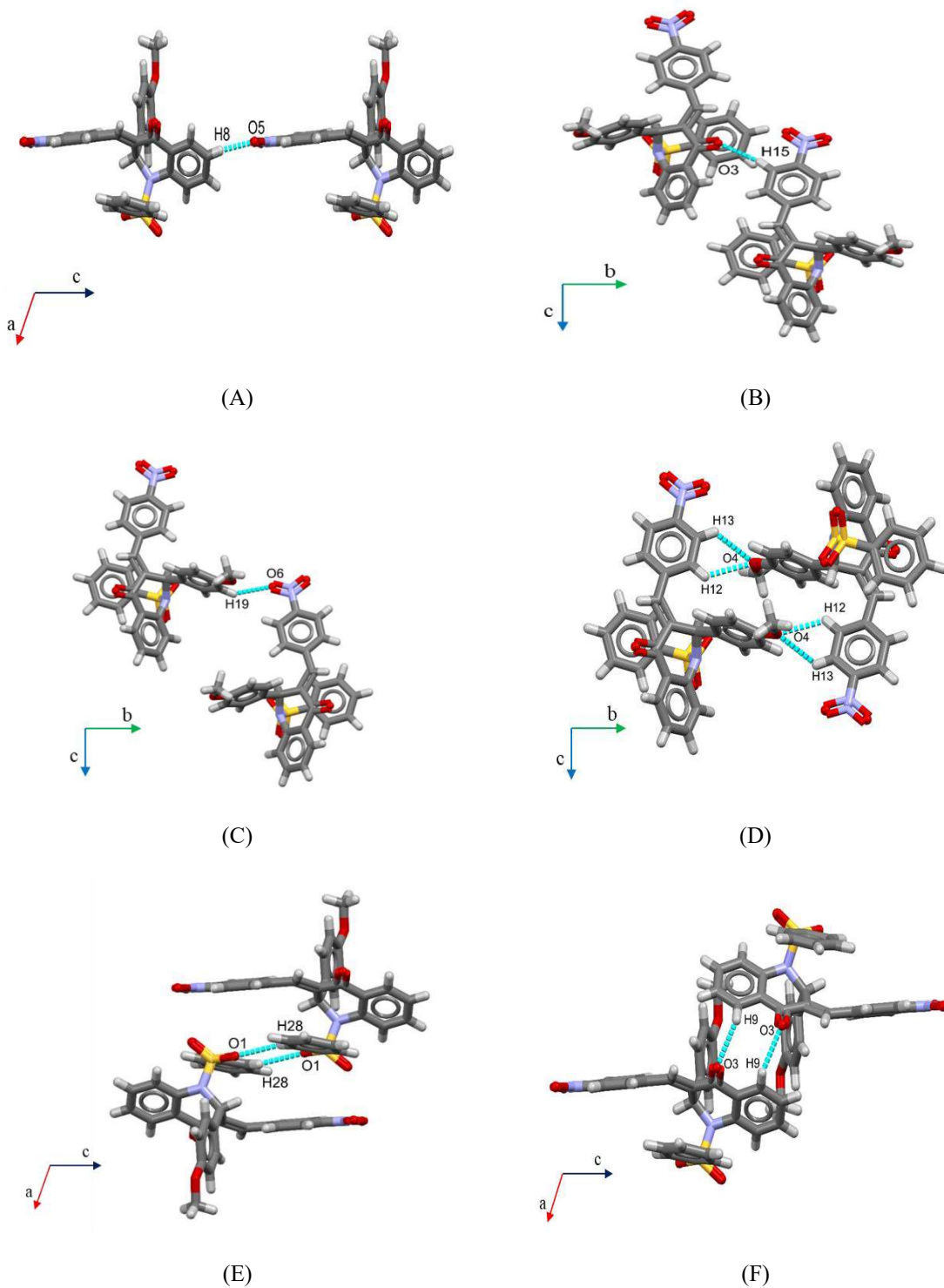
**Figura 17.** Representação da formação de dímeros pelas interações C13—H13···O4 e C12—H12···O4 em (A) e sobreposição entre os planos de duas camadas distintas do composto PCN-OM em (B).



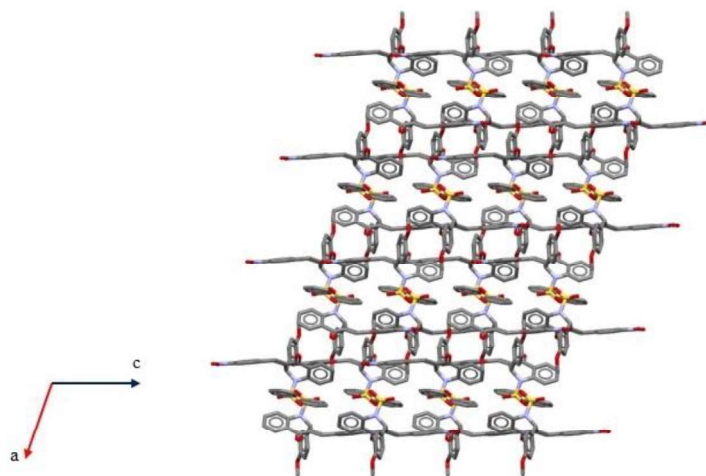
Os dímeros não propiciam crescimento, justamente por se ancorarem nas mesmas moléculas de sua formação e, portanto, não deixam sítios para acoplamento de outras moléculas. No PCN-OM temos o dímero C9—H9···O3, disposto paralelamente ao eixo direcional *b*, contribuindo com a estabilização das camadas dispostas no mesmo sentido. Outro dímero também pode ser observado sendo estabelecido pela interação C28—H28···O1, ambos ajudam a consolidar as camadas em torno do eixo *b*. Observa-se que há um empilhamento de camadas ao longo do eixo direcional *a*, dispostas uma sobre a outra, de forma invertida, de modo que os anéis *A* (ligados ao enxofre) entre duas moléculas ficam voltados para a mesma face, por meio do dímero formado pela interação C28—H28···O1. Apesar de as interações C—H···O serem consideradas fracas energeticamente, o conjunto delas gera uma força de atração capaz de manter a estrutura unida e organizada, à medida que são formadas, como mostra a Figura 18. Observa-se que todas as interações descritas criam um padrão denominado cela unitária, que se repete sempre em toda a estrutura (LIU et al., 2019) e por meio da qual todo o cristal pode ser estudado – o que é em forma geral a maior característica de um sólido cristalino.

Com todas as interações reunidas pode-se observar o efeito da repetição da cela unitária, enquanto o cristal cresce, notadamente a estrutura supramolecular se rearranja, por meio das interações, para que uma após outra as celas unitárias possam se aglutinar a partir do crescimento do núcleo. Isso fica evidente ao extrapolarmos as interações intermoleculares ao longo dos três eixos, quando se torna possível observar, nitidamente, a célula unitária formando um paralelogramo, típico do sistema monocristalino C2/*c*. O crescimento cristalino sempre ocorre em torno da mesma figura geométrica original, denominada simetria translacional que, nesse caso, podemos observar na Figura 19.

**Figura 18.** Representação para as interações do PCN-OM com crescimento da camada em (A), agrupamento de camadas em (B) e (C), dímero bifurcada em (D) e dímeros (F) e (G)

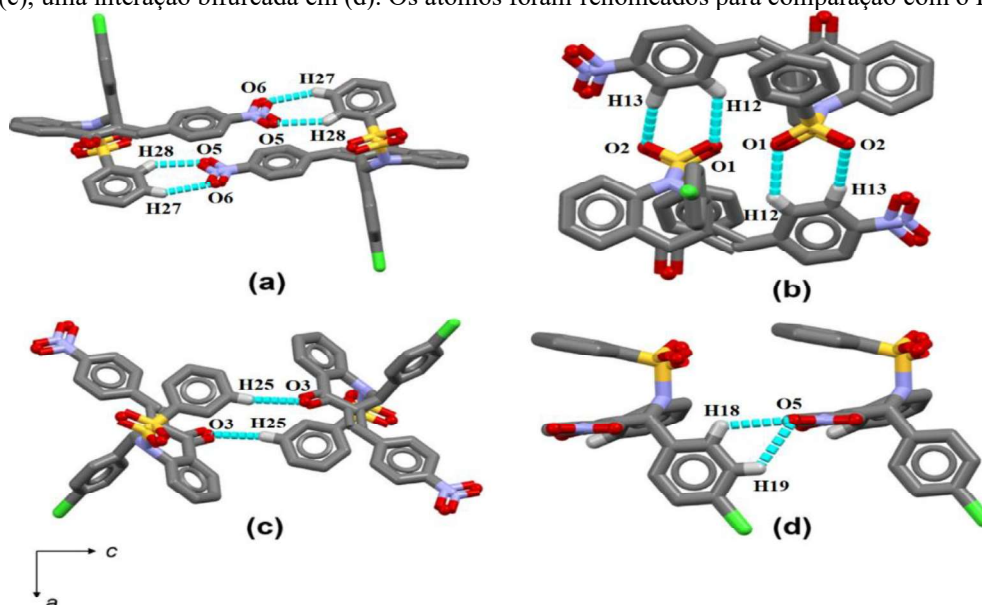


**Figura 19.** Representação do empacotamento cristalino do composto PCN-OM, com células unitárias dispostas em 2x2x2, sem a presença dos hidrogênios.



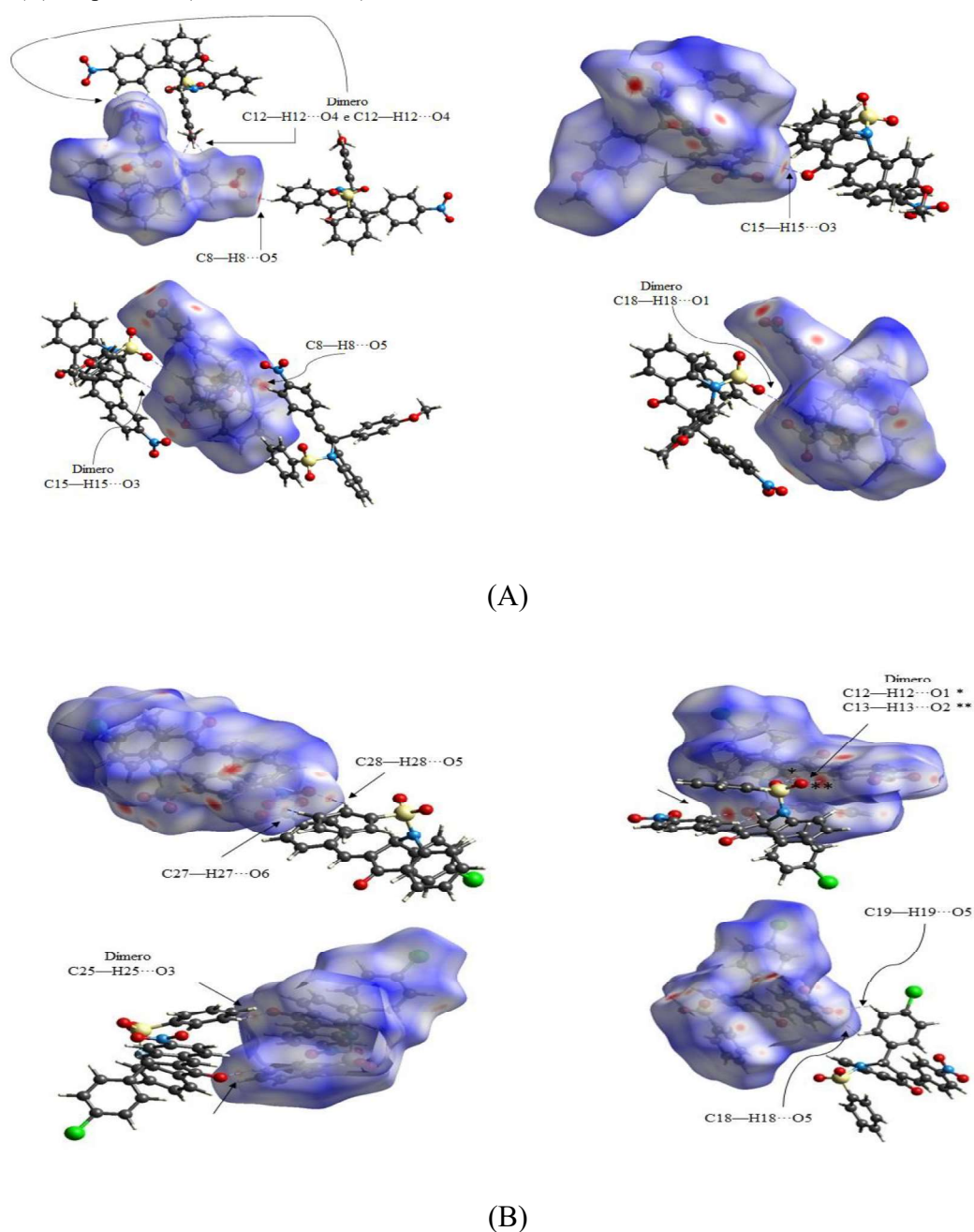
Para o composto PCN-CL as interações ocorrem de maneira similar, formando agregados, entretanto o átomo de cloro acarreta algumas mudanças no rol de interações. Os dímeros presentes no PCN-OM são ao todo 5, sendo um deles bifurcado, e o crescimento ocorre ao longo do eixo c, estabilizando no grupo espacial  $C2/c$ . Em contrapartida, o PCN-CL se estabiliza com 5 dímeros e uma bifurcação, entretanto aqui essa interação não está dimerizada e crescimento ocorre paralelamente ao eixo b. Por fim, o grupo espacial de cristalização é o  $P2_1/n$  e o ângulo  $\beta$  está mais próximo de  $90^\circ$  (VAZ et al., 2021), as interações contidas no PCN-CL podem ser observadas na Figura 20.

**Figura 20.** Representação adaptada do artigo (VAZ et al., 2021), para as interações do PCN-CL, com dímeros em (a), (b) e (c), uma interação bifurcada em (d). Os átomos foram renomeados para comparação com o PCN-OM.



As interações de hidrogênios não clássicas podem ser confirmadas através da superfície  $d_{norm}$  fornecida pelo CrystalExplorer, que apresenta as interações em diversas cores com base no raio de Van der Waals. Valores menores que o raio apresentam coloração vermelha; próximos à medida do raio, apresentam coloração branca e valores superiores ao raio, cor azul. Com isso se pode saber a intensidade da interação. Ambos os compostos apresentaram as interações de hidrogênio do tipo C—H $\cdots$ O na região do vermelho, como pode ser visualizado na Figura 21.

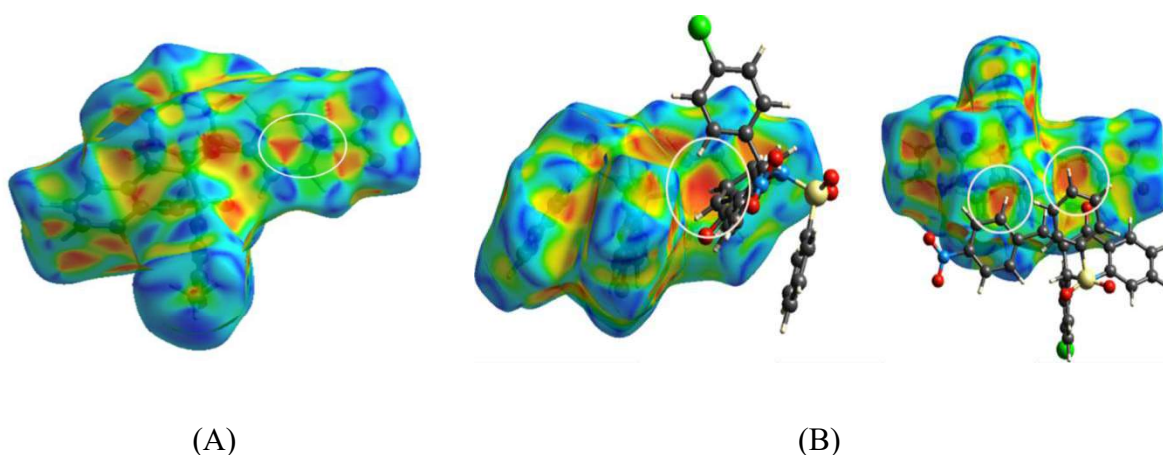
**Figura 21.** Gráfico  $D_{norm}$  das interações de hidrogênio não clássicas do composto PCN-OM em (A) e para PCM-CL em (B) adaptado de (VAZ et al., 2021).



A superfície *shape index* evidenciou até o momento a maior diferença existente para o composto em termos de interações supramoleculares. Ao analisar ambos os compostos uma interação hidrofóbica do tipo  $\pi \cdots \pi$  foi encontrada no PCN-OM, e não foi observada no PCN-CL. Conhecida como empilhamento  $\pi$ , esse tipo de interação eletrostática do tipo dipolo-dipolo existe somente entre anéis aromáticos e é gerada pela ressonância eletrônica no interior do anel (FOKOUE et al., 2020). Para o composto PCN-OM, ela está situada entre o anel **D** de ambas as unidades assimétricas, em uma distância de 3,616 Å, além de estar levemente deslocada. Por esse motivo pode possuir uma energia de ligação de até -2,50 kcal/mol (FOKOUE et al., 2020), que, apesar de baixa, exerce influência na disposição do arranjo cristalino, contribuindo significativamente para sua estabilidade e sua caracterização no grupo espacial C.

Claramente o grupo cloro não permitiu que acontecesse a mesma interação, pois esta não foi relatada para o PCN-CL (VAZ et al., 2021) e também não foi encontrada nas análises comparativas feitas nesse trabalho, obtidas por intermédio do software Platon (SPEK, 2003). Não obstante, outras três interações diferentes foram relatadas para o PCN-CL, que não são encontradas com o grupamento O-Metil, pertencente à classe C—H $\cdots$  $\pi$ . Também conhecidas como interações alquila-arila (FOKOUE et al., 2020), possuem uma energia de 1,5 a 2,5 kcal/mol (NISHIO et al., 2014), o que aumenta muito a estabilidade da molécula em relação ao PCN-OM, interferindo, muito além, das propriedades geométricas, como também nas características físico-químicas. O comparativo de interações pode ser visualizado por meio do mapeamento da função de curvatura, *shape index*, Figura 22.

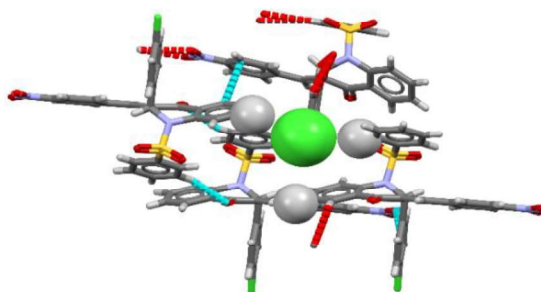
**Figura 22.** Interação do tipo  $\pi \cdots \pi$  entre os anéis D das unidades assimétricas para PCN-OM em (A). Interações C—H $\cdots$  $\pi$  reveladas através da superfície *shape index* em (B) adaptado (VAZ et al., 2021).



Ainda pela superfície de Hirshfeld podemos mapear as interações e expressá-las em gráficos bidimensional onde: *de* está em função de *di*, que são denominados de *Fingerprint*. A

região destacada corresponde à interação selecionada por átomo e a cinza à superfície de Highfield (SPACKMAN et al., 2021). Quando se avaliaram os dados oriundos dos gráficos *Fingerprint*, observou-se a existência de um novo tipo de interação, não vista por outro tipo de análise até o momento, para o PCN-CL entre o cloro e o hidrogênio, entretanto esse tipo de interação era esperado, pois o gráfico *Fingerprint* consegue observar interações distantes, que não são consideradas em uma análise supramolecular, justamente por não possuírem conurbação do espaço de ocupação, como representado na Figura 23.

**Figura 23.** Representação *spacefill* para o PCN-CL, em verde a ocupação exercida pelo átomo de cloro. Em cinza, as ocupações do átomo de hidrogênio.

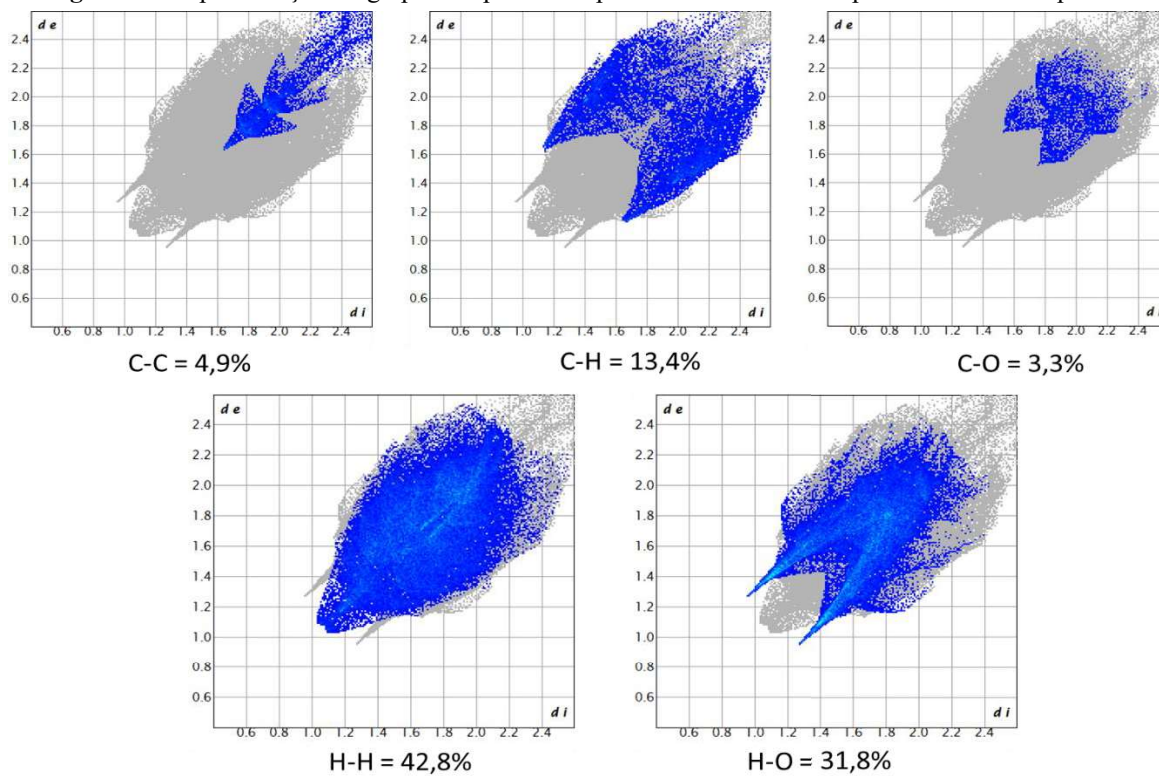


Não obstante, grande é a contribuição do gráfico *Fingerprint* para o nosso estudo, pois permite quantificar as interações, em dados percentuais, indicando a prevalência de cada tipo de interação entre dois átomos, seja intra ou intermolecular. Os dados obtidos confirmam que o padrão de interações mudou significativamente, denotando diversificado perfil de interação para cada molécula. Os dados obtidos podem ser visualizados na Tabela 7 e os gráficos *Fingerprint* na Figura 24.

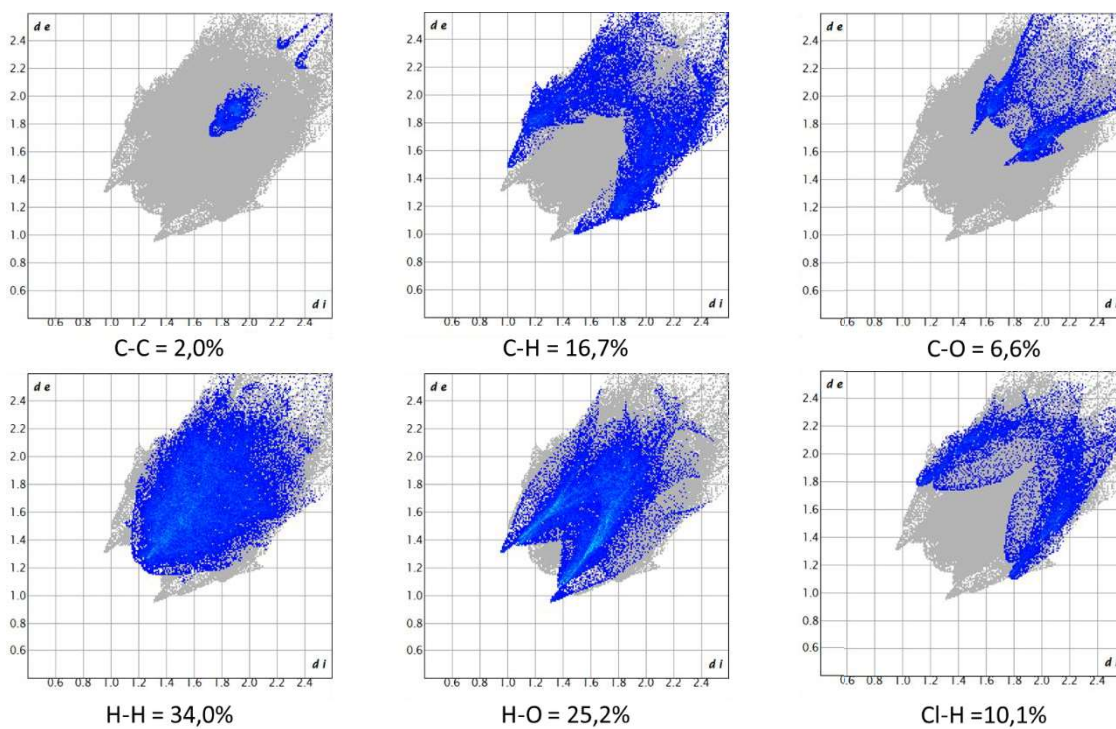
**Tabela 7.** Padrão de interações para ambas as moléculas em dados percentuais

<i>PCN-OM</i>		<i>PCN-CL</i>	
C-C	4,9%	C-C	2,0%
C-H	13,4%	C-H	16,7%
C-O	3,3%	C-O	6,6%
H-H	42,8%	H-H	34,0%
H-O	31,8%	H-O	25,2%
		Cl-H	10,1%

Figura 24. Representação Fingerprint expressa em percentual entre  $d_e$  e  $d_i$  para ambos os compostos.



### PCN-OM



### PCN-CL

### 3.3. O substituinte metoxi na estrutura eletrônica

A densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  representa um papel essencial na modelagem química, permitindo obter de informações importantes sobre a estabilidade cinética de estruturas moleculares, assim como sua reatividade química. Os cálculos das energias dos orbitais de fronteira, Homo e LUMO, podem fornecer informações essenciais para essa análise. O Homo representa a capacidade de uma molécula em doar elétrons, enquanto LUMO representa a capacidade de receber elétrons (DUARTE, 2001). A diferença entre as energias desses orbitais

$$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}, \quad (8)$$

indica a estabilidade química. Se o valor de  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  é elevado, a molécula é dita quimicamente estável e possui baixa reatividade em processos químicos; por outro lado, valores baixos de  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  indicam que a molécula é quimicamente ativa e, logo, cineticamente menos estável (DUARTE, 2001). Além disso, os valores de  $E_{\text{HOMO}}$  e  $E_{\text{LUMO}}$  fornecem descritores importantes que podem prever a reatividade e estabilidade da molécula, os chamados índices de reatividade. Os descritores mais utilizados são o potencial químico,

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = -\frac{I + A}{2} = -\chi, \quad (9)$$

que está relacionado à transferência de carga de um sistema de maior  $\mu_L$  para outro de menor  $\mu_S$ , a dureza química,

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} = \frac{I - A}{2}, \quad (10)$$

correspondente à deformação da nuvem eletrônica da molécula, e o índice de eletrofilicidade global,

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}, \quad (11)$$

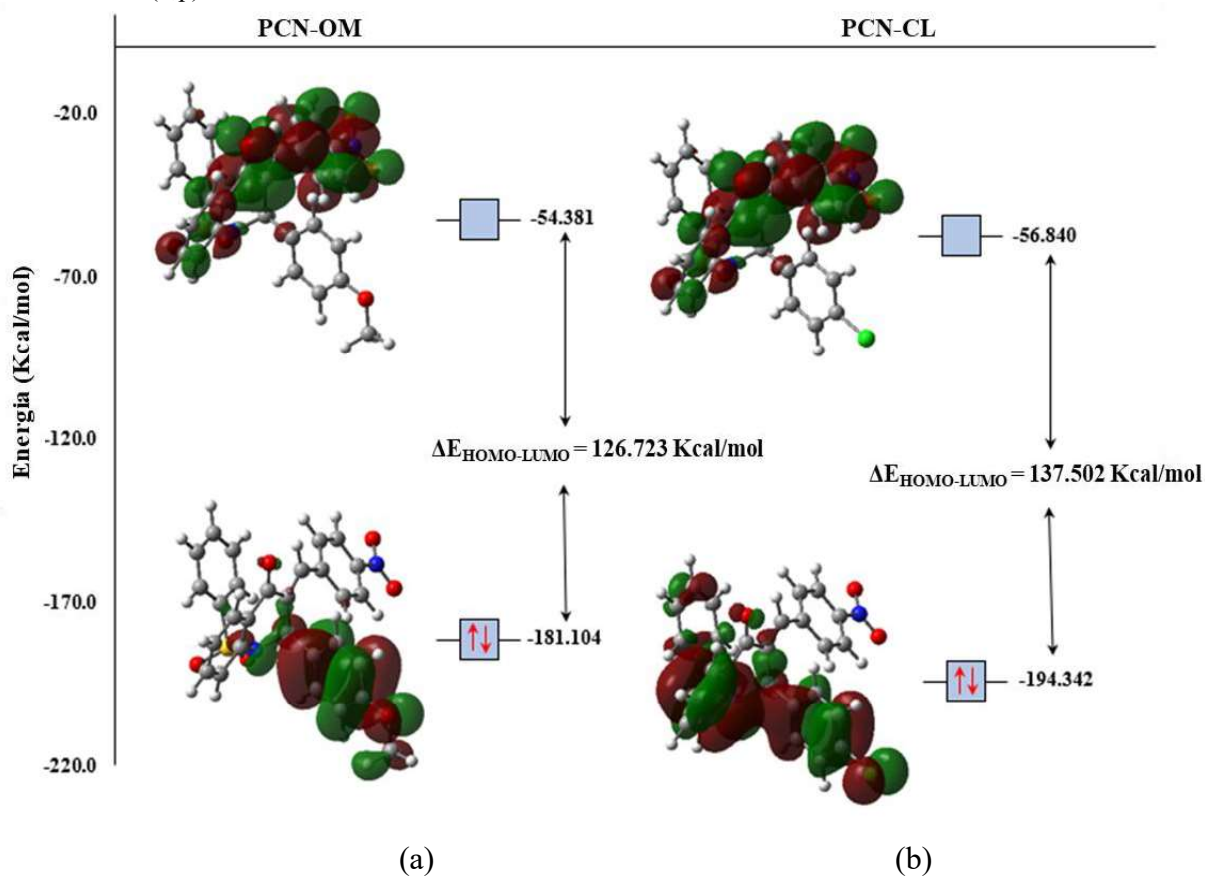
que mede o decaimento energético de uma molécula devido à transferência de carga. Nas Equações (9), (10) e (11),  $E$  é a energia do sistema,  $N$  é o número de elétrons,  $v(\mathbf{r})$  é o potencial externo,  $I = -E_{\text{HOMO}}$  é o potencial de ionização e  $A = -E_{\text{LUMO}}$  é a afinidade eletrônica.

As energias dos orbitais moleculares de fronteira de PCN-OM e PCN-CL estão dispostas na Tabela 8 e as representações dos orbitais moleculares, na Figura 25. Os resultados mostraram que a molécula de PCN-CL possui um gap de energia ( $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ ) ligeiramente superior, em relação à molécula de PCN-OM. Valores elevados de  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  indicam uma molécula dura e menos reativa, e vice-versa. Isto significa que PCN-OM é levemente mais reativa. Também, o valor mais elevado de  $\mu$  para o PCN-OM indica maior possibilidade de transferência de elétrons durante os processos químicos. Essas observações são explicadas, graças aos efeitos elétron-atraentes dos grupos substituintes,  $-\text{O}-\text{CH}_3$  e  $-\text{Cl}$ , presentes no anel B dos compostos. Ambos os grupos atraem elétrons do anel B por efeito indutivo; no entanto, o átomo de Cl tem menor capacidade de transferir elétrons por ressonância, devido ao seu tamanho relativamente maior que o átomo de C e pelo fato de que as nuvens eletrônicas de seus pares de elétrons isolados não se sobrepõem ao orbital  $\text{sp}^2$  do carbono. Esse efeito resulta em uma estabilização do sistema. Por outro lado, os orbitais dos pares isolados do átomo de oxigênio no grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , têm a capacidade de se sobrepor aos orbitais do C, de modo que o grupo metila se torne eletronicamente deficiente.

**Tabela 8.** Índices de reatividade, obtidos teoricamente, em nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p) para os compostos PCN-OM e PCN-CL.

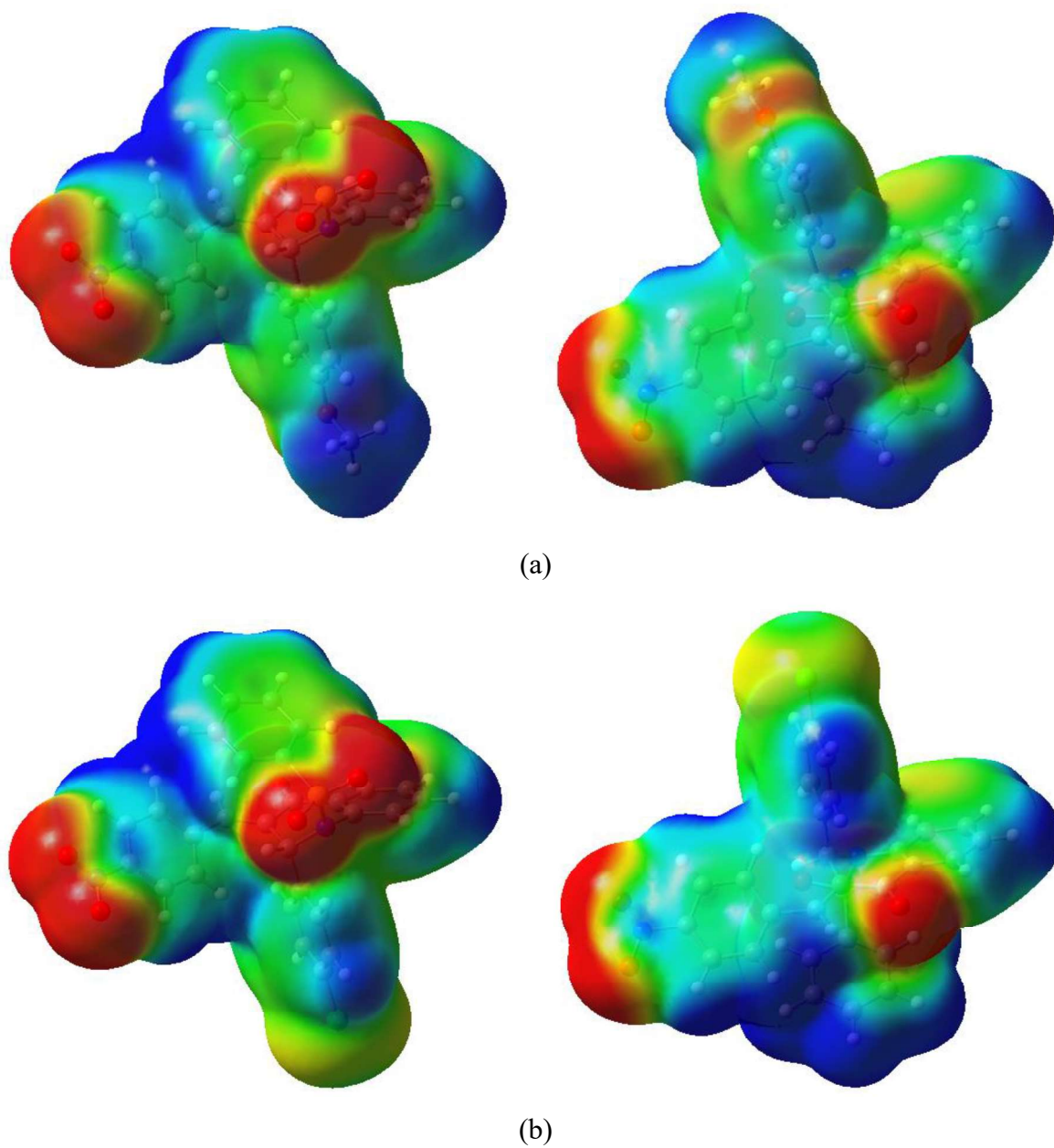
DESCRITOR	PCN-OM (kcal/mol)	PCN-CL (kcal/mol)
$E_{\text{HOMO}}$	-181.104	-194.342
$E_{\text{LUMO}}$	-54.381	-56.840
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$	126.723	137.502
Potencial de Ionização ( $I$ )	181.104	194.342
Afinidade Eletrônica ( $A$ )	54.381	56.840
Eletronegatividade ( $\chi$ )	117.743	125.591
Potencial Químico ( $\mu$ )	-117.743	-125.591
Dureza Química ( $\eta$ )	126.723	137.502
Maciez Química ( $S$ )	3103.182	2859.903
Índice de Eletrofilicidade Global ( $\omega$ )	54.700	57.355

**Figura 25.** Gráficos HOMO e LUMO dos compostos (a) PCN-OM e (b) PCN-CL obtidos em nível de teoria M06-2X/6-311G++(d,p).



A Figura 26 apresenta os mapas MEP dos compostos, onde as regiões vermelhas possuem maior densidade eletrônica e menor potencial eletrostático, enquanto as regiões azuis, menor densidade eletrônica e maior potencial eletrostático. É possível observar uma baixa densidade de carga na região da metila do grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$ , sendo uma região eletrofílica no composto. Por outro lado, as cores amarelo-esverdeada na região do átomo de Cl, indicam potencial eletrostático próximo de zero. A presença dos grupos substituintes  $-\text{O}-\text{CH}_3$  e  $-\text{Cl}$  no anel B dos compostos não provoca outras alterações em suas superfícies de isodensidade de carga. Contudo, é importante observar que os grupos  $-\text{NO}_2$  situados no anel D dos compostos possuem elevada densidade de carga nas regiões dos átomos O5 e O6, e seus LUMO são ávidos por elétrons. Isso não é uma contradição, pois o átomo N2 possui baixa densidade eletrônica, podendo sofrer ataques nucleofílicos. A região do átomo O3 é, também, carregada eletronicamente e resulta em um baixo potencial eletrostático nos compostos.

**Figura 26.** Contorno das superfícies de potencial eletrostático molecular a  $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$  electrons/Bohr da densidade eletrônica no campo auto consistente para os compostos (a) PCN-OM e (b) PCN-CL, obtidos em nível de teoria M06-2X/6-311G(d,p).



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O efeito substitucional do cloro por metoxi ocasionou uma alteração significativa em todas as variáveis observadas, desde ligações covalentes aos ângulos de ligação, na geometria do arranjo supramolecular, nos descritores cristalográficos, alterando até mesmo o grupamento espacial da cela unitária de P21/n no PCN-CL para C2/c no PCN-OM, entretanto o sistema cristalino permaneceu no monoclinico. A singular alteração aumentou o grau de liberdade da molécula PCN-OM em relação à PCN-CL, pois o grupo metoxi pode girar em torno do próprio eixo. Esse fenômeno interferiu nos padrões de interação que, apesar de manterem o mesmo tipo C-H...O como preponderante, ocasionaram redistribuição nas posições atômicas. Tal modificação de grupamento também suprime a interação C-H... $\pi$  presente no PCN-CL, que não é observada no PCN-OM. Esse exibe uma interação do tipo  $\pi$ ... $\pi$  de menor energia. Todas as interações agrupadas exibem uma simetria translacional em organização periódica, cujo empacotamento assemelha-se geometricamente a um paralelepípedo para ambas as estruturas, característica do sistema monoclinico. Entretanto, como o valor do ângulo  $\beta$  para o PCN-CL está mais próximo de 90°, aumenta-se a restrição do empacotamento, contribuindo para uma estrutura mais compacta e coesa.

Corroborando os dados estruturais observados, os cálculos de DFT também mostraram que há diferenciação nas densidades eletrônicas para os compostos, onde PCN-OM é mais reativo, pois apresenta  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  menor que o PCN-CL e possui maior capacidade de transferência de elétrons. Entretanto, pela técnica de MEP, observou-se uma menor densidade eletrônica sobre a região do metoxi, se comparada com o Cl, ou seja, houve alteração de sítios de ligação entre as moléculas. Portanto, a alteração pontual de Cl para metoxi modificou significativamente a organização tridimensional, a coesão do cristal, o grau de liberdade e a densidade eletrônica, permitindo concluir que o PCN-OM possui maior reatividade. Com efeito, as propriedades físicas e químicas foram alteradas e isso também pode impactar as interações biológicas.

## 5. REFERÊNCIAS

- AL-RAEEI, M. An equation of state for London dispersion interaction with thermodynamic inconsistent terms. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100296, 2022.
- ANDERSON, F. L. Huygens' Principle geometric derivation and elimination of the wake and backward wave. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2021.
- AYALEW, M. E. DFT Studies on Molecular Structure, Thermodynamics Parameters, HOMO-LUMO and Spectral Analysis of Pharmaceuticals Compound Quinoline (Benzo[b]Pyridine). **Journal of Biophysical Chemistry**, v. 13, n. 03, p. 29–42, 2022.
- BARREIRO, E. J. Medicinal Chemistry and the paradigm of the lead compound. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 26–34, 2009.
- BHUGRA, C.; PIKAL, M. J. Role of Thermodynamic, Molecular, and Kinetic Factors in Crystallization from the Amorphous State. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 4, p. 1329–1349, abr. 2008.
- BOHR, N. Philosophical Magazine Series 6 I . On the constitution of atoms and molecules. **Philosophical Magazine**, v. 26, n. July 2012, p. 37, 1913.
- BRAGG, W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by crystals. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character**, v. 88, n. 605, p. 428–438, jul. 1913.
- BRAVAIS, A. Mémoire sur les polyèdres de forme symétrique. **Journal de mathématiques pures et appliquées**, v. 14, n. 1, p. 141–180, 1849.
- 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.
- BULAT, F. A.; MURRAY, J. S.; POLITZER, P. Identifying the most energetic electrons in a molecule: The highest occupied molecular orbital and the average local ionization energy. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1199, n. January, p. 113192, 2021.
- CHAPMAN, H. N.; BAJT, S. A ray-trace analysis of x-ray multilayer Laue lenses for nanometer focusing. **Journal of Optics (United Kingdom)**, v. 22, n. 11, 2020.
- COX, E. G. The crystalline structure of benzene. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character**, v. 135, n. 827, p. 491–498, mar. 1932.
- CUSTODIO, J. M. F. et al. Substitution effect on a hydroxylated chalcone: Conformational, topological and theoretical studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1136, p. 69–79, 2017.
- D'OLIVEIRA, G. D. C. et al. Synthesis, characterization and evaluation of in vitro antitumor activities of novel chalcone-quinolinone hybrid compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 11, p. 2308–2325, 2018.
- DEROCCO, A. G. Modern Quantum Chemistry. **American Journal of Physics**, v. 35, n. 11, p. 1097–1097, 1967.
- DESCHAMPS, J. R. The role of crystallography in drug design. **Drug Addiction: From Basic Research to Therapy**, v. 7, n. 4, p. 343–355, 2008.
- DHASHMANA, Y.; CHOPRA, D. Preliminary understanding of experiments on single crystal X-ray crystallography. **Accounts of Chemical Education and Research**, v. 1, n. 1, p. 67–74, 2022.

- DOBRIN, A. F. Particle physics: No sign of asymmetry in the strong force. **Nature**, v. 546, n. 7659, p. 477–479, 2017.
- DOLOMANOV, O. V. et al. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. **Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339–341, 2009.
- DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 501–508, ago. 2001.
- ECKERT, M. Max von Laue and the discovery of X-ray diffraction in 1912. **Annalen der Physik**, v. 524, n. 5, p. 83–85, 2012.
- FERREIRA, D. et al. Recentes Avanços Na Funcionalização Seletiva De Quinolininas. **Química Nova**, v. 44, n. 5, p. 599–615, 2021.
- FERREIRA, M. K. A. et al. Chalcones pharmacological potential: A brief review. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, p. 1455–1473, 2018.
- FEVOLA, G. et al. A Monte Carlo ray-tracing simulation of coherent X-ray diffractive imaging <https://orcid.org/0000-0003-1500-0831> Fevola Giovanni. **Journal of Synchrotron Radiation**, v. 27, p. 134–145, 2020.
- FOKOUE, H. H. et al. Is there anything new about the molecular recognition applied to medicinal chemistry? **Química Nova**, v. 43, n. 1, p. 78–89, 2020.
- FRANKLIN, B. S.; MANGAN, M. S.; LATZ, E. Crystal Formation in Inflammation. **Annual Review of Immunology**, v. 34, n. December 2015, p. 173–202, 2016.
- FRISCH, M. J. et al. Gaussian 09, Revision B.01. **Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT**, p. 1–20, 2009.
- FUKUI, K. et al. Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 1433, n. May 2014, p. 1433–1442, 1954.
- GAGNÉ, O. C.; HAWTHORNE, F. C. Bond-length distributions for ions bonded to oxygen: Alkali and alkaline-earth metals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 4, p. 602–625, 2016.
- GALABOV, B.; NIKOLOVA, V.; ILIEVA, S. Does the molecular electrostatic potential reflect the effects of substituents in aromatic systems? **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 16, p. 5149–5155, 2013.
- GIACOVAZZO, C. et al. **Fundamentals of Crystallography**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- GOMES, G. L. The elementary role of the so-called differences in the atomism of Leucippus and Democritus. **Prometeus Filosofia**, v. 11, n. 29, 2019.
- GROCHALA, W. First there was hydrogen. **Nature Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 264, 2015.
- GROOM, C. R. et al. The Cambridge structural database. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171–179, 2016.
- GU, Y.; KAR, T.; SCHEINER, S. Fundamental properties of the CH  $\cdots$  O interaction: Is it a true hydrogen bond? **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 40, p. 9411–9422, 1999.
- HALL, S. R.; ALLEN, F. H.; BROWN, I. D. **The crystallographic information file (CIF): a new standard archive file for crystallography**. [s.l.] International Union of Crystallography,

1991. v. 47

HEITLER, W.; LONDON, F. Wechselwirkung neutraler Atome und homoopolare Bindung nach der Quantenmechanik. **Zeitschrift for Physik**, v. 44, n. 6–7, p. 455–472, jun. 1927.

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.

ICZKOWSKI, R. P.; MARGRAVE, J. L. Electronegativity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 17, p. 3547–3551, 1961.

JENSEN, W. B. Abegg, Lewis, Langmuir, and the octet rule. **Journal of Chemical Education**, v. 61, n. 3, p. 191, 1 mar. 1984.

KAMATA, S.; ISHII, I. PPAR $\alpha$ -Ligand Binding Modes Revealed by X-ray Crystallography. **YAKUGAKU ZASSHI**, v. 141, n. 11, p. 21–00138, 1 nov. 2021.

KNIGHT, F. B.; STEICHEN, J. L. AN INTERFERENCE PROBLEM WITH APPLICATION TO CRYSTAL GROWTH. **Advances in Applied Probability**, v. 36, n. 3, p. 725–746, 2004.

KÖHN, C. et al. The emission of energetic electrons from the complex streamer corona adjacent to leader stepping. **Plasma Sources Science and Technology**, v. 29, n. 3, 2020.

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

LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure Determination by X-Ray Crystallography**. [s.l: s.n.].

LEWIS, G. N. THE ATOM AND THE MOLECULE. **Journal of the American Chemical Society**, v. 38, n. 4, p. 762–785, 1 abr. 1916.

LI, W. et al. Discovery of Novel Quinoline-Chalcone Derivatives as Potent Antitumor Agents with Microtubule Polymerization Inhibitory Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 993–1013, 2019.

LIU, L. et al. Imaging defects and their evolution in a metal–organic framework at sub-unit-cell resolution. **Nature Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 622–628, 2019.

LIU, Y. et al. Formation of twelve-fold iodine coordination at high pressure. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 4–10, 2022.

MACLEOD, J. M.; ROSEI, F. Directed Assembly of Nanostructures. In: **Comprehensive Nanoscience and Technology**. [s.l.] Elsevier, 2011. p. 13–68.

MACRAE, C. F. et al. Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. **Journal of Applied Crystallography**, v. 53, p. 226–235, 2020.

MARTINS, M. A. P. et al. Substituent effects on the crystallization mechanisms of 7-chloro-4-substituted-quinolines. **CrystEngComm**, v. 22, n. 24, p. 4094–4107, 2020.

NANEV, C.; GOVADA, L.; CHAYEN, N. E. Theoretical and experimental investigation of protein crystal nucleation in pores and crevices. **IUCrJ**, v. 8, p. 270–280, 2021.

NETO, J. L. DE F. et al. **Caracterização físico-química do potencial agente antineoplásico  $\beta$ -lapachona** *Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada*, 2012.

NEVES, P. C. P. DAS; FREITAS, D. V. DE; BAPTISTA, L. A. Eixo quinário: um elemento de simetria presente em moléculas e quasi-cristais - um experimento didático em cristalografia. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1977–1979, 2010.

NISHIO, M. et al. CH- $\pi$  hydrogen bonds in biological macromolecules. **Physical Chemistry**

- Chemical Physics**, v. 16, n. 25, p. 12648–12683, 2014.
- PASSON, O. The Quasi-History of Early Quantum Theory. **Physics (Switzerland)**, v. 4, n. 3, p. 880–891, 2022.
- PAULING, L. The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 53, n. 4, p. 1367–1400, 1931.
- PEREIRA, C. F. C. et al. Contextualização Histórico-Filosófica de Orbitais Atômicos e Moleculares. **História da Ciência e Ensino: construindo interfaces**, v. 16, p. 18, 2017.
- PORTO, C. M. **O atomismo grego e a formação do pensamento físico moderno** Revista Brasileira de Ensino de Física, 2013.
- PRESTI, L. LO; SOAVE, R.; DESTRO, R. On the interplay between CH $\cdots$ O and OH $\cdots$ O interactions in determining crystal packing and molecular conformation: An experimental and theoretical charge density study of the fungal secondary metabolite austdiol (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>). **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 12, p. 6405–6414, 2006.
- PURUSHOTTAM RAJ PUROHIT, R. R. P. et al. LaueNN: Neural-network-based hkl recognition of Laue spots and its application to polycrystalline materials. **Journal of Applied Crystallography**, v. 55, p. 737–750, 2022.
- REDMAN, J. et al. A citation analysis of the Cambridge Crystallographic Data Centre. **Journal of Applied Crystallography**, v. 34, n. 3, p. 375–380, 2001.
- ROGERIO, K. R. et al. Multicomponent reactions: A brief history and their versatility for the synthesis of biologically active molecules. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.
- RÖNTGEN, W. C. On a new kind of rays. **Journal of the Franklin Institute**, v. 141, n. 3, p. 183–191, 1896.
- RUTHERFORD, E. **The Scattering of  $\alpha$  and  $\beta$  Particles by Matter and the Structure of the Atom**. [s.l.] Pergamon Press Ltd, 1967. v. 9
- SADHUKHAN, M.; TKATCHENKO, A. Long-Range Repulsion between Spatially Confined van der Waals Dimers. **Physical Review Letters**, v. 118, n. 21, p. 1–6, 2017.
- SANGI, D. P. Synthetic strategies in drug discovery: Employing diversity-oriented synthesis. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995–1006, 2016.
- SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.
- SPACKMAN, P. R. et al. CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. **Journal of Applied Crystallography**, v. 54, p. 1006–1011, 2021.
- SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. **Journal of Applied Crystallography**, v. 36, n. 1, p. 7–13, fev. 2003.
- TABASSUM, R.; ASHFAQ, M.; OKU, H. Current Pharmaceutical Aspects of Synthetic Quinoline Derivatives. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, 2020.
- TAYLOR, G. The phase problem. **Acta Crystallographica - Section D Biological Crystallography**, v. 59, n. 11, p. 1881–1890, 2003.
- THAKURIA, R.; NATH, N. K.; SAHA, B. K. The Nature and Applications of  $\pi$ – $\pi$  Interactions:

A Perspective. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 2, p. 523–528, 6 fev. 2019.

ULIAN, G.; VALDRÈ, G. Thermomechanical, electronic and thermodynamic properties of ZnS cubic polymorphs: An ab initio investigation on the zinc-blende-rock-salt phase transition. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 75, p. 1042–1059, 2019.

VARSHNEY, D. B. et al. Supramolecular Interactions. **Supramolecular Chemistry**, 2012.

VAZ, W. F. et al. In silico-driven identification and structural analysis of nitro-dihydroquinolinone pesticide candidates with antifungal activity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1226, p. 129326, 2021.

XU, Y. et al. Correlated insulating states at fractional fillings of moiré superlattices. **Nature**, v. 587, n. 7833, p. 214–218, 2020.

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 8, p. 1554–1561, 2007.

ZHANG, S. et al. Secondary nucleation in polymer crystallization: A kinetic view. **Polymer Crystallization**, v. 4, n. 3, 2021.

ZHOU, Z. et al. Optimization of Molecules via Deep Reinforcement Learning. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2019.

## 6. ANEXO I: Arquivo CIF do PCN-OM

```

data_g51_jc
_audit_creation_date      2021-09-29
_audit_creation_method
;
Olex2 1.3
(compiled 2020.07.31 svn.rc2a77460 for OlexSys, GUI svn.r6145)
;
_shelx_SHELXL_version_number  '2018/3'
_audit_contact_author_address  ?
_audit_contact_author_email    ?
_audit_contact_author_name     "
_audit_contact_author_phone    ?
_publ_contact_author_id_orcid  ?
_publ_section_references
;
Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H.
(2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.
Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. C71, 3-8.
;
_chemical_name_common        ?
_chemical_name_systematic    ?
_chemical_formula_moiety     'C29 H22 N2 O6 S'
_chemical_formula_sum        'C29 H22 N2 O6 S'
_chemical_formula_weight     526.54
_chemical_melting_point      ?
loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_description
_atom_type_scatter_dispersion_real
_atom_type_scatter_dispersion_imag
_atom_type_scatter_source
'C' 'C' 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'S' 'S' 0.1246 0.1234 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
_shelx_space_group_comment
;
The symmetry employed for this shelxl refinement is uniquely defined
by the following loop, which should always be used as a source of
symmetry information in preference to the above space-group names.
They are only intended as comments.
;
_space_group_crystal_system  'monoclinic'
_space_group_IT_number       15
_space_group_name_H-M_alt    'C 1 2/c 1'
_space_group_name_Hall       '-C 2yc'
loop_
_space_group_symop_operation_xyz
'x, y, z'
'-x, y, -z+1/2'
'x+1/2, y+1/2, z'
'-x+1/2, y+1/2, -z+1/2'
'-x, -y, -z'
'x, -y, z-1/2'
'-x+1/2, -y+1/2, -z'
'x+1/2, -y+1/2, z-1/2'
_cell_length_a               22.469(2)
_cell_length_b               15.387(2)
_cell_length_c               15.4935(18)
_cell_angle_alpha            90
_cell_angle_beta             108.456(3)
_cell_angle_gamma            90
_cell_volume                  5081.1(11)
_cell_formula_units_Z        8
_cell_measurement_reflns_used 4826
_cell_measurement_temperature 119.99
_cell_measurement_theta_max  24.39
_cell_measurement_theta_min  2.33
_shelx_estimated_absorpt_T_max 0.982
_shelx_estimated_absorpt_T_min 0.964
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.175
_exptl_absorpt_correction_T_max ?

```

```

_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_process_details ?
_exptl_absorpt_special_details ?
_exptl_crystal_colour ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.377
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_method ?
_exptl_crystal_description 'Block'
_exptl_crystal_F_000 2192
_exptl_crystal_size_max 0.212
_exptl_crystal_size_mid 0.14
_exptl_crystal_size_min 0.104
_exptl_transmission_factor_max ?
_exptl_transmission_factor_min ?
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0546
_diffn_reflns_av_unet/netI 0.0419
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_full 1.000
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_max 0.996
_diffn_reflns_limit_h_max 29
_diffn_reflns_limit_h_min -29
_diffn_reflns_limit_k_max 20
_diffn_reflns_limit_k_min -20
_diffn_reflns_limit_l_max 19
_diffn_reflns_limit_l_min -20
_diffn_reflns_number 34099
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_full 1.000
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_max 0.996
_diffn_reflns_theta_full 25.242
_diffn_reflns_theta_max 28.319
_diffn_reflns_theta_min 1.632
_diffn_ambient_temperature 119.99
_diffn_detector_area_resol_mean ?
_diffn_measured_fraction_theta_full 1.000
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.996
_diffn_measurement_device_type 'Bruker APEX-II CCD'
_diffn_measurement_method ?
_diffn_radiation_type MoK $\alpha$ 
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_source ?
_reflns_Friedel_coverage 0.000
_reflns_Friedel_fraction_full .
_reflns_Friedel_fraction_max .
_reflns_number_gt 4464
_reflns_number_total 6311
_reflns_special_details
;
Reflections were merged by SHELXL according to the crystal
class for the calculation of statistics and refinement.
_reflns_Friedel_fraction is defined as the number of unique
Friedel pairs measured divided by the number that would be
possible theoretically, ignoring centric projections and
systematic absences.
;
_reflns_threshold_expression 'I > 2 $\sigma$ (I)'
_computing_cell_refinement ?
_computing_data_collection ?
_computing_data_reduction ?
_computing_molecular_graphics 'Olex2 1.3 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_publication_material 'Olex2 1.3 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL 2018/3 (Sheldrick, 2015)'
_computing_structure_solution 'SHELXT 2014/5 (Sheldrick, 2014)'
_refine_diff_density_max 0.270
_refine_diff_density_min -0.383
_refine_diff_density_rms 0.050
_refine_ls_extinction_coef .
_refine_ls_extinction_method none
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.027
_refine_ls_hydrogen_treatment constr
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_number_parameters 344
_refine_ls_number_reflns 6311
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all 0.0732
_refine_ls_R_factor_gt 0.0431
_refine_ls_restrained_S_all 1.027

```

```

_refine_ls_shift/su_max      0.001
_refine_ls_shift/su_mean    0.000
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_weighting_details
'w=1/[s^2*(Fo^2)+(0.0454P)^2+3.0820P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_refine_ls_weighting_scheme  calc
_refine_ls_wR_factor_gt      0.0941
_refine_ls_wR_factor_ref     0.1069
_refine_special_details      ?
_olex2_refinement_description
;
1. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
  All C(H) groups
At 1.5 times of:
  All C(H,H,H) groups
2.a Ternary CH refined with riding coordinates:
  C1(H1)
2.b Aromatic/amide H refined with riding coordinates:
  C7(H7), C28(H28), C19(H19), C24(H24), C27(H27), C26(H26), C25(H25), C10(H10),
  C16(H16), C21(H21), C12(H12), C18(H18), C15(H15), C9(H9), C22(H22), C13(H13),
  C6(H6), C8(H8)
2.c Idealised Me refined as rotating group:
  C29(H29A,H29B,H29C)
;
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_atom_sites_solution_primary ?
_atom_sites_solution_secondary ?
loop
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_site_symmetry_order
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags_posn
_atom_site_refinement_flags_adp
_atom_site_refinement_flags_occupancy
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
C7 C 0.16175(9) 0.73835(14) 0.43052(13) 0.0379(5) Uani 1 1 d . . . . .
H7 H 0.181696 0.759691 0.490247 0.046 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C28 C 0.22595(8) 0.61697(14) 0.07150(15) 0.0371(5) Uani 1 1 d . . . . .
H28 H 0.225858 0.659178 0.026708 0.045 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C19 C 0.04553(8) 0.98708(12) 0.14572(14) 0.0331(4) Uani 1 1 d . . . . .
H19 H 0.060112 1.042650 0.170073 0.040 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C24 C 0.23823(9) 0.57871(13) 0.22766(16) 0.0389(5) Uani 1 1 d . . . . .
H24 H 0.247067 0.595549 0.289440 0.047 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C27 C 0.21500(9) 0.52894(17) 0.04840(18) 0.0537(7) Uani 1 1 d . . . . .
H27 H 0.208192 0.510791 -0.012581 0.064 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C26 C 0.21409(10) 0.46879(15) 0.1136(2) 0.0585(7) Uani 1 1 d . . . . .
H26 H 0.204649 0.409819 0.096620 0.070 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C25 C 0.22654(10) 0.49261(14) 0.2024(2) 0.0533(6) Uani 1 1 d . . . . .
H25 H 0.227199 0.449926 0.246945 0.064 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
O5 O 0.08530(7) 0.66280(11) -0.39225(9) 0.0447(4) Uani 1 1 d . . . . .
C29 C -0.12256(9) 1.02242(13) 0.08241(18) 0.0465(6) Uani 1 1 d . . . . .
H29A H -0.134843 1.006202 0.017981 0.070 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
H29B H -0.145396 1.074831 0.089378 0.070 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
H29C H -0.132664 0.974794 0.117404 0.070 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
S1 S 0.23860(2) 0.75086(3) 0.19094(3) 0.02436(11) Uani 1 1 d . . . . .
O1 O 0.24571(6) 0.80216(8) 0.11808(9) 0.0342(3) Uani 1 1 d . . . . .
O4 O -0.05712(6) 1.03895(8) 0.11492(10) 0.0347(3) Uani 1 1 d . . . . .
O2 O 0.28038(5) 0.76234(8) 0.28109(9) 0.0343(3) Uani 1 1 d . . . . .
N1 N 0.16701(6) 0.77146(9) 0.19543(9) 0.0200(3) Uani 1 1 d . . . . .
O3 O 0.04510(6) 0.56761(8) 0.15615(9) 0.0294(3) Uani 1 1 d . . . . .
C17 C 0.06761(7) 0.84092(10) 0.10928(11) 0.0180(3) Uani 1 1 d . . . . .
C2 C 0.08573(7) 0.68108(10) 0.08695(11) 0.0180(3) Uani 1 1 d . . . . .
C10 C 0.06853(7) 0.63927(10) 0.00733(11) 0.0203(3) Uani 1 1 d . . . . .
H10 H 0.050376 0.583638 0.008134 0.024 Uiso 1 1 calc R U . . . . .
C3 C 0.07563(7) 0.63482(10) 0.16581(12) 0.0214(3) Uani 1 1 d . . . . .
C14 C 0.08249(7) 0.70376(12) -0.25021(11) 0.0241(4) Uani 1 1 d . . . . .
O6 O 0.08756(6) 0.80006(10) -0.36235(9) 0.0417(4) Uani 1 1 d . . . . .

```

C23 C 0.23683(7) 0.64053(11) 0.16106(13) 0.0272(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 C1 C 0.11501(7) 0.77045(10) 0.10662(11) 0.0177(3) Uani 1 1 d . . . . .  
 H1 H 0.133119 0.785457 0.057284 0.021 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C11 C 0.07328(7) 0.66568(11) -0.08078(11) 0.0205(3) Uani 1 1 d . . . . .  
 N2 N 0.08552(6) 0.72405(12) -0.34148(10) 0.0311(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 C4 C 0.10494(7) 0.67333(11) 0.25689(11) 0.0223(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 C5 C 0.15039(7) 0.73837(11) 0.27121(11) 0.0218(3) Uani 1 1 d . . . . .  
 C20 C -0.01823(8) 0.97108(11) 0.11078(12) 0.0249(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 C16 C 0.07829(8) 0.59959(11) -0.14017(12) 0.0264(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H16 H 0.078367 0.540711 -0.121686 0.032 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C21 C -0.03903(8) 0.89129(12) 0.07420(14) 0.0323(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H21 H -0.082727 0.880196 0.049097 0.039 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C12 C 0.07136(7) 0.75211(11) -0.11013(11) 0.0220(3) Uani 1 1 d . . . . .  
 H12 H 0.066758 0.797843 -0.071539 0.026 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C18 C 0.08790(8) 0.92243(11) 0.14521(13) 0.0290(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H18 H 0.131586 0.933782 0.169766 0.035 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C15 C 0.08311(8) 0.61778(12) -0.22474(12) 0.0282(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H15 H 0.086751 0.572430 -0.264372 0.034 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C9 C 0.08785(8) 0.64269(12) 0.33033(12) 0.0291(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H9 H 0.056286 0.599380 0.320740 0.035 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C22 C 0.00418(8) 0.82677(11) 0.07406(13) 0.0280(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H22 H -0.010528 0.771485 0.048980 0.034 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C13 C 0.07614(7) 0.77123(11) -0.19499(12) 0.0245(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H13 H 0.075077 0.829774 -0.214908 0.029 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C6 C 0.17864(8) 0.77155(13) 0.35836(12) 0.0311(4) Uani 1 1 d . . . . .  
 H6 H 0.209117 0.816403 0.368205 0.037 Uiso 1 1 calc R U . . . . .  
 C8 C 0.11626(9) 0.67459(14) 0.41675(13) 0.0380(5) Uani 1 1 d . . . . .  
 H8 H 0.104670 0.652913 0.466588 0.046 Uiso 1 1 calc R U . . . . .

loop\_

\_atom\_site\_aniso\_label  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_11  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_22  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_33  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_23  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_13  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_12  
 C7 0.0410(11) 0.0498(13) 0.0196(9) 0.0013(9) 0.0047(8) 0.0167(9)  
 C28 0.0208(8) 0.0448(12) 0.0444(12) -0.0106(10) 0.0085(8) 0.0086(8)  
 C19 0.0272(9) 0.0193(9) 0.0500(13) -0.0089(8) 0.0084(8) -0.0007(7)  
 C24 0.0304(10) 0.0305(11) 0.0557(14) 0.0027(10) 0.0135(9) 0.0069(8)  
 C27 0.0251(10) 0.0611(16) 0.0656(17) -0.0361(14) 0.0010(10) 0.0114(10)  
 C26 0.0302(11) 0.0312(12) 0.104(2) -0.0145(14) 0.0062(13) 0.0077(9)  
 C25 0.0377(12) 0.0314(12) 0.090(2) 0.0059(12) 0.0187(13) 0.0070(9)  
 O5 0.0466(8) 0.0641(10) 0.0269(8) -0.0140(7) 0.0168(7) -0.0043(7)  
 C29 0.0258(10) 0.0289(11) 0.0837(18) -0.0100(11) 0.0159(11) 0.0065(8)  
 S1 0.01602(18) 0.0252(2) 0.0320(2) -0.00246(19) 0.00782(16) -0.00094(16)  
 O1 0.0278(6) 0.0339(7) 0.0467(8) 0.0056(6) 0.0198(6) -0.0041(5)  
 O4 0.0249(6) 0.0208(6) 0.0579(9) -0.0068(6) 0.0124(6) 0.0046(5)  
 O2 0.0177(6) 0.0411(8) 0.0386(8) -0.0092(6) 0.0011(5) 0.0000(5)  
 N1 0.0167(6) 0.0230(7) 0.0201(7) -0.0002(6) 0.0057(5) 0.0018(5)  
 O3 0.0323(7) 0.0222(6) 0.0367(7) 0.0046(5) 0.0151(6) -0.0036(5)  
 C17 0.0208(7) 0.0166(8) 0.0169(8) 0.0018(6) 0.0064(6) 0.0015(6)  
 C2 0.0171(7) 0.0158(8) 0.0217(8) 0.0022(6) 0.0068(6) 0.0024(6)  
 C10 0.0194(7) 0.0162(8) 0.0255(9) -0.0006(7) 0.0071(7) 0.0009(6)  
 C3 0.0186(7) 0.0196(8) 0.0276(9) 0.0047(7) 0.0097(7) 0.0060(6)  
 C14 0.0166(7) 0.0370(10) 0.0174(8) -0.0011(7) 0.0035(6) 0.0013(7)  
 O6 0.0452(8) 0.0507(9) 0.0312(8) 0.0156(7) 0.0148(6) 0.0160(7)  
 C23 0.0152(7) 0.0267(9) 0.0392(11) -0.0047(8) 0.0080(7) 0.0034(6)  
 C1 0.0170(7) 0.0194(8) 0.0171(8) 0.0006(6) 0.0058(6) 0.0013(6)  
 C11 0.0192(7) 0.0200(8) 0.0210(9) -0.0028(7) 0.0045(6) -0.0004(6)  
 N2 0.0198(7) 0.0506(11) 0.0220(8) -0.0015(8) 0.0052(6) 0.0053(7)  
 C4 0.0209(8) 0.0244(9) 0.0229(9) 0.0063(7) 0.0087(7) 0.0092(6)  
 C5 0.0198(7) 0.0254(9) 0.0200(8) 0.0026(7) 0.0059(6) 0.0076(6)  
 C20 0.0245(8) 0.0192(8) 0.0320(10) 0.0002(7) 0.0102(7) 0.0042(6)  
 C16 0.0313(9) 0.0194(8) 0.0269(10) -0.0046(7) 0.0071(7) 0.0000(7)  
 C21 0.0186(8) 0.0234(9) 0.0516(13) -0.0053(8) 0.0063(8) 0.0008(7)  
 C12 0.0243(8) 0.0196(8) 0.0207(8) -0.0024(7) 0.0050(7) 0.0021(7)  
 C18 0.0203(8) 0.0228(9) 0.0414(11) -0.0073(8) 0.0061(8) -0.0029(7)  
 C15 0.0291(9) 0.0302(10) 0.0240(10) -0.0083(8) 0.0067(7) 0.0039(7)  
 C9 0.0295(9) 0.0315(10) 0.0303(10) 0.0108(8) 0.0152(8) 0.0113(7)  
 C22 0.0224(8) 0.0176(8) 0.0398(11) -0.0056(8) 0.0041(8) 0.0002(6)  
 C13 0.0225(8) 0.0259(9) 0.0225(9) 0.0012(7) 0.0033(7) 0.0011(7)  
 C6 0.0284(9) 0.0363(11) 0.0248(10) -0.0022(8) 0.0032(7) 0.0078(7)  
 C8 0.0433(11) 0.0495(13) 0.0261(10) 0.0134(9) 0.0180(9) 0.0196(10)