



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

LÓIDE OLIVEIRA SALLUM

**ESTUDO DA ESTRUTURA CRISTALINA DE CHALCONAS  
METOXILADAS COM POLIMORFISMO MOLECULAR**

Anápolis – GO

2012

LÓIDE OLIVEIRA SALLUM\*

**ESTUDO DA ESTRUTURA CRISTALINA DE CHALCONAS  
METOXILADAS COM POLIMORFISMO MOLECULAR**

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

Orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

\*Bolsista CAPES

Anápolis – GO

2012



## *DEDICATÓRIA*

*Dedico este trabalho primeiramente a Deus, à minha família e, especialmente, aos meus pais e meu irmão pelo incentivo e apoio em todos os momentos da minha vida.*

## *AGRADECIMENTOS*

*Ao Professor Doutor Hamilton Barbosa Napolitano pela amizade, orientação e incentivo durante todas as etapas de realização deste trabalho.*

*Ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) pelo suporte técnico, representados pelos Professores Doutores Ademir João Camargo e Solemar Silva Oliveira.*

*Aos colegas de mestrado Paulo de Sousa, William Fernandes, Cássio Cirilo, José Elias, Tarcísio Souza, Wellington Rosa e demais alunos do QTEA, pela colaboração e amizade.*

*Ao Professor Doutor Gilberto Lúcio Benedito de Aquino pelas amostras de chalconas cedidas e aos alunos Amanda Cidade e Thiago de Freitas Ribeiro que procederam à síntese.*

*À Universidade Estadual de Goiás, pelo apoio institucional, representada pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares (PPGCM).*

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

*Ao Professor Doutor Antônio Carlos Severo Menezes, pela oportunidade de participar do Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD), mantido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), durante aproximadamente um mês na USP em São Carlos.*

*Ao apoio financeiro da CAPES.*

## RESUMO

As chalconas constituem um importante grupo de produtos, naturais ou sintéticos, os quais são substâncias comuns em plantas, que têm recebido grande atenção pelo fato de possuírem uma estrutura simples e com grande variedade de atividades farmacológicas reportadas. Este trabalho apresenta alguns dos conceitos fundamentais da cristalografia de raios X, as etapas envolvidas no trabalho cristalográfico e o conhecimento de polimorfismo molecular. Cristalografia é uma metodologia científica que permite conhecer a estrutura de qualquer composto químico cristalino sem nenhuma informação *a priori*. O polimorfismo pode ser definido como a habilidade de um composto existir sob várias formas no estado sólido que ocorrendo com produtos farmacêuticos, pode impactar na farmacotécnica e nas características farmacocinéticas dos fármacos. Este trabalho apresenta ainda a elucidação estrutural de três compostos orgânicos de chalconas reportados pela primeira vez aqui. O composto  $C_{19}H_{20}O_5$  possui uma conformação não planar. O empacotamento desse composto é formado por um arranjo supramolecular dimérico coordenado por duas ligações de hidrogênio C-H $\cdots$ O intermoleculares. O composto  $C_{18}H_{18}O_4$  cristaliza-se como um monocristal amarelo prismático. A análise estrutural revelou duas moléculas de  $C_{18}H_{18}O_4$  na unidade assimétrica mais duas moléculas de solvente através de ligações de hidrogênio na cela unitária. O empacotamento cristalino é estabilizado pela ação coordenada de dez ligações de hidrogênio. O composto  $C_{18}H_{18}O_3$  cristalizou-se como um cristal amarelo prismático, mas apresenta um empacotamento cristalino na forma de cadeias infinitas. A estrutura possui uma interação C-H $\cdots$ O intramolecular. A característica do empacotamento cristalino é de interações do tipo C-H $\cdots$ O.

**PALAVRAS CHAVE:** Chalconas; Difração de raios X; Polimorfismo molecular.

## ABSTRACT

Chalcones constitute an important group of natural or synthetic products, commonly found in plants, that have received a great attention due to their relatively simple structure, and wide variety of pharmacological reported activities. This work presents some fundamental concepts of X-ray crystallography, the steps of crystallographic methodology and knowledge of molecular polymorphism. Crystallography is a scientific methodology that allows to know the structure of any crystalline chemical compound without any *a priori* information. Polymorphism may be defined as the ability of a compound to exist in multiple solid state structures that, with pharmaceuticals products, this phenomenon can impact on pharmacotechnical and pharmacokinetic features of drugs. This work also presents the structure elucidation of three organic compounds of chalcone reported here for the first time. The compound  $C_{19}H_{20}O_5$  has no planar conformation. The packing of the compound is formed by dimeric supramolecular arrangement coordinated by two intermolecular C-H $\cdots$ O hydrogen bonds. The compound  $C_{18}H_{18}O_4$  was crystallized as yellow prismatic crystal. The structure analysis revealed two molecules of  $C_{18}H_{18}O_4$  in the asymmetric unit plus two molecules of solvent linked by a hydrogen bonding in one unit cell. The crystal packing is stabilized by coordinated action of ten hydrogen bonds. The compound  $C_{18}H_{18}O_3$  crystallized as yellow prismatic crystal, but adopts the packing order of infinity chains. The structure has a C-H $\cdots$ O intra-molecular interaction. The crystal packing features C-H $\cdots$ O interactions.

**KEYWORDS:** Chalcones; X-ray crystallography; Molecular Polymorphism.

## ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA.....	5
2.1 Simetria e Cristal .....	5
2.1.1 Grupos pontuais e os 230 grupos espaciais.....	8
2.2 Difração de Raios X por Monocristais .....	10
2.2.1 História da Difração dos Raios X .....	10
2.2.2 Lei de Bragg.....	11
2.3 Fator de Estrutura e Densidade Eletrônica.....	17
2.4 O Problema da Fase e Métodos Diretos.....	18
2.5 Metodologia Cristalográfica.....	20
2.5.1 Cristalização, Coleta e Redução dos dados .....	20
2.5.2 Solução, Refinamento e Validação.....	22
2.6 Polimorfismo Molecular .....	25
3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS CHALCONAS METOXILADAS .....	31
3.1 Formação de Monocristais e o Método de Lenta Evaporação.....	31
3.2 Estrutura Cristalina da Chalcona $C_{19}H_{20}O_5$ .....	34
3.3 Estrutura Cristalina da Chalcona $C_{18}H_{18}O_4$ .....	42
3.4 Estrutura Cristalina da Chalcona $C_{18}H_{18}O_3$ .....	51
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....	57
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
ANEXO I ARTIGO PUBLICADO.....	64

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural das chalconas. ....	1
Figura 2. Fórmula estrutural de algumas chalconas metoxiladas ativas. ....	3
Figura 3. Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização. ....	6
Figura 4. Representação geométrica das quatorze redes de Bravais ....	8
Figura 5. Fotografia do padrão de difração ....	11
Figura 6. Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente para a difração de raios X ....	13
Figura 7. Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. <i>O</i> e <i>M</i> ilustram centros espalhadores que emitem radiação. ....	14
Figura 8. Representação esquemática do espalhamento da onda incidente para um ângulo particular $2\theta$ . ....	15
Figura 9. Ilustração do difratômetro KappaCCD, goniômetro com geometria kappa e detector de área CCD ....	21
Figura 10. Representação esquemática do método de evaporação lenta de crescimento do monocristal ....	32
Figura 11. Ilustração do método de cristalização usado na obtenção de monocristais de chalconas metoxiladas. ....	33
Figura 12. Fórmula estrutural do composto $C_{19}H_{20}O_5$ . ....	34
Figura 13. Representação ORTEP do composto $C_{19}H_{20}O_5$ mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade ....	36
Figura 14. Dímero formado pelas interações do tipo $C9-H9 \cdots O2$ ....	38
Figura 15. Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos $C16-H16A \cdots O2$ ....	39
Figura 16. Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos $C18-H18C \cdots O1$ . ....	39
Figura 17. Ligações de hidrogênio não clássicas para o composto $C_{19}H_{20}O_5$ . ....	40
Figura 18. Interações de hidrogênio não clássicas para o composto $C_{19}H_{20}O_5$ ....	40
Figura 19. Empacotamento molecular mostrando as interações de hidrogênio. ....	41
Figura 20. Sobreposição das estruturas de chalcona (1) (preto) e (2) (ciano) mostrando os átomos de hidrogênios em marrom. ....	41
Figura 21. Fórmula estrutural do composto $C_{18}H_{18}O_4$ . ....	42

Figura 22. Representação ORTEP da chalcona $C_{18}H_{18}O_4$ mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade .....	44
Figura 23. Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos $O5'-H5' \cdots O1$ e $O3-H3 \cdots O5$ para a conformação $\alpha$ , definido pela chalcona <i>prime</i> .....	47
Figura 24. Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos $O5'-H5' \cdots O1$ e $O3-H3 \cdots O5$ para a conformação $\beta$ .....	48
Figura 25. Ligações de hidrogênio clássicas $O3-H3 \cdots O5$ , $O5'-H5' \cdots O1$ , $O3'-H3' \cdots O5'$ e $O5-H5 \cdots O1'$ para o composto $C_{19}H_{20}O_5$ . .....	49
Figura 26. Empacotamento molecular mostrando as interações de hidrogênio.....	49
Figura 27. Ligações de hidrogênio para a molécula $\alpha$ em (A) e para a molécula $\beta$ em (B) da chalcona $C_{19}H_{20}O_5$ . .....	50
Figura 28. Sobreposição das chalconas mostrando os átomos de hidrogênios em violeta ....	51
Figura 29. Fórmula estrutural do composto $C_{18}H_{18}O_3$ .....	52
Figura 30. Representação ORTEP do composto $C_{18}H_{18}O_3$ mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade.....	54
Figura 31. Ligações de hidrogênio não clássicas para o composto $C_{18}H_{18}O_3$ .....	55
Figura 32. Uma vista do empacotamento molecular mostrando as interações de hidrogênio.....	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais e restrições dos parâmetros de cela unitária. ....	6
Tabela 2. Dados cristalográficos e experimentais para o composto $C_{19}H_{20}O_5$ .....	35
Tabela 3. Distâncias interatômicas para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{19}H_{20}O_5$ . ....	36
Tabela 4. Ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{19}H_{20}O_5$ . ...	37
Tabela 5. Geometria das ligações de hidrogênio ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) .....	38
Tabela 6. Dados cristalográficos e experimentais para o composto $C_{18}H_{18}O_4$ .....	43
Tabela 7. Distâncias interatômicas para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{18}O_4$ . ....	45
Tabela 8. Principais ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{18}O_4$ . ....	46
Tabela 9. Geometria das ligações de hidrogênio ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) .....	47
Tabela 10. Dados cristalográficos e experimentais para o composto $C_{18}H_{18}O_3$ .....	53
Tabela 11. Ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{18}O_3$ . ....	54
Tabela 12. Geometria das ligações de hidrogênio ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ) .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS

CAPES	<i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior</i>
CCD	<i>Charge Coupled Device</i>
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DRXM	<i>Difração de Raios X de Monocristais</i>
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
IFSC	<i>Instituto de Física de São Carlos</i>
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PPGCM	<i>Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares</i>
PROCAD	<i>Programa Nacional de Cooperação Acadêmica</i>
QTEA	<i>Química Teórica e Estrutural de Anápolis</i>
SIDA	<i>Síndrome da Imunodeficiência Adquirida</i>
UEG	<i>Universidade Estadual de Goiás</i>
UNUCET	<i>Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas</i>
USP	<i>Universidade de São Paulo</i>

# 1 INTRODUÇÃO

Para entender um pouco mais sobre as doenças e os efeitos dos medicamentos, o conhecimento estrutural dos fármacos se torna extremamente importante, porque no mundo das moléculas bioativas, função e estrutura estão inter-relacionadas. Em Medicina e Farmacologia, a ação da maioria dos fármacos envolve interações fármaco-receptor, e a maneira como isto acontece é determinada pela estrutura de ambos os componentes. Entretanto, poucas são as metodologias rotineiramente disponíveis quando se faz necessário saber a distribuição espacial relativa dos átomos constituintes de uma dada molécula.

A cristalografia de raios X é uma metodologia de determinação da estrutura molecular baseada no fenômeno da difração que ocorre devido à interação da radiação eletromagnética com a matéria cristalina, não necessitando conhecimento algum a respeito do composto *a priori* (DRENTH, 1994). Essa metodologia permite o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos da estrutura molecular para compostos no estado cristalino. Nesse sentido, o trabalho de caracterização estrutural da amostra cristalina é a construção da densidade eletrônica dos átomos a partir das amplitudes e fases dos fatores de estrutura. Precisamente conhecidas as posições dos átomos, são calculadas as distâncias interatômicas, os ângulos de ligação, os ângulos conformacionais e são determinadas as interações intermoleculares envolvidas no empacotamento molecular (DESCHAMPS, 2010).

As chalconas são compostos orgânicos e são precursoras dos flavonóides na via biossintética destes compostos no vegetal (PÉREZ *et al.*, 2005), sendo definidas como cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas em que a carbonila e o fragmento olefínico estão ligados a grupamentos aromáticos, comumente designados como anel A, proveniente da cetona, e anel B, proveniente do aldeído, conforme mostrado na Figura 1 (DHAR, 1981).

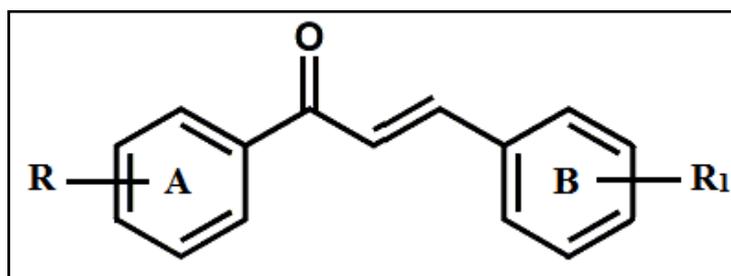
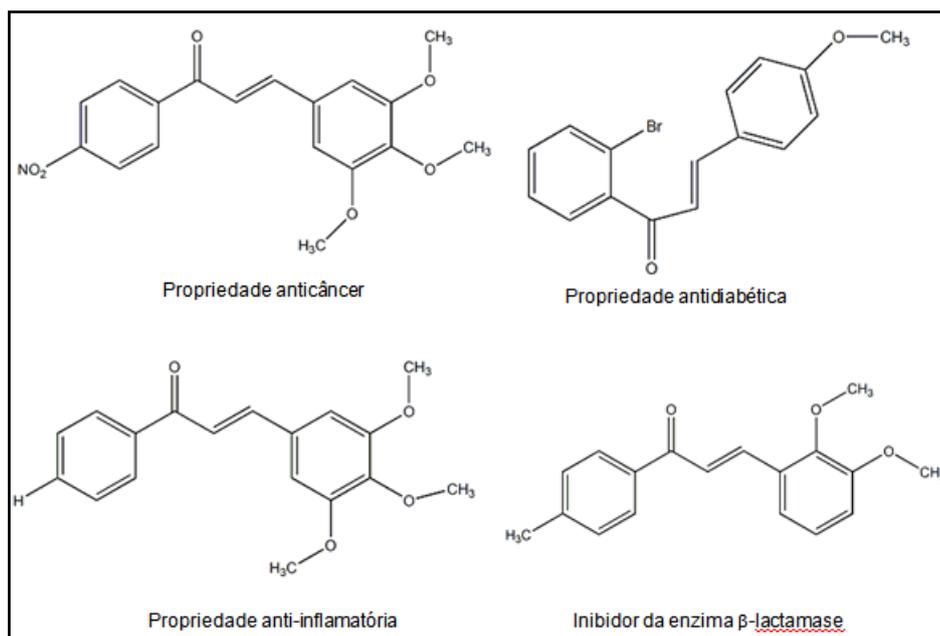


Figura 1. Fórmula estrutural básica das chalconas.

As chalconas apresentam pigmentação de amarela a vermelha (ANDERSEN & MARKHAM, 2006). Esses compostos podem ser extraídos de plantas ou obtidos por meios sintéticos e, quando naturais, são encontrados em diferentes órgãos vegetais, sobretudo nas flores. Em certos membros das famílias *Asteraceae*, *Oxalidaceae*, *Scrophulariaceae*, *Gesneriaceae*, *Acanthaceae* e *Liliaceae*, as chalconas dão uma contribuição significativa à pigmentação da corola (SIMÕES *et al.*, 2007).

A síntese das chalconas pode ser feita seguindo diferentes tipos de reação, porém, o método mais utilizado é a condensação de Claisen-Schmidt entre aldeídos e cetonas aromáticas, em presença de catalisadores básicos ou ácidos com diferentes padrões de substituição (SOLOMON & FRYHLE, 2008). Este tipo de reação normalmente ocorre à temperatura de 50°C, utilizando-se hidróxidos alcalinos como catalisadores (CLIMENT *et al.*, 1995). As chalconas apresentam arranjo planar devido aos anéis aromáticos presentes em sua estrutura, o que propicia à molécula uma estabilidade química e favorece a atividade farmacológica. Vários tipos de chalconas possuem propriedades diurética, anti-inflamatória, bacteriostática, antimalarial, antifúngica, antimutagênica, inibitória da enzima  $\beta$ -lactamase, potencial agente antidiabético, entre outras (DIMMOCK *et al.*, 1999; PATIL *et al.*, 2007; SREEDHAR *et al.*, 2010; HSIEH *et al.*, 2012; ARANGO, 2011; BANDGAR *et al.*, 2009), conforme mostrado na Figura 2.



**Figura 2.** Fórmula estrutural de algumas chalconas metoxiladas ativas.

Os compostos da Figura 2 apresentam chalconas metoxiladas com potenciais propriedades biológicas. Dentre as chalconas naturais e seus análogos sintéticos, muitos compostos mostram citotoxicidade em cultura de células tumorais. Estudos de estrutura e atividade mostram que a citotoxicidade de análogos de chalconas é influenciada pela configuração da molécula (ROZMER *et al.*, 2006; CUTHBERTSON *et al.*, 2005). Muitos flavonóides apresentam atividade alelopática, ou seja, influenciam o crescimento e o desenvolvimento de sistemas biológicos. As chalconas, portanto, servem de base para estudos de derivações de sua molécula, ao avaliar sua atividade herbicida, como reportado por Bitencourt (2007). É possível aumentar a atividade alelopática de uma dada molécula via alterações dos seus precursores (BITENCOURT *et al.*, 2007), e isto demonstra a importância da estrutura química da molécula frente à sua atividade biológica.

Polimorfismo molecular é a habilidade de um composto existir sob várias formas no estado sólido (BERSTEIN, 2002). O polimorfismo apresenta formas que diferem em suas dimensões de cela unitária, arranjo atômico e interações intermoleculares, originando, portanto, diferentes estruturas tridimensionais. Diferentes polimorfos de um dado composto têm diferentes propriedades físico-químicas: ponto de fusão, ponto de ebulição, condutividade, volume, densidade,

cor, morfologia, higroscopicidade, solubilidade, dissolução e estabilidade química (BRANDÃO, 2006; MATTEI *et al.*, 2011).

Conhecendo os fundamentos da cristalografia e todas as etapas da metodologia cristalográfica, desde a obtenção do monocristal, a coleta de dados, a solução e o refinamento da estrutura, até as etapas de validação e depósito no banco de dados apropriados, foram caracterizadas, através da difração de raios X, três chalconas inéditas, ou seja, que não se encontram no banco de dados cristalográfico *Cambridge Structural Database* (CSD). Analisar a estrutura de um cristal pela difração de raios X permite detalhes do conteúdo cristalino a nível atômico (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010), de interesse primário para a maioria dos químicos, físicos, físico-químicos e bioquímicos, o qual permite entender as propriedades químicas da molécula. Nessa perspectiva, fornecemos dados da característica estrutural do composto molecular de chalcona, extremamente útil para o entendimento das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas do mesmo. Para este fim, há uma variedade de técnicas químicas e físicas, estas últimas associadas, principalmente, aos métodos espectroscópicos e espectrométricos, uma tarefa que recebe contribuições de caráter multidisciplinar (PALENIK *et al.*, 2003; DESIRAJU, 2008).

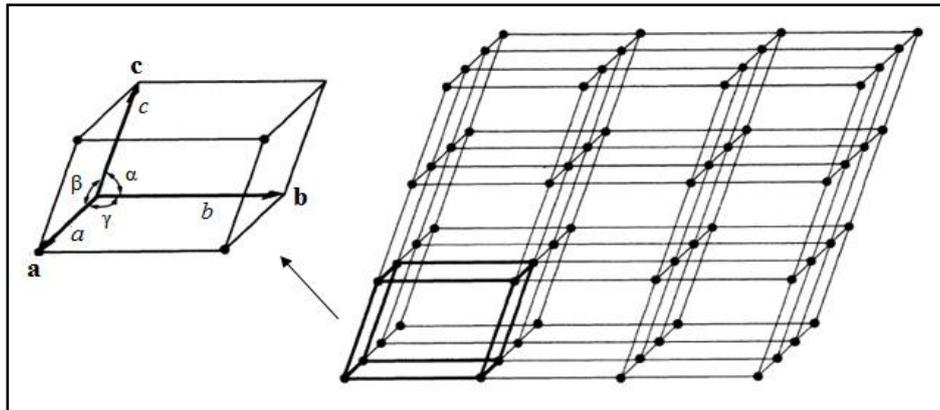
Este trabalho apresenta como objetivo principal a elucidação estrutural de três compostos orgânicos, de chalconas metoxiladas com polimorfismo molecular, por meio da cristalografia de raios X, reportados pela primeira vez aqui. Apresenta como objetivos específicos alguns dos conceitos fundamentais da cristalografia de raios X, as etapas envolvidas no trabalho cristalográfico e o conhecimento de polimorfismo molecular. Para tanto, constitui-se de quatro capítulos dispostos da seguinte maneira: a introdução apresenta e discute aplicações de chalconas metoxiladas; o Capítulo II aborda as considerações sobre a estrutura cristalográfica e o polimorfismo molecular; o capítulo III apresenta a caracterização estrutural das chalconas metoxiladas com suas respectivas discussões; e o capítulo IV apresenta as considerações finais e as perspectivas futuras deste trabalho.

## 2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA

### 2.1 Simetria e Cristal

Para obter a difração de raios X, o cristal deve possuir algum tipo de simetria translacional que resultará em um padrão de difração. Na cristalografia esse conceito tem fundamental importância, pois possibilita caracterizar uma amostra monocristalina a partir de uma unidade fundamental através das operações de simetria, operações estas que deixam um sistema invariante. A translação é uma operação de simetria presente no cristal que apresenta um padrão de repetição quando observada desde um ponto inicial (STARIOLO, 2009). As operações de simetria são aplicadas no estudo das moléculas a partir do uso dos elementos de simetria (CLEGG, 2009). Elemento de simetria é uma entidade geométrica que diz respeito à simetria em que a operação é realizada, e é caracterizado por um ponto, um eixo, um plano e um vetor, podendo ser caracterizado por rotação, rotoinversão, inversão, reflexão ou translação. Uma inversão em relação a um ponto, rotação em torno de um eixo e reflexões através de um plano são alguns exemplos de simetria e podem ser combinadas gerando as operações de simetria compostas do tipo roto-reflexão e rotoinversão. Para o entendimento da periodicidade e da natureza ordenada dos cristais, é necessária a compreensão de operações pelas quais a repetição de uma base molecular pode reproduzir o cristal, operações essas que caracterizam a simetria.

Cristal é um sólido constituído de um grande número de moléculas idênticas arranjadas em um padrão regular e periódico em todas as direções, com alto grau de ordenamento devido à simetria translacional presente (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). O cristal pode ser definido descrevendo-se a cela unitária com o tipo de repetição translacional que é definido pela rede a que pertence. Existem os sólidos amorfos que, como o vidro, não possuem arranjo interno regular dos átomos.



**Figura 3.** Representação esquemática de uma rede cristalina e da célula unitária com seus parâmetros de caracterização.

Cela unitária é o elemento de volume que pode ser definido como um paralelepípedo que se repete por translação (CLEGG, 2009), conforme representado na Figura 3. Ao descrevermos uma cela unitária, utilizamos seis parâmetros: três axiais e três angulares, respectivamente  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Esses parâmetros caracterizam a cela unitária (CULLITY, 2001).

Os cristais podem ser classificados em sete sistemas cristalinos levando-se em conta os parâmetros da cela unitária como mostrado na Tabela 1. Os sistemas cristalinos são oriundos dos eixos de rotação de ordem 1 para o sistema triclínico, de ordem 2 para o sistema monoclinico, de ordem 3 para o sistema ortorrômbico, de ordem 4 para o sistema tetragonal e de ordem 6 para o sistema hexagonal (CLEGG, 2009).

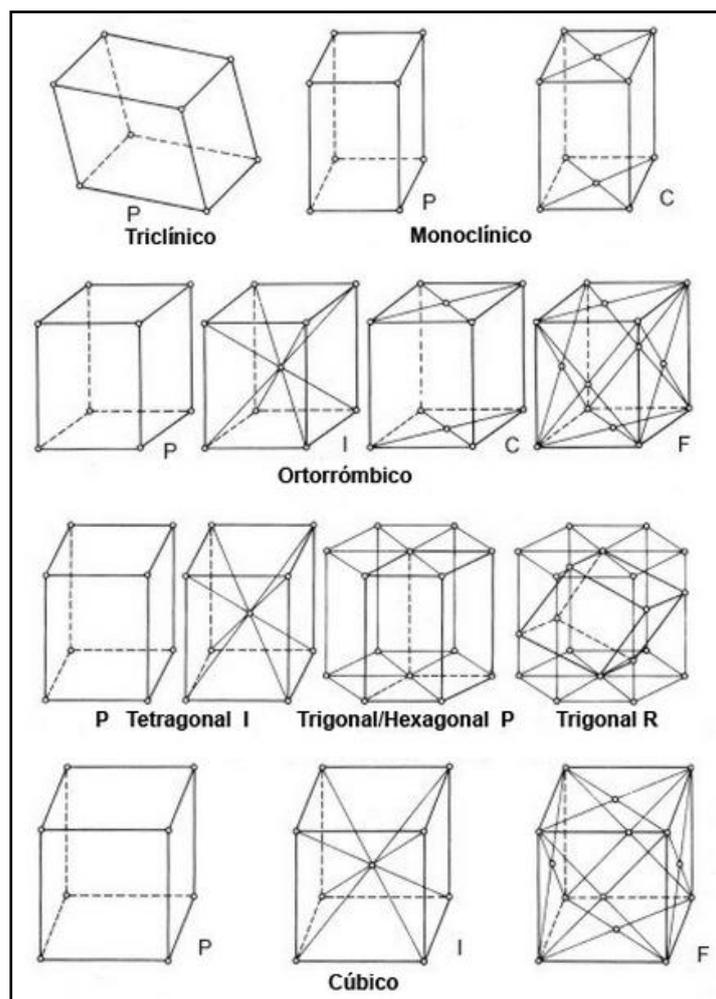
**Tabela 1.** Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais e restrições dos parâmetros de cela unitária

Sistema cristalino	Número de Parâmetros Independentes	Parâmetros	Simetria da rede
Triclínico	6	$a \neq b \neq c ; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	$\bar{1}$
Monoclinico	4	$a \neq b \neq c ; \alpha = \gamma ; \beta > 90^\circ$	2/m
Ortorrômbico	3	$a \neq b \neq c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	mmm
Tetragonal	2	$a = b \neq c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	4/mmm
Trigonal			
Romboédrico	2	$a = b = c ; \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	$\bar{3}m$
Hexagonal lattice	2	$a = b \neq c ; \alpha = \beta = 90^\circ ; \gamma = 120^\circ$	6/mmm
Hexagonal	2	$a = b \neq c ; \alpha = \beta = 90^\circ ; \gamma \neq 120^\circ$	6/mmm
Cúbico	1	$a = b = c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	m3m

Um dado sistema cristalino não é regido pelos seus parâmetros, mas pela operação de simetria existente no mesmo, definida pelo grupo pontual. Por convenção, a cela unitária de mais alta simetria é a escolhida para representar a simetria do cristal.

Um modelo de representação do sólido cristalino constituído por um conjunto de pontos idênticos em um arranjo infinito e regular nas três dimensões, conforme representado na Figura 3, portanto, uma matriz de pontos, permite desenhar diversas linhas de grade, onde os pontos tenham o mesmo tamanho e as mesmas distâncias. A este conjunto de pontos idênticos, com um ponto presente em cada cela unitária construtiva, denomina-se de rede cristalina. A rede mostra a repetição natural da estrutura, mas não mostra o conteúdo da cela unitária. Em função das possíveis localizações das partículas na cela unitária, e de seu padrão de vizinhança, foram estabelecidas quatorze estruturas cristalinas básicas, denominadas redes de Bravais em homenagem a Augusto Bravais, seu criador (STOUT & JENSEN, 1989). Todos os materiais cristalinos até agora identificados pertencem a um dos quatorze arranjos tridimensionais correspondentes às estruturas cristalinas básicas de Bravais (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). A rede de Bravais é uma rede tridimensional de pontos, gerada pelos vértices das células unitárias com mesma vizinhança para todas as direções, através da topologia, ou seja, da localização dos pontos reticulares na cela unitária, e pelo padrão de vizinhança obtido da rede (STOUT & JENSEN, 1989).

Segundo a disposição espacial dos pontos na rede, tem-se a seguinte caracterização: rede Primitiva, *P*, onde todos os pontos estão localizados nos vértices do paralelepípedo que constitui a cela unitária; rede de face centrada em *A*, *B* ou *C*, apresentando pontos nas faces além daqueles localizados nos vértices; rede de corpo centrado, *I*, além dos pontos que determinam os vértices, um ponto reticular no centro da cela; e rede com todas as faces centradas, *F*, conforme representado na Figura 4 (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; CULLITY, 2001). Essa classificação compreende as sete redes primitivas e as sete redes não-primitivas.



**Figura 4.** Representação geométrica das quatorze redes de Bravais.

As sete redes primitivas são representadas pela letra *P* com exceção da rede romboédrica do sistema cristalino trigonal romboédrico que leva a letra *R*. As sete redes primitivas são:  $P\bar{1}$ ,  $P2/m$ ,  $Pmmm$ ,  $P4/mmm$ ,  $R\bar{3}m$ ,  $P/6mmm$  e  $Pm\bar{3}m$  (STOUT & JENSEN, 1989). As demais redes são ditas não-primitivas e são as demais representações. Todos os materiais cristalizam-se de forma a pertencer a um desses quatorze arranjos tridimensionais (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

### 2.1.1 Grupos pontuais e os 230 grupos espaciais

Existem dois tipos de simetria: a simetria translacional e a simetria pontual. A primeira refere-se ao fato de existir no cristal uma unidade que se repete no espaço, enquanto a segunda restringe-se ao caso pontual da unidade molecular (CLEGG, 2009; STOUT & JENSEN, 1989). A simetria pontual descreve a repetição periódica em torno de um ponto. Um grupo pontual é um conjunto de

elementos de simetria no qual um ou mais pontos permanecem fixos sob todas as operações de simetria, é a combinação de todas as possíveis operações de simetria próprias e impróprias para uma dada molécula (CLEGG, 2009). A coleção total de todas as operações de simetria para uma molécula, excluindo translação, constitui os grupos pontuais.

Estes elementos de simetria podem ser classificados em rotações próprias ou impróprias. As operações próprias consistem em rotações de ordem  $n$  dada por frações  $360^\circ/n$  da estrutura sobre um eixo, onde  $n = 1,2,3,4$  e  $6$ . Essas operações não alteram a quiralidade de moléculas (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Em contraste, as operações impróprias são aquelas que promovem a mudança da conectividade da estrutura e consistem em centro de inversão, o qual é simbolizado por uma barra acima do número de rotação, dado por  $\bar{n}$ , e espelhos, representado pela letra  $m$ , critérios que são base para a classificação de grupos de simetria centrossimétricas. Os elementos de simetria impróprios são chamados de eixos de inversão e estes combinam-se por duas diferentes operações simetria, uma rotação conjugada com uma inversão através do centro do objeto (STOUT & JENSEN, 1989).

Os grupos espaciais descrevem o arranjo interno do cristal, descrevendo uma repetição periódica em intervalos regulares da rede cristalina. Esse conjunto de 230 maneiras diferentes de organização interna de um cristal preenche todo o espaço periodicamente ordenado (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010; CLEGG, 2009). Esses arranjos de simetria são combinações de operações de simetria translacionais com os grupos pontuais de uma cela unitária, levando em consideração os deslizamentos que podem ser as rotações helicoidais ou as reflexões deslizantes (LAKE, 2004). O primeiro refere-se a operações que aliam rotação com uma translação, de quantidade igual a um múltiplo de  $m/n$  de repetição da rede ao longo da direção do eixo de rotação. Os eixos helicoidais são denominados por um inteiro  $n$  e um subscrito  $m$  que são as ordens dos eixos sendo um inteiro menor do que  $n$ . Os deslizamentos conferem operações, compostas por reflexão e translação, permitidas para as direções paralelas aos eixos cristalográficos ou a quaisquer diagonais (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). O símbolo usado para descrever a rotação helicoidal é  $X_n$ , onde  $X$  é a ordem do eixo de rotação, e  $n$  é o número de celas unitárias necessárias para completar a rotação de acordo com a regra da mão direita. Um eixo parafuso  $2_1$

exemplifica isso, ele envolve  $\frac{1}{2}$  translação ao longo de seu comprimento. Os deslizamentos são operações de simetria compostas pelas operações de reflexão e translação podendo ocorrer paralelamente aos eixos de cela  $a$ ,  $b$  e  $c$ , ou paralelos às diagonais  $n$  (STOUT & JENSEN, 1989).

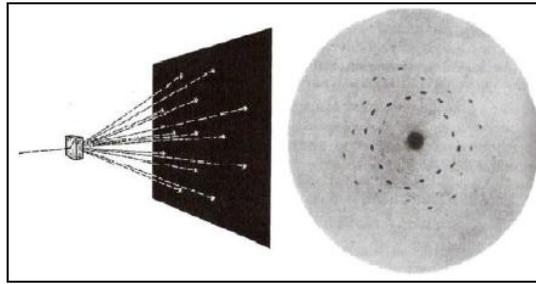
A combinação dos elementos de simetria translacionais com os 32 grupos pontuais cristalográficos nos fornecem todas as diferentes maneiras possíveis de se empacotar a matéria. Os 230 grupos espaciais estão catalogados na *International Tables for Crystallography* (ITC) e descrevem as maneiras únicas de objetos idênticos se organizarem em uma rede infinita.

## **2.2 Difração de Raios X por Monocristais**

### **2.2.1 História da Difração dos Raios X**

Wilhelm Conrad Röntgen denominou os raios X através de seu experimento em 1885, sendo esse um raio colimado e de alta energia (STOUT & JENSEN, 1989). Por isso, os raios X apresentam uma característica de uma radiação muito penetrante. São emissões eletromagnéticas com comprimento de onda entre os raios gama e ultravioleta, correspondente a  $0,1\text{\AA}$  a  $100\text{\AA}$ , respectivamente (CRAVEN, 2004).

No final de janeiro de 1912, Peter Paul Ewald, juntamente com Max Von Laue, discutiram aspectos teóricos da difração de radiação eletromagnética por ressonadores arranjados tridimensionalmente de uma maneira periódica e (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010) observar a propagação da luz através de um cristal, constituído de pequenos osciladores periodicamente espaçados em três dimensões, distanciados a  $10^{-8}$  cm, Laue suspeitou que um cristal serviria como uma grade ideal para difração de raios X. Laue convenceu Walther Friedrich e Paul Knipping a fazerem um experimento. Eles incidiram um feixe de raios X em um cristal de sulfato de cobre e registraram a figura de difração em uma chapa fotográfica conforme representa a Figura 5.



**Figura 5.** Fotografia do padrão de difração.

O artigo descrevendo a experiência foi publicado em junho de 1912, evidenciando tanto a natureza ondulatória dos raios X, quanto a periodicidade tridimensional da estrutura cristalina (BUERGER, 1954). Ambos tiveram sucesso ao obter o primeiro diagrama de difração do cristal de sulfato de cobre, na primavera de 1912. Laue enfim, aplicou seus conhecimentos da teoria de difração da luz por grades de uma e de duas dimensões e ao problema de difração por um cristal, que possui uma grade tridimensional. Em 1914 ganhou o prêmio Nobel por sua teoria de difração (LAUE, 1915).

Durante o verão de 1912, William Henry Bragg e William Lawrence Bragg fizeram uma análise do trabalho de Laue sobre difração de raios X com o uso de esfarelita,  $ZnS$ . Tentaram assim explicar os pontos de difração observados como sendo produzidos por raios X corpusculares, que passam através de túneis formados por linhas no cristal. Mais tarde, W. L. Bragg convenceu-se da autenticidade do postulado de Laue quanto à natureza dos raios X (LAUE, 1915 apud BRAGG, 1922, p. 371). O sucesso do experimento fez com que W. H. Bragg construísse um espectrômetro de raios X, o qual permite uma medida quantitativa das intensidades de raios X. Os Bragg foram laureados com o prêmio Nobel de Física, em 1915. Essa técnica de difração de raios X possibilitou a determinação de distâncias interatômicas, ângulos de ligação e vários outros aspectos estruturais que tiveram importantes consequências no entendimento das ligações químicas.

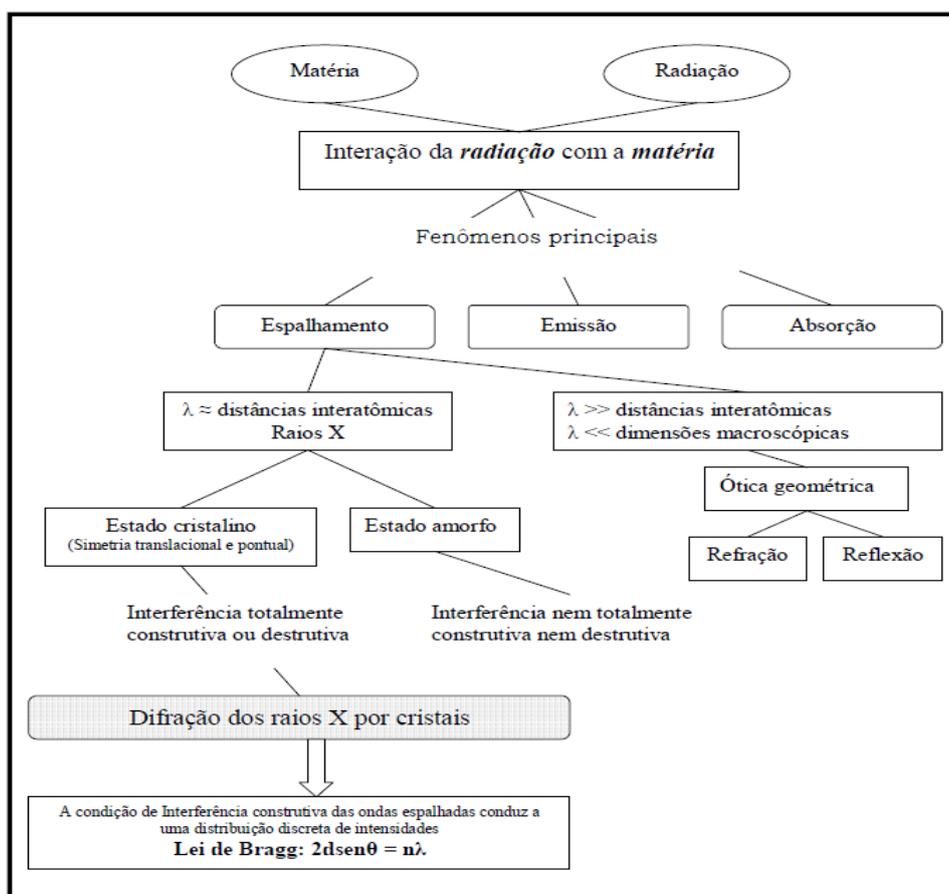
### **2.2.2 Lei de Bragg**

A estrutura molecular possui um comprimento de onda de  $10^{-8}$  a  $10^{-10}$  metros (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Portanto, é necessário usar uma radiação de comprimento de onda comparável. A radiação é espalhada pelos átomos e uma imagem pode ser formada pelo espalhamento da matéria. Podem

ser distinguidos três fenômenos de interação entre radiação e matéria: absorção, emissão e espalhamento. A absorção está associada a transições de estados eletrônicos para níveis de mais alta energia, podendo ocasionar, em alguns casos, até a ionização do átomo, enquanto que a emissão é a radiação resultante do retorno destes estados excitados para níveis de menor energia. O espalhamento é a radiação emitida pelas cargas aceleradas sob ação de um campo elétrico da onda incidente, que juntamente com o fenômeno da interferência caracterizam a difração (NAPOLITANO *et al.*, 2007). Uma vez que a absorção, a emissão e o espalhamento do feixe incidente são específicos para cada composto, é possível identificá-los.

Os raios X são radiações monocromáticas de natureza eletromagnética com comprimento de onda da ordem de uma ligação interatômica. Como a amostra orgânica possui vários espaços vazios, mais de 98% do feixe de raios X passa diretamente pela amostra. No fenômeno da difração ocorre a interação entre a radiação, que são os raios X que transportam energia, incidindo em uma matéria que possui carga, caracterizada pela amostra cristalina. Quando os raios X colidem com o átomo, os elétrons oscilam em torno de seu núcleo, como resultado da perturbação pelo campo elétrico dos raios X, e ao vibrarem emitem radiação. Se considerarmos dois átomos que possuem carga, veremos que as radiações emitidas por suas cargas irão formar ondas que se superpõem, gerando então uma interferência entre os átomos. Na difração de raios X, quando o arranjo atômico é ordenado periodicamente como, por exemplo, no cristal, a interferência obedece a regularidades que podem ser destrutivas ou construtivas em todas as direções, sendo as interferências construtivas o objeto de estudo na cristalografia (CRAVEN, 2004).

A condição de interferência construtiva em amostras cristalinas foi caracterizada por W. L. Bragg que propôs a lei de Bragg. Um organograma dos principais fenômenos e conceitos envolvidos na difração de raios X a partir da interação entre radiação e matéria é ilustrado na Figura 6 (NAPOLITANO *et al.*, 2007).

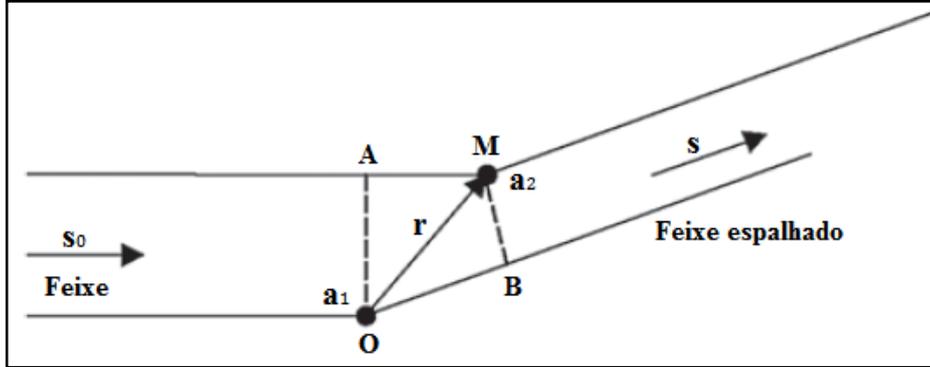


**Figura 6.** Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente para a difração de raios X.

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

Para analisar o espalhamento de raios X por elétrons considera-se a geometria de um experimento típico de espalhamento, conforme mostrado na Figura 7. Esta figura mostra um átomo  $a_2$  posicionado em  $M$ , que está a uma distância  $r$  do átomo  $a_1$ , posicionado na origem  $O$ . O vetor unitário,  $\vec{s}_0$ , descreve a

direção da radiação incidente, enquanto que o outro vetor unitário,  $\vec{s}$ , representa uma direção particular do feixe espalhado.



**Figura 7.** Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. O e M ilustram centros espalhadores que emitem radiação.

Para o vetor incidente na amostra, temos um vetor refletido com o mesmo ângulo de incidência. Existe uma diferença de caminho óptico  $\delta$  entre elas conforme a Eq. (1)

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

Para quantificar a diferença de fase para o fenômeno descrito na Figura 7, utiliza-se de uma expressão que correlaciona fase e a diferença de caminho óptico das ondas espalhadas, conforme a Eq. (2)

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta. \quad \text{Eq. (2)}$$

As ondas incidentes e espalhadas podem ser definidas pelos vetores unitários  $\vec{s}$ ,  $\vec{s}_0$  respectivamente, tal que:

$$\delta = \mathbf{r} \cdot (\mathbf{s} - \mathbf{s}_0). \quad \text{Eq. (3)}$$

Substituindo o  $\delta$  da Eq. (3) na Eq. (2) temos:

$$\phi = 2\pi \mathbf{r} \cdot \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda}. \quad \text{Eq. (4)}$$

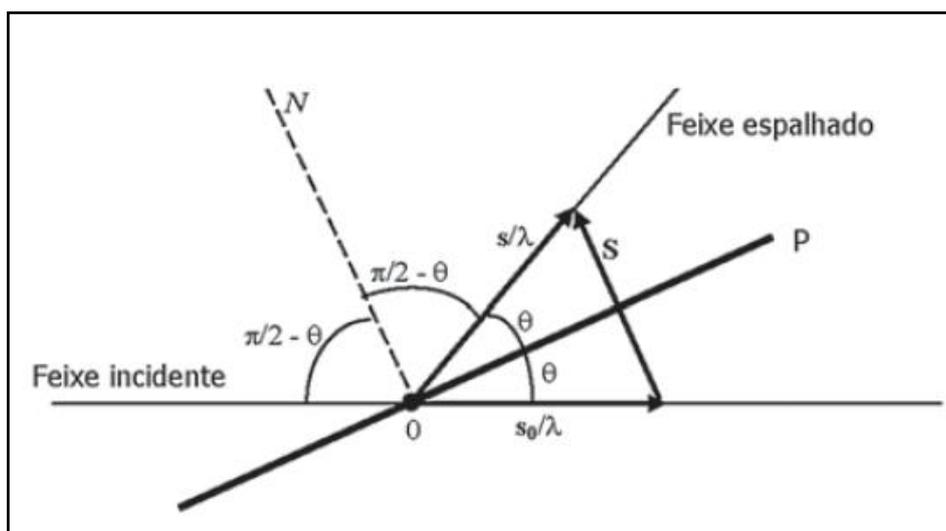
Pela Eq. (4) observa-se que o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros  $\vec{s}$ ,  $\vec{s}_0$  e  $\lambda$ , mas unicamente da combinação deles, conforme a equação abaixo:

$$\mathbf{S} = \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda}. \quad \text{Eq. (5)}$$

A Eq. (5) resulta no vetor espalhamento atômico  $\vec{S}$ . Substituindo esse vetor  $\vec{S}$  na Eq. (4) obtemos a equação para a diferença de fase do fenômeno da difração, conforme mostra a Eq. (6)

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

Onde  $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$  precisa ser um inteiro ou zero para que esteja em fase. Na Eq. (6) percebemos que a fase depende da mudança de direção, dada pelo vetor  $\vec{S}$ , e da posição do espalhador,  $\vec{r}$ . Concluimos que a fase depende do espaço direto  $\vec{r}$ , e do espaço recíproco  $\vec{S}$ , ou seja, onde o átomo está e para onde o átomo espalha. Essa quantidade  $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$  corresponde ao produto escalar entre o vetor posição de cada átomo,  $\vec{r}$ , e o vetor do espaço recíproco,  $\vec{S}$ . Como o experimento ocorre em um plano  $hkl$ , a distância é dada pelo índice  $hkl$ .



**Figura 8.** Representação esquemática do espalhamento da onda incidente para um ângulo particular  $2\theta$ .

Como podemos ver na Figura 8,  $P$  representa o plano reticular,  $N$  é a normal a esse plano reticular, e a direção do vetor  $\vec{S}$  é perpendicular ao plano reticular que forma um ângulo  $\theta$  com os feixes incidente e espalhado.  $P$  bissecciona o ângulo formado entre  $\vec{s}$  e  $\vec{s}_0$ . Como o ângulo entre a direção de observação e o feixe incidente é  $2\theta$ , temos que o módulo do vetor  $|\vec{S}|$  é dado por:

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

Considerando os vetores  $\vec{s}$  e  $\vec{s}_0$  unitários obtemos a Eq. (8) definida como:

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

Essa é a equação que define a lei de Bragg no espaço recíproco. Assim, o vetor  $\vec{S}$  está descrito num espaço onde cada eixo do seu sistema de coordenadas tem dimensão do recíproco da distância, conforme mostra a Eq. (9) (DRENTH, 1994)

$$d_{hkl} = \frac{1}{|\mathbf{S}|}. \quad \text{Eq. (9)}$$

Substituindo a Eq. (9) pela expressão de  $|\vec{S}|$  na Eq. (8) obtemos a equação que define a lei de Bragg para a difração, conforme mostra a Eq. (10)

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

Nessa equação,  $d$  corresponde à distância interplanar,  $\theta$  ao ângulo de incidência,  $\lambda$  ao comprimento de onda do feixe incidente e  $n$  à ordem da difração. A lei de Bragg não é uma lei fenomenológica, pois a estrutura é real, ou seja, a densidade eletrônica é distribuída em toda a cela unitária, não somente no plano. Neste caso considera-se somente as reflexões de dois planos, portanto, os máximos de difração são pouco definidos e são observados com uma variação relativamente grande do valor de  $\theta$ .

### 2.3 Fator de Estrutura e Densidade Eletrônica

O átomo não é uma carga pontual, e sim uma distribuição espacial de carga, são elétrons organizados em diferentes níveis energéticos. O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  pode ser expresso pelo Fator de Estrutura  $F(\mathbf{S})$ . Quando  $\rho(\mathbf{r}_j)$  representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento nos fornece o fator de espalhamento atômico  $f_j$  (STOUT & JENSEN, 1989). Considerando um átomo esférico com o seu centro coincidente com a origem do sistema de coordenadas da cela unitária, tem-se que a onda total espalhada por um pequeno volume  $dV$  numa posição  $\mathbf{r}_j$  relativa à onda espalhada na origem, terá uma amplitude proporcional à  $\rho(\mathbf{r}_j).dV$  e uma fase igual a  $2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$ , ou seja, a amplitude da onda espalhada por um átomo será igual ao fator espalhamento atômico  $f_j$  (STOUT & JENSEN, 1989), conforme a Eq. (11)

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

O valor máximo de  $f_j$  é  $Z$ , que é o número atômico, e ocorre quando todos os elétrons espalham em fase na direção de incidência  $2\theta = 0$ , pois não há diferença de caminho óptico entre os diversos elétrons. Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária (STOUT & JENSEN, 1989). O fator de estrutura  $F(\mathbf{S})$ , será a soma vetorial das contribuições dos  $N$  átomos da cela unitária, conforme a Eq. (12)

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

Onde  $f_j$  é o fator de espalhamento atômico do  $j$ -ésimo átomo da cela unitária e todos os átomos contribuem para todas as direções, mas contribuem de maneira diferente para diferentes direções  $\mathbf{r}$  e  $\mathbf{S}$ . O fator de estrutura, portanto, é um número complexo que representa o espalhamento de raios X por todos os componentes da cela unitária, e oferece uma descrição matemática do padrão de difração (CLEGG, 2009). Esse padrão de difração de um cristal é a análise de Fourier da estrutura cristalina, ou seja, ele se decompõe em vários harmônicos de

senos e cossenos, correspondendo ao padrão das ondas espalhadas por um feixe de raios X incidente em uma amostra cristalina.

A função  $\rho(\mathbf{r})$ , que contém toda informação da estrutura cristalina, e o fator de estrutura  $F(\mathbf{S})$  estão relacionados entre si pelo procedimento matemático da transformada de Fourier. Para obter a distribuição eletrônica, é necessária a operação inversa dado um conjunto de fatores de estrutura. A série de Fourier é usada porque os cristais contém distribuição periódica da matéria espalhada, que é caracterizada pela série de senos e cossenos com coeficientes apropriados e com argumentos que são múltiplos sucessivos de  $x$  (STOUT & JENSEN, 1989). A distribuição de densidade eletrônica é obtida pela síntese de Fourier do padrão de difração, conforme a Eq. (13)

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

Onde  $V$  é o volume da cela unitária e  $F(\mathbf{S})$  é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo  $|F(\mathbf{S})|$  proporcional à intensidade da reflexão medida para a direção  $hkl$ . A quantidade  $\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$  corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco  $\vec{\mathbf{S}}$  e o vetor posição no espaço direto  $\vec{\mathbf{r}}_j$ . Nessa expressão o problema da fase fica evidente, uma vez que o conhecimento da função  $\rho(\mathbf{r})$  para cada posição  $\mathbf{r}$  da cela unitária depende do conhecimento das fases  $\varphi(\mathbf{S})$  que são perdidas no processo de medida (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

#### 2.4 O Problema da Fase e Métodos Diretos

Em geral, a solução do problema da fase em cristalografia de pequenas moléculas é obtida pelos Métodos Diretos (GIACOVAZZO *et al.*, 2011), uma metodologia que objetiva encontrar as fases do Fator de Estrutura  $F(\mathbf{S})$  através de relações matemáticas, diretamente a partir de um simples conjunto de intensidades medidas experimentalmente. Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes, mas, felizmente, no caso da difração de raios X, as amplitudes dos fatores de estrutura  $|F(\mathbf{S})|$  e as fases  $\varphi(\mathbf{S})$  estão relacionadas através do conhecimento da função densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  (CLEGG, 2009; STOUT & JENSEN, 1989) conforme a Eq. (13).

Desde que  $\rho(\mathbf{r})$  está relacionado com o fator de estrutura por uma transformada de Fourier, restrições na densidade eletrônica impõem restrições matemáticas correspondentes no fator de estrutura. Como a amplitude é conhecida, a maioria das restrições limita os valores das fases dos fatores de estrutura facilitando a determinação dos valores das fases. A fim de entender como é possível relacionar essas duas grandezas, uma importante propriedade física da função de densidade eletrônica é a atomicidade, ou seja, ela é composta por átomos discretos descrita por Sayre em 1953 (SAYRE, 1952).

Para fazermos uso da propriedade da atomicidade da função de densidade eletrônica, é necessário remover o efeito da forma do átomo do Fator de Estrutura  $F(\mathbf{S})$  e convertê-lo para fatores de estrutura normalizados  $E(\mathbf{S})$  (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Desta forma, considera-se que os átomos sejam pontuais, com peso igual ao seu número atômico, e sem vibração térmica. A necessidade do fator de estrutura normalizado vem do fato que no início da resolução de estruturas o interesse está nas posições atômicas e não no detalhe da forma de distribuição da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Além disso, a função densidade eletrônica é real, positiva e contínua,  $\rho(\mathbf{r}) \geq 0$ .

Uma restrição que opera em toda a densidade eletrônica é necessária e é conseguida através da combinação da atomicidade e da positividade da função de densidade eletrônica, onde a estrutura é assumida como constituída de átomos em uma distribuição randômica. Os métodos diretos baseiam-se nos métodos probabilísticos (KARLE & HAUPTMAN, 1950; GIACOVAZZO *et al.*, 2011) de distribuição para as fases e não apenas valores permitidos e não permitidos, baseando-se na correlação entre os triplets, conforme a Eq. (14)

$$\phi(\mathbf{h}) \approx \phi(\mathbf{k}) + \phi(\mathbf{h} - \mathbf{k}). \quad \text{Eq. (14)}$$

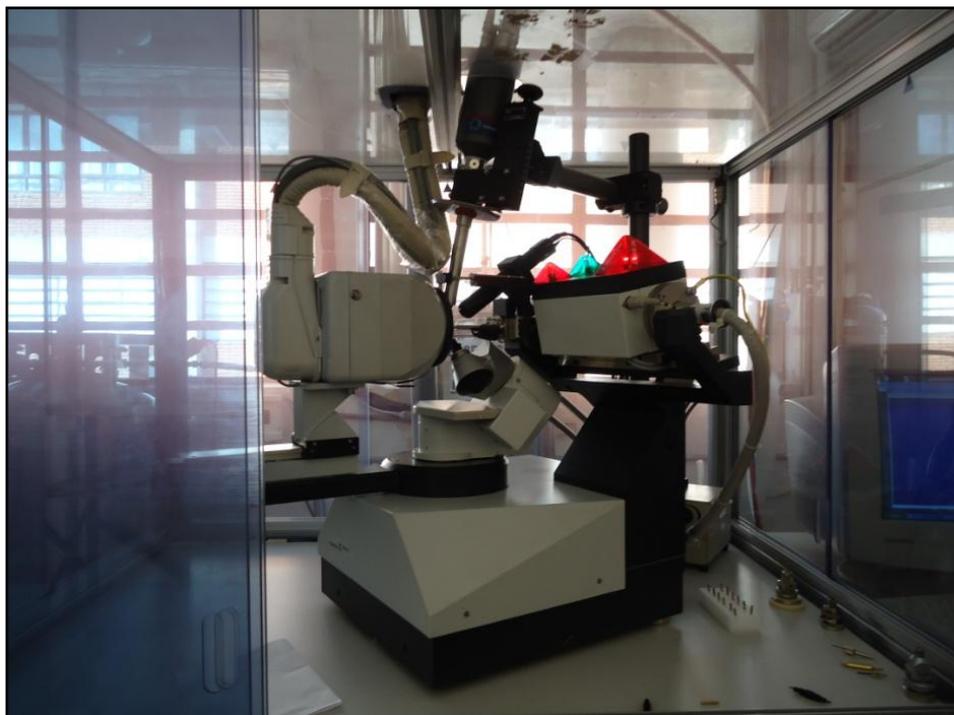
Na equação, símbolo  $\approx$  significa aproximadamente igual. O processo de atribuição de fases é um processo interativo e repetitivo até que as fases tenham valores estáveis convertidos. O melhor conjunto de fases será usado para cálculo dos mapas de densidade eletrônica (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010).

## **2.5 Metodologia Cristalográfica**

O conhecimento estrutural de pequenas moléculas, tanto sintéticas quanto isoladas de fontes naturais, representa uma preocupação de cientistas. Para esse fim, há uma variedade de técnicas químicas e físicas, estas últimas associadas, em especial, aos métodos espectroscópicos e espectrométricos. Entretanto, poucas são as ferramentas rotineiramente disponíveis quando se faz necessário saber a distribuição espacial relativa dos átomos. Para conhecer a posição espacial relativa dos átomos numa estrutura, precisamos, então, lançar mão de alguma alternativa que nos permita ver, mesmo que indiretamente, a correspondente imagem. Uma das metodologias mais frutíferas é aquela que faz uso da difração de raios X (CLEGG, 2009; DESCHAMPS, 2010; NAPOLITANO *et al.*, 2005). A difração é um fenômeno que sustenta o arcabouço teórico das técnicas difratométricas, como, por exemplo, a cristalografia de raios X. O método cristalográfico fornece o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos da estrutura molecular de compostos no estado cristalino.

### **2.5.1 Cristalização, Coleta e Redução dos dados**

Uma amostra cristalina do composto pode ser obtida por diversas técnicas. Os métodos de cristalização baseiam na lenta formação de uma solução saturada do sólido. As mais utilizadas são a simples evaporação e a difusão a vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades (CUNHA, 2008). O cristal do composto puro deverá ser montado em um capilar de vidro e colocado em um difratômetro de raios X, como o Bruker KappaCCD, conforme Figura 9. Em seguida, o cristal será irradiado com raios X, monocromático e colimado, sendo obtido um padrão de difração que consiste em um conjunto padrão de pontos discretos com as distâncias e intensidades definidas.



**Figura 9.** Ilustração do difratômetro KappaCCD, goniômetro com geometria kappa e detector de área CCD.

Um cristal de um composto padrão de 20 átomos fornece um número típico de 5000 reflexões, medidas uma a uma pelo difratômetro podendo ter um detector bidimensional tipo *Charge Coupled Device* (CCD) (MÜLLER *et al.*, 2006). Os dados obtidos do experimento consistem nas intensidades dos fatores estruturas de cada reflexão para uma determinada posição no espaço recíproco. O trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da cristalografia de raios X envolve as seguintes etapas: (1) coleta de dados, (2) processamento dos dados, (3) resolução da estrutura, (4) refinamento, (5) validação e análise do modelo cristalográfico e (6) depósito no banco de dados apropriado (SLUIS & SPEK, 1990).

A coleta de dados consiste no procedimento de medida das intensidades das ondas difratadas. Obtém-se um conjunto de imagens que, depois de integradas e processadas, levam a um conjunto de reflexões que fornecem tanto a direção  $hkl$  quanto a intensidade de cada feixe difratado. O processamento é a preparação desses dados para a etapa seguinte e ele fornece tanto a direção  $hkl$  quanto a intensidade de cada feixe difratado,  $I_{hkl}$ . A partir do padrão de distribuição das intensidades obtidas, será possível determinar os parâmetros de rede e a métrica que irão possibilitar a obtenção dos dados de simetria do cristal.

A redução dos dados baseia-se na obtenção dos módulos dos fatores de estrutura  $|F(\mathbf{S})|$ , a partir das intensidades observadas experimentalmente,  $I_{hkl}$ , corrigidas pelos diversos fatores que os afetam como polarização, absorção, extinção primária e secundária.

Os dados do presente trabalho foram coletados no Instituto de Física de São Carlos (IFSC), da Universidade de São Paulo (USP).

### 2.5.2 Solução, Refinamento e Validação

Com o conhecimento dos parâmetros de cela, do conteúdo aproximado da cela unitária e da simetria cristalina, são utilizados programas computacionais que aplicarão métodos estatísticos de análise possibilitando resolver a estrutura. A etapa de solução da estrutura está associada à obtenção da fase  $\varphi(\mathbf{S})$  de cada reflexão medida, de forma que seja possível a construção dos mapas de densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Ainda que não exista uma solução geral para o problema da fase, foram descobertas certas relações matemáticas entre fatores de estrutura a partir das quais certo conjunto de fases pode ser encontrado diretamente, obtido por meio dos Métodos Diretos (STOUT & JENSEN, 1989). Um programa computacional utilizado para a resolução da estrutura é o SHELXS 97 (SHELDRICK, 2008), do pacote de programas WingGX (FARRUGIA, 2012).

O que se obtém da resolução são os mapas de densidade eletrônica que são calculados utilizando o melhor conjunto de fases indicado pelas figuras de mérito. Esses mapas resultam da síntese de Fourier usando, como coeficientes da série, os fatores de estrutura normalizados  $E(\mathbf{S})$ , o qual normaliza a escala arbitrária das intensidades. Os máximos num mapa de  $E(\mathbf{S})$  devem corresponder às posições atômicas, mas, por causa dos erros sistemáticos nas fases, podem existir picos residuais onde não existem átomos, ou faltar picos onde deveria existir, devido à presença de algum átomo. Tendo em mãos os mapas de densidade eletrônica, tem-se o trabalho de determinação estrutural a partir de um trabalho interativo de interpretação desses mapas de densidade que revelarão as posições aproximadas de átomos adjacentes até que seja obtida uma estrutura preliminar.

O refinamento é o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observado  $|F(\mathbf{S})|_{obs}$  e calculado  $|F(\mathbf{S})|_{calc}$ , que

realiza pequenas modificações nos parâmetros atômicos determinados, portanto das fases  $\varphi(\mathbf{S})$  calculadas, para a estrutura aproximada. Uma vez obtida a estrutura molecular inicial, as posições atômicas deverão ser refinadas utilizando a técnica dos mínimos quadrados até obter a melhor convergência entre os dados de intensidade observados e os calculados, de acordo com o modelo da estrutura preliminar (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Os mínimos quadrados são princípios em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada por meio da função  $M$  (MÜLLER *et al.*, 2006) conforme a Eq. (15)

$$M = \sum_{\mathbf{S}} w_{\mathbf{S}} [|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{cal}^2]^2. \quad \text{Eq. (15)}$$

Onde  $w$  é o peso atribuído a cada reflexão, sendo que o melhor modelo é aquele que minimiza  $M$ .

O refinamento é um processo guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Um dos programas mais utilizados para o refinamento de pequenas moléculas é o SHELXL (SHELDRICK, 2008; MÜLLER *et al.*, 2006). Quando o modelo atômico está completo, os átomos podem ser descritos como elipsóides e as posições de átomos de hidrogênio podem ser determinadas ou calculadas geometricamente. Novamente, o refinamento é um processo interativo na construção do modelo cristalográfico guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural de um composto, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas num arquivo-texto comum, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF).

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

$\sum F(\mathbf{S})_{obs}$  (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Esses índices são avaliados estatisticamente pelas Figuras de Mérito, que são:

- i. *Goodness of Fit* (GOOF) é o grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos se ajusta aos valores esperados, afetados pelos erros randômicos, conforme a Eq. (16)

$$Goof = \left[ \sum_{\mathbf{S}} w \frac{(|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{calc}^2)^2}{(m - n)} \right]. \quad \text{Eq. (16)}$$

Onde  $m$  corresponde ao número de observações e  $n$  o número de parâmetros do refinamento.  $GOOF > 5$  indica algum problema com um dos conjuntos. O valor ideal para a figura de mérito GOOF é a unidade.

- ii. Índice de discordância,  $R$ , é o grau de precisão do modelo cristalográfico construído, conforme a Eq. (17)

$$R = \sum_{\mathbf{S}} \left[ \frac{|F(\mathbf{S})|_{obs} - |F(\mathbf{S})|_{calc}}{\sum |F(\mathbf{S})|_{obs}} \right]. \quad \text{Eq. (17)}$$

Para uma estrutura confiável, o valor de  $R$  deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Elevados ao quadrado todos os fatores de estrutura associados, os correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação aos correspondentes às reflexões fracas, sendo obtida a figura de mérito  $R_w$ , conforme a Eq. (18)

$$R_w = \left( \frac{\sum w (|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{calc}^2)^2}{\sum w (|F(\mathbf{S})|_{obs}^2)^2} \right)^{1/2}. \quad \text{Eq. (18)}$$

Esse índice ajuda a avaliar alternativamente o refinamento. Seus valores são  $R_w=0,83$  para estruturas centrossimétricas e para estrutura não-centrossimétricas  $R_w=0,59$ . Valores aceitáveis para  $R$ ,  $R_w$  e GOOF indicam convergência do refinamento e reforçam a confiança no modelo construído. Os testes de validação são executados pelo programa PLATON (SPEK, 2003) que é um programa de análise dos resultados na determinação e no refinamento da estrutura cristalina. Esses são feitos na finalização do arquivo CIF para verificação da estrutura refinada. Podem ser feitos *online*, pelo site da *International Union of Crystallography* (IUCr) através do *check CIF*. Uma lista de alertas aparece, sendo

que os alertas *A*, *B*, *C* e *G* informam potenciais problemas e o tipo 1, 2, 3 e 4 informam a natureza do potencial problema.

Obtido o modelo cristalográfico validado e com sentido químico, são realizadas análises da geometria molecular, tais como distâncias e ângulos entre átomos, além de estudos supramoleculares, analisando como as moléculas se organizam no cristal em decorrência das interações intermoleculares. Após toda a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato CIF pode ser depositado no banco de dados apropriado. Para pequenas moléculas geralmente se utiliza o CSD mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) (ALLEN & MOTHERWELL, 2002). Para proteínas e macromoléculas biológicas o banco de dados utilizado para depósito é o *Protein Data Bank* (PDB).

## **2.6 Polimorfismo Molecular**

O assunto de polimorfismo na atualidade chama a atenção de um número significativo de químicos e farmacêuticos associados com a indústria farmacêutica. O fenômeno é difícil de entender e mais então de prever, mas este é de grande importância no senso legal e comercial, e tem uma urgência concomitante na abordagem pertinente à questão de pesquisa e desenvolvimento (DESIRAJU, 2008). O primeiro autor da definição moderna de polimorfismo é provavelmente McCrone, que diz que o polimorfo é uma fase cristalina sólida de um dado composto, resultado da possibilidade de pelo menos dois diferentes arranjos de moléculas no estado sólido (VIPAGUNTA *et al.*, 2001; DESIRAJU, 2008; BILTON *et al.*, 1999; LU & ROHANI, 2009; McCRONE, 1965; BERSTEIN, 2002). Essa definição implica que existem mais de duas formas cristalinas, e que em cada uma delas existe um arranjo diferente de moléculas dos compostos (DESIRAJU, 2008). O dimorfismo, por exemplo, é a estrutura que apresenta apenas duas formas distintas.

Uma nova forma polimórfica pode ser considerada uma nova descoberta e, se tiver uma significativa aplicabilidade industrial, poderá ser patenteada. As formas sólidas que mostram vantagens adicionais, em termos das propriedades físico-técnicas e físico-químicas, e apresentam realce na bioeficácia, podem ser entendidas como um possível novo fármaco (MARTINS, 2010). O método de difração de raios X tem sido amplamente empregado no campo das ciências farmacêuticas para a determinação da composição polimórfica. Para tanto, é

necessário determinar a estrutura cristalina da amostra, o que não é um grande obstáculo porque o banco de dados de estruturas cristalinas tem sido estabelecido e é facilmente acessível e executável (TAKEHIRA *et al.*, 2010). A cristalografia estuda o arranjo tridimensional molecular no estado sólido cristalino, sendo a principal metodologia de detecção do polimorfismo molecular, pois o estudo da difração de raios X permite obter detalhamento de toda a característica molecular, isto é, distâncias interatômicas, ângulos de valência, conformação molecular e empacotamento cristalino (TAKEHIRA *et al.*, 2010; CAO *et al.*, 2002; NAPOLITANO *et al.*, 2005).

O polimorfismo é uma propriedade importante e um dos problemas que as estruturas moleculares apresentam, o qual afeta todas as formas sólidas de uma mesma molécula. No mundo das moléculas bioativas, função e estrutura estão inter-relacionadas, portanto, o conhecimento da configuração absoluta e das conformações dessas moléculas é útil para o entendimento das propriedades físicas, químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos e materiais (VIDENOVA-ADRABINSKA *et al.*, 2011; NOVOA, *et al.*, 2008; GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Polimorfismo pode ocorrer no processo de formação de cristais, que é a capacidade das moléculas cristalizarem em duas ou mais formas, sob determinadas condições, dependendo das condições como temperatura, solvente e tempo, sob as quais a cristalização é induzida. São frequentemente obtidos quando cristais crescem sob diferentes condições. É conhecido que a formação de estruturas cristalinas distintas de uma mesma molécula é influenciada pelos fatores cinéticos e termodinâmicos, incluindo tipos de solventes e uso de aditivos (MATTEI & LI, 2011).

Os polimorfos possuem a mesma composição, mas diferentes estruturas e propriedades. Dois mecanismos principais pelos quais compostos orgânicos se empacotam em formas diferentes na rede cristalina são conhecidos (BRITTAIN, 1999; BABU *et al.*, 2010). O primeiro deles difere em suas dimensões de cela unitária, arranjo atômico e interações intermoleculares, originando, portanto, diferentes estruturas tridimensionais (KACHRIMANIS *et al.*, 2008; ZERKOWSKI *et al.*, 1997) gerando o polimorfismo orientacional ou de empacotamento. Vamos considerar diferenças na estrutura cristalina. Cristais podem apresentar diferentes características métricas, simetrias diferentes ou apresentar ambas as diferenças. Quando duas estruturas têm diferentes redes cristalinas, diferentes orientações

de fragmentos, conseqüentemente diferentes orientações de interações de hidrogênio resultantes de diferente empacotamento, pode-se determiná-las sendo cristalograficamente distintas e consideradas como polimorfos. O cristal consiste de um arranjo de moléculas ou íons empacotados de uma maneira regular na qual a energia total do sistema é mínima, e esse empacotamento é determinado por forças entre os átomos, expresso pelo tipo, tamanho, forma, carga, dipolos, hidrofobicidade de um íon ou molécula individual. Um determinante importante da natureza do empacotamento de molécula é a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio. Se o conteúdo químico diferir como, por exemplo, a presença de solvente como solvatos, co-cristais e sais, então é chamado de pseudopolimorfo, o qual também gera estruturas diferentes de um mesmo composto (DESIRAJU, 2008).

O segundo mecanismo de formas diferentes de empacotamento ocorre quando torções no esqueleto molecular são associadas a mudanças no ordenamento molecular, configurando assim o polimorfismo conformacional, sendo observado em moléculas pouco rígidas (AKUTAGAWA *et al.*, 2010; BHATT *et al.*, 2009; DEY & DAS, 2010), ou seja, os grupos funcionais estão dispostos na molécula de formas diferentes.

A conformação de uma molécula é um dos fatores mais importantes que afetam a atividade de um fármaco. As estruturas podem exibir potências, tipos de atividade e efeitos colaterais indesejáveis diferentes. Diferentes conformações são estruturas diferindo como resultado de uma rotação sobre uma ligação simples. A palavra conformação não pode ser confundida com a palavra configuração. A conformação de uma molécula pode ser mudada sem haver quebra de qualquer ligação covalente, já na configuração ocorre a quebra de ligações químicas. Uma molécula que contém múltiplas ligações simples pode ser alterada em sua forma pela rotação sobre essas ligações. Moléculas flexíveis com simples ligações podem interconverter em diferentes confôrmeros, providos de energia suficiente (BUTTAR *et al.*, 1998; GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Conformação molecular é identificada pelo empacotamento molecular e depende das interações inter e intramoleculares.

Formas cristalinas diferentes apresentam empacotamentos diferentes, interações diferentes, ligações de hidrogênio diferentes. Diferentes arranjos espaciais implicam em diferentes padrões de interações não-covalentes. Essas

forças intermoleculares explicam as propriedades físico-químicas das substâncias como, por exemplo, ponto de fusão, ponto de ebulição, solubilidade, desintegração e biodisponibilidade. Diferentes polimorfos de um dado composto têm diferentes propriedades físico-químicas tais como ponto de fusão, ponto de ebulição, condutividade, volume, densidade, cor, morfologia, higroscopicidade, solubilidade, dissolução, estabilidade química (BRANDÃO, 2006; MATTEI & LI, 2011).

Um dos exemplos mais conhecidos dos problemas causados pelo polimorfismo na indústria farmacêutica é o do Ritonavir<sup>®</sup>, lançado pela empresa Abbott. Ritonavir<sup>®</sup> é um fármaco usado no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Mudanças nas formas cristalinas resultaram em qualidade inferior no teste de estabilidade do medicamento. A descoberta de um novo polimorfo, mesmo que seja metaestável, mas que possa ser produzido de forma controlada por uma empresa farmacêutica concorrente, é uma ameaça à patente de uma empresa sobre o seu princípio ativo (LARIUCCI *et al.*, 2008). A atividade inventiva de uma forma polimórfica será aferida ao se constatar um efeito suficientemente diferenciador (LARIUCCI *et al.*, 2008). Para o pedido de patente para as formas polimórficas, é necessário caracterizar, identificar e testar para os efeitos desejados.

O fenômeno do polimorfismo representa um desafio para os farmacêuticos que pretendem desenvolver drogas de qualidade consistente, já que a biodisponibilidade e as propriedades físico-químicas dos fármacos dependem do empacotamento cristalino (VIDENOVA-ADRABINSKA *et al.*, 2011; HILFIKER, 2006). Este fenômeno pode apresentar distintas características químicas de estabilidade, fluidez dos pós, biodisponibilidade e exibe diferentes solubilidades para um fármaco (MACARRONI *et al.*, 2010; BLAGDEN *et al.*, 2007; BRANDÃO, 2006; LI *et al.*, 2011). Para conseguir o efeito terapêutico é necessário que o fármaco esteja biodisponível, o que é definido como a fração de moléculas intactas de um fármaco disponível na circulação sistêmica ou no sítio de ação farmacológica, em relação à dose administrada (CHIOU, 2001). Por sua vez, a liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida envolve a desintegração do medicamento em uma matriz onde então ocorrerá a solubilização. Esse processo de transferência de massa de uma forma farmacêutica sólida para um solução é chamado do processo de dissolução

(KHAN, 1996). O crescimento de drogas pouco solúveis no desenvolvimento de novos produtos demonstra pouca e instável biodisponibilidade com consequências para a segurança e a eficácia das drogas, particularmente para drogas de administração oral.

O fármaco deve ser submetido a diversas avaliações e caracterizações nas etapas de pré-formulação para garantir a eficácia e segurança do produto acabado. O sucesso da biodisponibilidade depende da natureza física e química das moléculas que estão sendo desenvolvidas. Implicações na dissolução e na absorção de forma farmacêutica sólida proporciona eficácia sub-ótima nos pacientes (BLAGDEN *et al.*, 2007). Aplicações dos métodos cristalográficos auxiliam no desenvolvimento de produtos farmacêuticos estáveis e robustos.

A existência de polimorfos frequentemente representa um sério problema para a indústria farmacêutica, uma vez que as propriedades físicas do cristal são frequentemente usadas como critério para controle de qualidade e, portanto para a efetividade de uma dada preparação. O processo de manipulação e formulação de medicamentos também pode induzir transformações polimórficas, portanto o controle de qualidade de modificações cristalinas deve ser praticado tanto em insumos farmacêuticos como nos produtos farmacêuticos acabados. Todavia, o controle de qualidade de fases polimórficas de insumos e produtos farmacêuticos acabados é escasso, em geral, devido ao alto custo das análises afins e à falta de regulamentação e fiscalização (TRASK, 2007). Embora o polimorfismo possa parecer um problema para o desenvolvimento farmacêutico, deve ser encarado como uma alternativa para melhoramento de perfis farmacêuticos, através da química supramolecular, e uma solução para a saúde pública e para a indústria na produção de medicamentos.

Vários métodos podem ser usados na identificação e elucidação estrutural em sólidos moleculares (RAW *et al.*, 2004), mas apenas a técnica cristalográfica por Difração de Raios X de Monocristais (DRXM) fornece o conhecimento tridimensional das moléculas, pois essas permitem distinguir os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos, fornecendo informações sobre a modificação cristalina nas redes cristalinas (BRITAIN, 2000; FERREIRA *et al.*, 2010). Um composto orgânico, incluindo a maioria dos fármacos, está inclinado a formar muitos polimorfos no estado sólido (BRANDÃO, 2006; MATTEI & LI, 2011). O polimorfismo em compostos orgânicos é imprevisível, com difícil controle da forma

polimórfica, fácil de detectar dado um equipamento correto, e importante para as formulações e propriedades físico-químicas dos fármacos. No mundo das moléculas bioativas, função e estrutura estão inter-relacionadas. A cristalografia surge como ferramenta para essa determinação, permitindo, posteriormente, estudos físico-químicos e estudos de quiralidade, que é uma característica importante deste fármaco. Constitui uma metodologia interdisciplinar, com contribuições relevantes à biologia estrutural, física e química (NAPOLITANO *et al.*, 2005).

### 3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS CHALCONAS METOXILADAS

#### 3.1 Formação de Monocristais e o Método de Lenta Evaporação

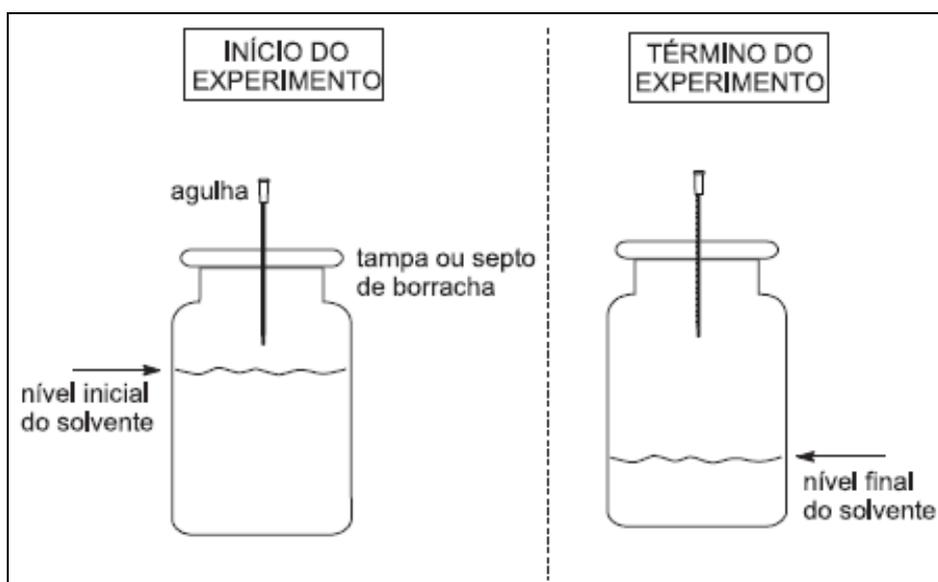
Conhecer a estrutura de pequenas moléculas, tanto sintéticas quanto isoladas de fontes naturais, é uma das principais preocupações dos químicos e influencia diversas áreas da ciência. Assim, é necessário determinar o arranjo dos átomos nas moléculas para entender as propriedades químicas, físicas e biológicas. Determinação estrutural pelo método da difração de raios X provê o conhecimento desse arranjo atômico tridimensional. Dessa forma, a obtenção do monocristal da substância orgânica sob estudo, passa a ser a etapa determinante da elucidação estrutural.

A cristalização é um processo em que há formação de uma nova fase constituída por partículas sólidas a partir de uma solução homogênea (CUNHA, 2008). Ela consiste em dois eventos principais: a nucleação e o crescimento dos cristais. A nucleação é a etapa em que as moléculas do soluto, dispersas no solvente, começam a se ajuntar em *clusters*, em escala nanométrica. É no estágio de nucleação que os átomos se arranjam de uma forma definida e periódica que define a estrutura do cristal (LINDEN & WÖRLE, 2009). O crescimento do cristal é o subsequente crescimento do núcleo que atingiu o tamanho crítico do *cluster*.

A cristalização, para o processo de determinação estrutural por cristalografia de raios X, exige a criação do ambiente cristalino onde o resultado é a formação de monocristais, e a duração do processo ocorre entre dias, semanas e até meses. Esse trabalho é espontâneo e necessita de paciência, o resultado é a solução e o refinamento da estrutura molecular. Uma das características do processo de cristalização é que o mesmo composto pode dar origem a formas cristalinas diferentes, apresentando o polimorfismo, dependendo das condições de operação.

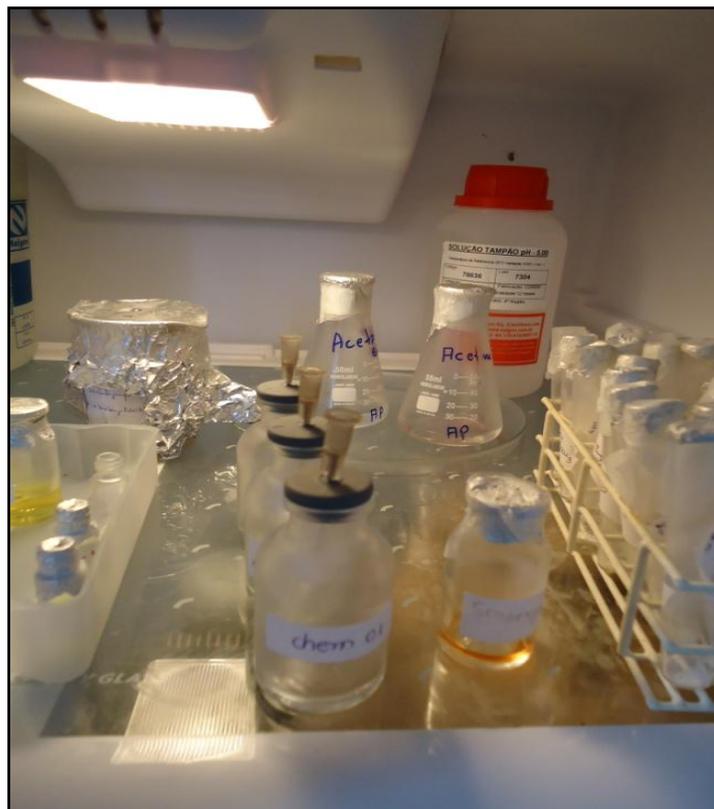
As chalconas metoxiladas deste trabalho foram obtidas em colaboração com Professor Gilberto Lúcio Benedito de Aquino do Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) da Universidade Estadual de Goiás (UEG), e cristalizadas utilizando o método de lenta evaporação com frascos de vidro semiaberto e frascos abertos resultando bons cristais. A polaridade do solvente é

uma das propriedades que influenciam o crescimento do cristal. Um mesmo cristal cresce muito bem com um determinado solvente, mas com outro pode apresentar dificuldade de crescimento ou até mesmo não crescer. O tamanho do cristal e sua forma prismática foram considerados. Esse método da evaporação lenta do solvente da solução gera a saturação lenta da solução. O método de cristalização é mostrado na Figura 10.



**Figura 10.** Representação esquemática do método de evaporação lenta do crescimento de monocristal.

O processo de formação de cristais foi realizado dentro do Laboratório de Enzimologia da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas (UNUCET) da UEG de Anápolis. A Figura 11 corresponde à uma foto tirada do Laboratório de Enzimologia da UNUCET, a qual mostra um processo de formação de cristais dentro da geladeira a uma temperatura de aproximadamente 8°C.



**Figura 11.** Ilustração do método de cristalização usado na obtenção de monocristais de chalconas metoxiladas.

Esse método para o crescimento baseia no solvente na qual a amostra é moderadamente solúvel. As chalconas são solúveis em metanol e acetato de etila que são solventes polares, e são insolúveis em água e hexano, solventes apolares. A formação dos cristais demorou entre uma a duas semanas aproximadamente.

Um bom cristal deve apresentar faces planas, regulares, tridimensionais e que polarizem a luz. O cristal deve ser transparente e não apresentar falhas como estar rachado, sujo ou intercrescido. Deve apresentar uma dimensão de aproximadamente 0,3 mm de diâmetro (LINDEN & WÖRLE, 2009). Utilizar-se de um processo lento de formação de cristais é necessário para que os mesmos fiquem bem formados. Como toda ciência experimental, o crescimento de um monocristal requer obediência à técnica, destreza e perseverança.

### 3.2 Estrutura Cristalina da Chalcona C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

As chalconas são também conhecidas como intermediários para a síntese de vários compostos heterocíclicos, sendo um importante grupo de produtos naturais e sintéticos considerados compostos intermediários essenciais nas plantas (VANCHINATHAN *et al.*, 2011; WU *et al.*, 2011). A chalcona C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> consiste na para-metóxi-substituição da base estrutural de chalconas no anel aromático A e na trimetóxi-substituição da base estrutural no anel aromático B. A Figura 12 apresenta a estrutura química da chalcona (E)-1-(4-metóxfenil)-3-(3,4,5-trimetóxfenil)prop-2-en-1-ona. O objetivo do estudo consistiu na caracterização estrutural do composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> pelo método de difração de raios X, sendo um composto inédito.

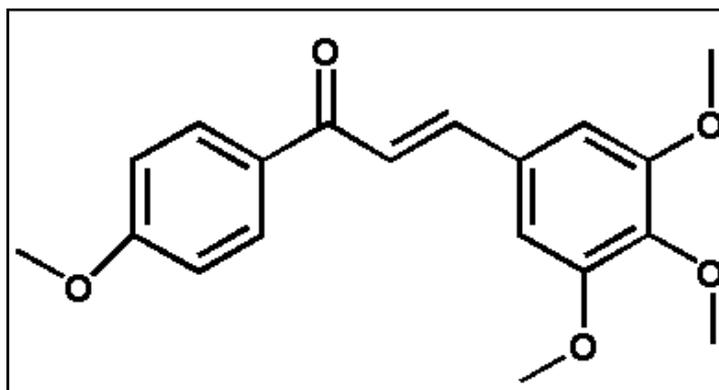


Figura 12. Fórmula estrutural do composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>.

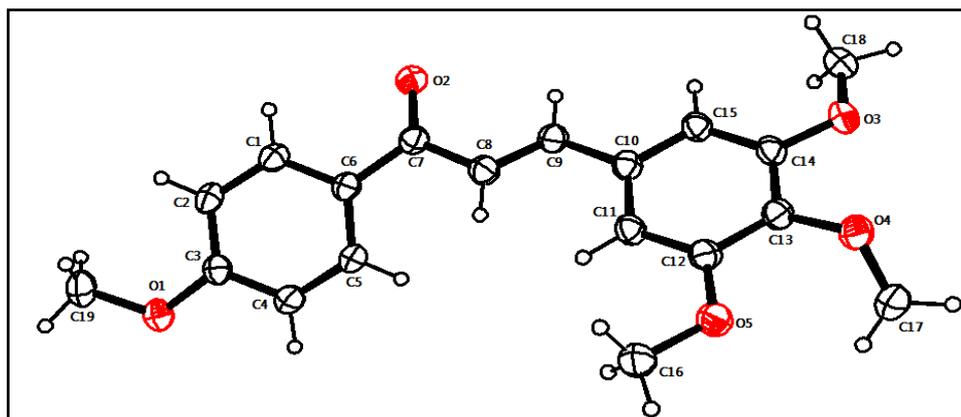
O composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> cristalizou-se através do método de formação de cristais descrito na seção 3.1 que baseia-se no sistema de lenta evaporação do solvente da solução. O solvente utilizado foi o metanol CH<sub>3</sub>OH. O composto cristalizou em cinco dias a uma temperatura de aproximadamente 2°C, com frasco aberto. Foi selecionado um monocristal amarelo pálido prismático tendo aproximadamente uma dimensão de 0,59 x 0,515 x 0,445 mm.

Os dados da difração foram obtidos a partir do difratômetro KappaCCD com radiação monocromática MoK $\alpha$ . A estrutura foi resolvida por métodos diretos usando o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 1998) e refinado anisotropicamente usando o programa de refinamento SHELXL-97 (SHELDRICK, 1998) do pacote de programas WingX (FARRUGIA, 2012). O composto cristalizou-se no sistema cristalino Monoclínico com parâmetros cristalográficos mostrados na Tabela 2, extraídos do arquivo CIF da chalcona C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>.

**Tabela 2.** Dados cristalográficos e experimentais para o composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

Formula Weight	328,35
Temperature (K)	293 (2)
Color	Pale Yellow
a (Å)	7,57700 (1)
b (Å)	16,2530 (3)
c (Å)	14,0850 (3)
α (°)	90
β (°)	107,5280 (1)
γ (°)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1654,02 (5)
Z	4
F(000)	696
Crystal size (mm)	0,59 x 0,515 x 0,445
Absorption correction	None
θ range for data collection	2,55 to 27,5
Refine Reflns/Parameters	3733 / 222
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,058
R factor [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> obs = 0,0552, wR <sub>2</sub> all = 0,1639

A estrutura molecular é predominantemente planar, correspondendo a uma molécula de chalcona na unidade assimétrica, como mostrado via ORTEP (FARRUGIA, 2012) na Figura 13. A estrutura mostra dois anéis aromáticos com um grupo -O-CH<sub>3</sub> [-O1-C19] ligado ao C3 do anel A, um grupo -O-CH<sub>3</sub> [-O3-C18] ligado ao C14, um grupo -O-CH<sub>3</sub> [O4-C17] ligado ao C13, e um grupo -O-CH<sub>3</sub> [O5-C16] ligado ao C12 do anel aromático B, o qual está ligado ao grupo propanona [-C7-C8-C9-] a partir do C9.



**Figura 13.** Representação ORTEP do composto  $C_{19}H_{20}O_5$  mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade.

O grupamento cetona insaturada apresenta conformação do tipo *E-trans* cujos átomos de hidrogênios estão orientados em direções opostas, conforme mostra a Figura 13. A ligação dupla do grupo cetona [O2-C7] de 1,224 (2) Å é uma ligação característica de  $C_{sp^2}-O$ , confirmada pelo seu valor significativamente menor do que a ligação  $C_{sp^3}-O$  do grupo  $-O-CH_3$  [O4-C17] com valor de 1,413 (2) Å, mostrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Distâncias interatômicas para os átomos não hidrogenóides do composto  $C_{19}H_{20}O_5$

Ligação entre os átomos	Distâncias (Å)	Ligação entre os átomos	Distâncias (Å)
O1—C3	1,362 (2)	C4—C5	1,380 (2)
O1—C19	1,424 (2)	C5—C6	1,395 (2)
O2—C7	1,224 (2)	C6—C7	1,488 (2)
O3—C14	1,369 (2)	C7—C8	1,477 (2)
O3—C18	1,415 (2)	C8—C9	1,326 (2)
O4—C13	1,368 (2)	C9—C10	1,468 (2)
O4—C17	1,413 (2)	C10—C11	1,394 (2)
O5—C12	1,364 (2)	C10—C15	1,398 (2)
O5—C16	1,429 (2)	C11—C12	1,390 (2)
C1—C2	1,384 (2)	C12—C13	1,400 (2)
C1—C6	1,390 (2)	C13—C14	1,393 (2)
C2—C3	1,387 (2)	C14—C15	1,393 (2)
C3—C4	1,390 (2)		

A Tabela 3 apresenta as distâncias interatômicas com seus respectivos desvios-padrão, para todos os átomos não hidrogenóides. Analisando a Tabela 3 observa-se que todas as distâncias estão normais para o composto.

A parte da molécula correspondendo à porção do anel B é predominantemente planar com ângulos diedros dos grupos C10-C9-C8-C7 e C8-C9-C10-C11 de 177,7°(2) e -4,4°(2), respectivamente, e a exceção nesse anel B é o grupo C14-C13-O4-C17 com ângulo diedro de -120,1°(2). O anel A da molécula mostra uma conformação não planar para o grupo C5-C6-C7-O2 com ângulo diedro de 158,9°(2), como pode ser visto na Tabela 4.

**Tabela 4.** Ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>

Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)	Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)
O1—C3—C2—C1	179,1 (2)	C7—C6—C5—C4	178,5 (2)
O1—C3—C4—C5	-177,3 (2)	C8—C9—C10—C11	-4,4 (2)
O2—C7—C8—C9	-12,8 (2)	C8—C9—C10—C15	176,7 (2)
O3—C14—C15—C10	179,0 (2)	C10—C9—C8—C7	177,7 (2)
O4—C13—C14—O3	7,7 (2)	C10—C11—C12—O5	175,0 (2)
O4—C13—C12—O5	-4,4 (2)	C10—C11—C12—C13	-2,6 (2)
O4—C13—C14—C15	-171,4 (2)	C12—C11—C10—C9	2,9 (2)
O4—C13—C12—C11	173,5 (2)	C12—C11—C10—C15	-176,0 (2)
C1—C6—C7—O2	-21,4 (2)	C12—C13—C14—O3	-176,0 (2)
C1—C6—C5—C4	-1,2 (2)	C12—C13—C14—C15	-176,0 (2)
C1—C6—C7—C8	156,7 (2)	C12—C13—O4—C17	66,4 (2)
C2—C3—O1—C19	-5,5 (2)	C13—C14—C15—C10	-1,9 (2)
C2—C3—C4—C5	2,8 (2)	C14—C13—C12—O5	-177,7 (2)
C4—C3—O1—C19	174,5 (2)	C14—C13—C12—C11	0,1 (2)
C4—C3—C2—C1	-1,0 (2)	C14—C13—O4—C17	-120,1 (2)
C5—C6—C7—O2	158,90(2)	C14—C15—C10—C9	178,3 (2)
C5—C6—C1—C2	158,9 (2)	C14—C15—C10—C11	178,3 (2)
C5—C6—C7—C8	158,9 (2)	C16—O5—C12—C11	-3,9 (2)
C6—C1—C2—C3	-2,0 (2)	C16—O5—C12—C13	173,9 (2)
C6—C5—C4—C3	-1,7 (2)	C18—O3—C14—C13	171,6 (2)
C6—C7—C8—C9	169,1 (2)	C18—O3—C14—C15	-9,2 (2)
C7—C6—C1—C2	-176,6 (2)		

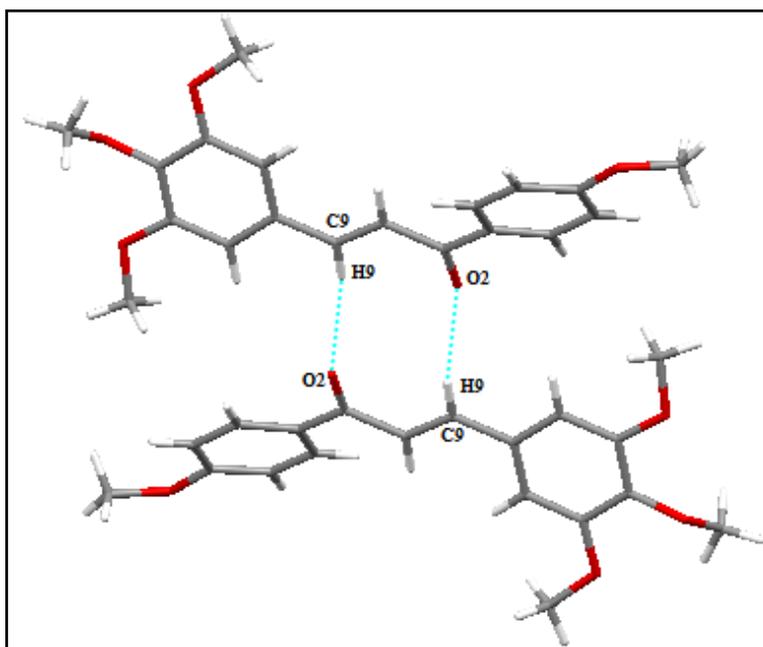
A Tabela 4 apresenta os ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, com seus respectivos desvios-padrão. As interações covalentes do tipo ligação de hidrogênio do composto (E)-1-(4-metóxfenil)-3-(3,4,5-trimetóxfenil)prop-2-en-1-ona estão mostradas na Tabela 5.

**Tabela 5.** Geometria das ligações de hidrogênio (Å,°)

D – H...A	D – H	H...A	D...A	D – H...A
C9 – H9...O2 <sup>i</sup>	0,93	2,51	3,416 (2)	165,00
C16 – H16A...O2 <sup>ii</sup>	0,96	2,55	3,484 (2)	165,00
C18 – H18C...O1 <sup>iii</sup>	0,96	2,53	3,332 (2)	141,00

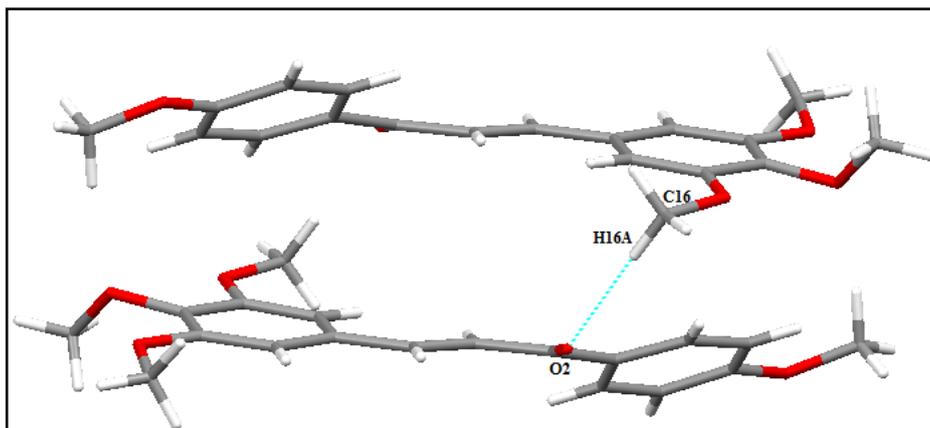
Código de simetria: (i) 1-x,1-y,-z; (ii) -x,1-y,-z e (iii) x,y,z-1

O composto apresenta uma interação de hidrogênio do tipo C-H...O entre os átomos C9-H9...O2<sup>i</sup> com o código de simetria [1-x,1-y,-z]. Essa interação é caracterizada por uma interação intermolecular entre a molécula de chalcona e sua molécula vizinha. A distância entre C9-H9...O2 é de 3,416 (2) Å e a ângulo de 165°, conforme a Figura 14.



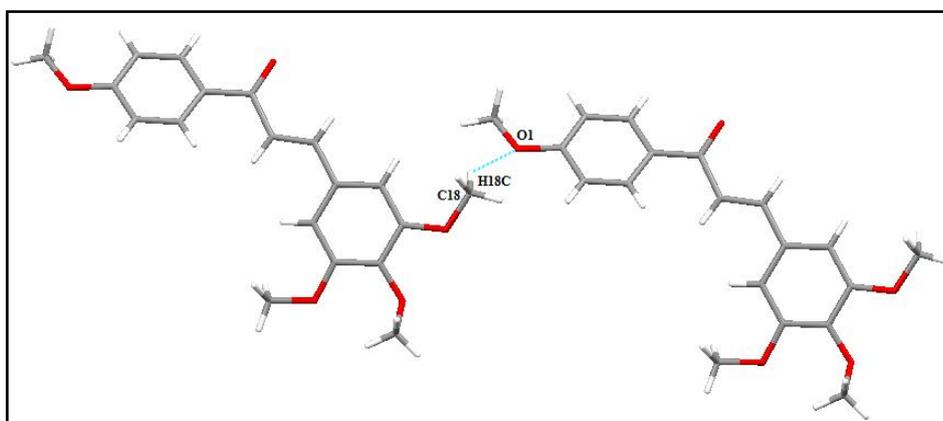
**Figura 14.** Dímero formado pelas interações do tipo C9-H9...O2.

O composto apresenta uma interação de hidrogênio do tipo C-H...O entre os átomos C16-H16A...O2<sup>ii</sup> com o código de simetria [-x,1-y,-z], e é uma interação intermolecular envolvendo o C16 como o doador na ligação de hidrogênio, através do H16A, para o átomo O2 com distância de C16-H16A...O2 de 3,484 (2) Å, conforme mostra a Figura 15.



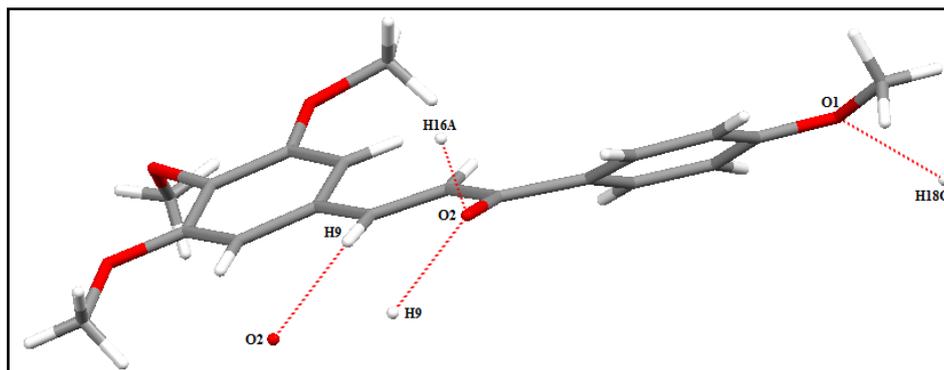
**Figura 15.** Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos C16-H16A $\cdots$ O2.

O composto apresenta uma interação de hidrogênio do tipo C-H $\cdots$ O entre os átomos C18-H18C $\cdots$ O1<sup>iii</sup> com o código de simetria [x,y,z-1], e é uma interação intermolecular envolvida no empacotamento cristalino na forma de infinitas cadeias moleculares, conforme mostra a Figura 16.



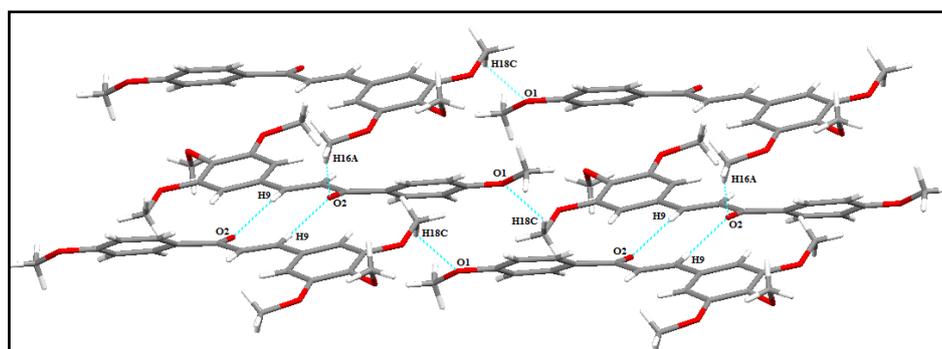
**Figura 16.** Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos C18-H18C $\cdots$ O1.

Cada molécula na unidade assimétrica está envolvida em três ligações de hidrogênio intermolecular do tipo C-H $\cdots$ O como ilustrado na Figura 17.



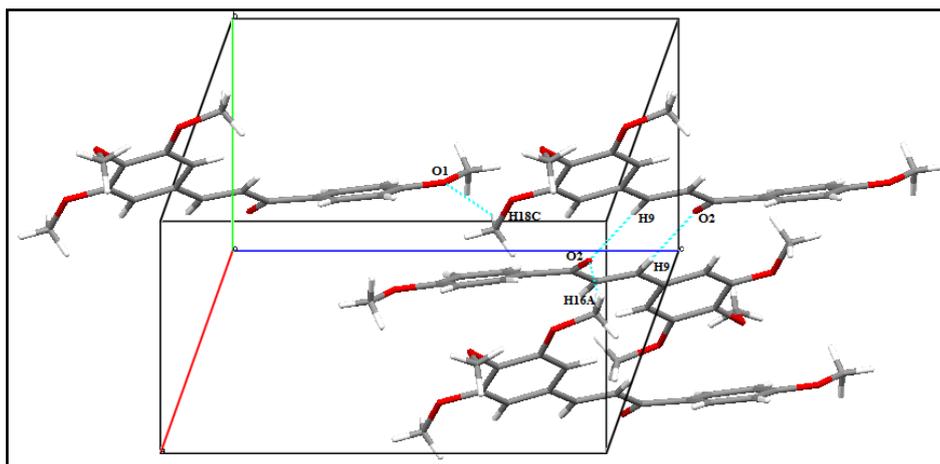
**Figura 17.** Ligações de hidrogênio não clássicas para o composto  $C_{19}H_{20}O_5$ .

Para o composto  $C_{19}H_{20}O_5$  existem três ligações de hidrogênio não clássicas do tipo  $C-H \cdots O$  entre os três átomos de oxigênio da unidade assimétrica e os respectivos átomos de hidrogênios das moléculas vizinhas, geradas pelo código de simetria descrito na Tabela 5. Essas interações estão representadas nas Figuras 17 e 18.



**Figura 18.** Interações de hidrogênio não clássicas para o composto  $C_{19}H_{20}O_5$ .

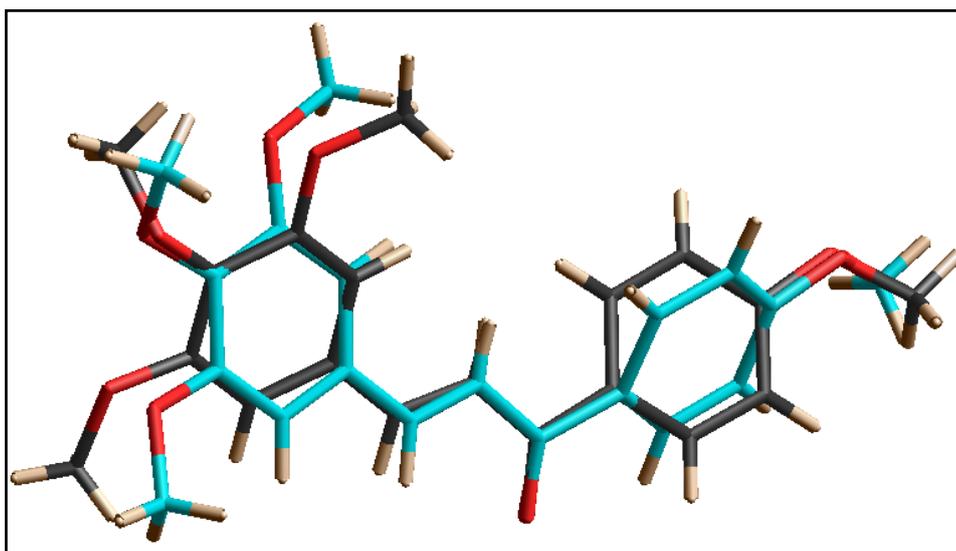
O composto apresenta um empacotamento cristalino na forma de cadeias infinitas. O empacotamento cristalino ocorre devido às interações do tipo  $C-H \cdots O$  que estão representadas na Figura 18. Essa estrutura empacota-se no grupo espacial  $P2_1/c$ . Essas interações contribuem para a formação da rede tridimensional.



**Figura 19.** Empacotamento molecular mostrando as interações de hidrogênio.

A interação intermolecular do tipo C-H $\cdots$ O envolvendo o C9 como o doador na ligação de hidrogênio, através do H9, para o átomo O2 do grupo cetona da molécula vizinha, mostra a formação de um dímero na estrutura do composto, conforme a Figura 19.

O composto cristalizou-se no grupo espacial centrossimétrico monoclinico  $P2_1/c$ , e esse grupo espacial permite acomodação de quatro moléculas por cela unitária. Os átomos de hidrogênio foram refinados como *constraints* e posicionados geometricamente ( $C_{\text{aro}}\text{-H} = 0.93 \text{ \AA}$  e  $C_{\text{sp}^3}\text{-H} = 0.96 \text{ \AA}$ ). Foram coletadas 27371 reflexões e 3733 foram refinadas. O fator residual final  $R_1$  obtido foi 0.0552 para 222 parâmetros refinados.



**Figura 20.** Sobreposição das estruturas de chalcona (1) (preto) e (2) (ciano) mostrando os átomos de hidrogênios em marrom.

Uma busca detalhada no CCDC indica a existência de um polimorfo, depositada com o número 605026. A Figura 20 mostra a sobreposição do polimorfo de chalcona mostrando os átomos de carbono em preto da chalcona (1), objeto de estudo desse trabalho, e, em ciano, da chalcona encontrada no banco de dados, com parâmetros cristalográficos  $a = 7,4777$  (2) Å,  $b = 16,1092$  (4) Å,  $c = 13,7416$  (3),  $\alpha = \gamma = 90^\circ$  e  $\beta = 104,043^\circ$ (1). O artigo da chalcona  $C_{19}H_{20}O_5$ , preparado de acordo com as instruções da *Acta Crystallographica Section E*, encontra-se no Anexo I.

### 3.3 Estrutura Cristalina da Chalcona $C_{18}H_{18}O_4$

O segundo objeto de estudo neste trabalho foi a chalcona  $C_{18}H_{18}O_4$  e a sua caracterização estrutural pelo método de difração de raios X. A Figura 21 apresenta a fórmula estrutural da chalcona (E)-3-(4-hidróxi-3,5-dimetóxi-fenil)-1-p-toluilprop-2-en-1-ona.

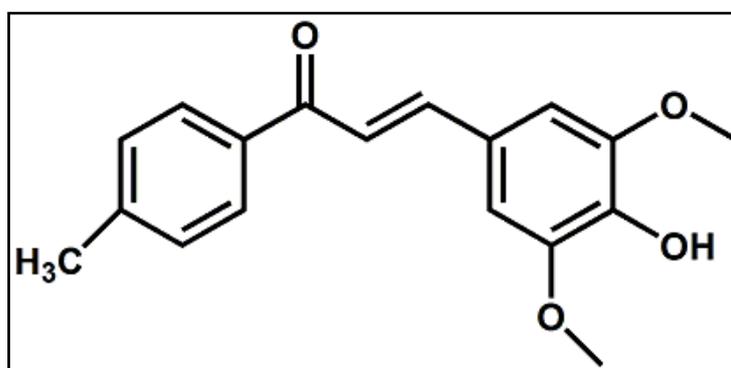


Figura 21. Fórmula estrutural do composto  $C_{18}H_{18}O_4$ .

O composto  $C_{18}H_{18}O_4$  cristalizou-se através do método de formação de cristais descrito na seção 3.1 que baseia no sistema de lenta evaporação do solvente da solução. O solvente utilizado foi o metanol  $CH_3OH$ . O processo se deu em cinco dias a uma temperatura de aproximadamente  $2^\circ C$ . Foi selecionado um monocristal amarelo prismático tendo aproximadamente uma dimensão de  $0,29 \times 0,14 \times 0,11$  mm.

Os dados da difração foram obtidos a partir do difratômetro KappaCCD com radiação monocromática  $MoK\alpha$ . A estrutura foi resolvida por Métodos Diretos usando o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 1998) e refinado

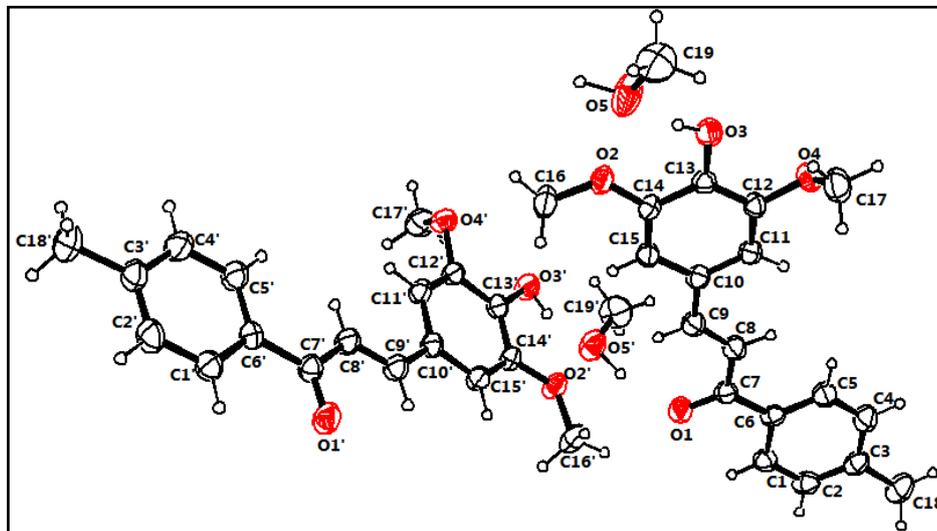
anisotropicamente usando o programa de refinamento SHELXL-97 (SHELDRICK, 1998) do pacote de programas WingX (FARRUGIA, 2012). O composto cristalizou-se no sistema cristalino Triclínico com parâmetros cristalográficos mostrados na Tabela 6, extraídos do arquivo CIF da chalcona C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>.

**Tabela 6.** Dados cristalográficos e experimentais para o composto C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Formula Weight	330,38
Temperature (K)	293 (2)
Color	Yellow
a (Å)	8,6510 (5)
b (Å)	12,015 (2)
c (Å)	17,786 (2)
α (°)	105,587 (4)
β (°)	90,972 (5)
γ (°)	97,498 (5)
Volume (Å <sup>3</sup> )	1762,9 (3)
Z	4
F(000)	704
Crystal size (mm)	0,29 x 0,14 x 0,11
Absorption correction	None
θ range for data collection	2,91 to 26,373
Refine Reflns/Parameters	7108/445
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,007
R factor [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> =0,0636, wR <sub>2</sub> =0,1595
R factor (all data)	R <sub>1</sub> =0,1237, wR <sub>2</sub> = 0,1869

A estrutura molecular corresponde a duas moléculas de chalcona na unidade assimétrica combinadas com duas moléculas de metanol através de ligações de hidrogênio, conforme mostrado na visualização ORTEP (FARRUGIA, 2012) da Figura 22. A estrutura mostra dois anéis aromáticos com um grupo -O-CH<sub>3</sub> [-O4-C17] ligado ao C12, um grupo -O-CH<sub>3</sub> [-O2-C16] ligado ao C14 e um grupo -O-H [O3-H3] ligado ao C13 do anel aromático B, o qual está ligado ao grupo propanona [-C7-C8-C9-] a partir do C9. O grupo carbonil insaturado está ligado ao anel A tolueno através do C7. O grupamento cetona insaturada

apresenta conformação do tipo *E-trans*, cujos átomos de hidrogênios estão orientados em direções opostas.



**Figura 22.** Representação ORTEP da chalcona  $C_{18}H_{18}O_4$  mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade.

A Tabela 7 apresenta as distâncias interatômicas com seus respectivos desvios-padrão, para todos os átomos não hidrogenóides. A ligação dupla do grupo cetona [O1-C7] de 1,231 (2) Å é uma ligação característica de  $C_{sp^2}$ -O confirmada pelo seu valor significativamente menor do que a ligação  $C_{sp^3}$ -O do grupo -O-CH<sub>3</sub> [O2-C16] com valor de 1,421 (3) Å.

**Tabela 7.** Distâncias interatômicas para os átomos não hidrogenóides do composto C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Ligação entre os átomos	Distâncias (Å)	Ligação entre os átomos	Distâncias (Å)
<b>MOLÉCULA 1</b>			
O1—C7	1,231 (2)	C5—C6	1,388 (3)
O2—C14	1,366 (2)	C6—C7	1,487 (3)
O2—C16	1,421 (3)	C7—C8	1,463 (3)
O3—C13	1,355 (2)	C8—C9	1,328 (3)
O4—C12	1,382 (2)	C9—C10	1,453 (3)
O4—C17	1,418 (4)	C10—C11	1,396 (3)
C1—C2	1,378 (3)	C10—C15	1,400 (3)
C1—C6	1,386 (3)	C11—C12	1,377 (3)
C2—C3	1,378 (3)	C12—C13	1,383 (3)
C3—C4	1,380 (4)	C13—C14	1,405 (3)
C3—C18	1,510 (3)	C14—C15	1,374 (3)
C4—C5	1,380 (3)		
<b>MOLÉCULA 2</b>			
O1'—C7'	1,239 (3)	C5'—C6'	1,385 (3)
O2'—C14'	1,369 (2)	C6'—C7'	1,484 (3)
O2'—C16'	1,421 (3)	C7'—C8'	1,460 (3)
O3'—C13'	1,352 (3)	C8'—C9'	1,324 (3)
O4'—C12'	1,381 (2)	C9'—C10'	1,455 (3)
O4'—C17'	1,414 (3)	C10'—C11'	1,401 (3)
C1'—C2'	1,378 (3)	C10'—C15'	1,390 (3)
C1'—C6'	1,388 (3)	C11'—C12'	1,372 (3)
C2'—C3'	1,368 (4)	C12'—C13'	1,391 (3)
C3'—C4'	1,393 (4)	C13'—C14'	1,404 (3)
C3'—C18'	1,504 (3)	C14'—C15'	1,384 (3)
C4'—C5'	1,377 (3)		
<b>SOLVENTE 1</b>			
C19—O5	1,346 (4)		
<b>SOLVENTE 2</b>			
C19'—O5'	1,372 (4)		

A Tabela 8 apresenta os ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, com seus respectivos desvios-padrão. A molécula é quase planar, com exceção do grupo -O-CH<sub>3</sub> [C17-O4-C12-C11] com ângulo diedral de 109,9 (2)°, e do grupo [C17-O4-C12-C13], com valor de ângulo diedral de -75,3 (3)°.

**Tabela 8.** Principais ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)	Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais (°)
<b>MOLÉCULA 1</b>			
O1—C7—C6—C1	-7,5 (3)	C8—C9—C10—C15	178,8 (2)
O1—C7—C6—C5	172,1 (2)	C9—C8—C7—C6	-178,3 (2)
O2—C14—C13—C12	-179,0 (2)	C9—C8—C7—O1	0,7 (3)
O4—C12—C13—O3	-3,7 (3)	C10—C15—C14—C13	-0,7 (3)
C1—C2—C3—C4	-0,6 (4)	C10—C15—C14—O2	178,9 (2)
C4—C5—C6—C7	179,3 (2)	C13—C14—O2—C16	178,1 (2)
C6—C5—C4—C3	0,1 (4)	C15—C14—C13—O3	178,9 (2)
C7—C8—C9—C10	179,8 (2)	C15—C14—O2—C16	-1,5 (3)
C8—C7—C6—C1	171,4 (2)	C17—O4—C12—C11	109,9 (2)
C8—C7—C6—C5	-8,9 (3)	C17—O4—C12—C13	-75,3 (2)
<b>MOLÉCULA 2</b>			
O1'—C7'—C6'—C1'	-7,9 (3)	C8'—C9'—C10'—C15'	-178,4 (2)
O1'—C7'—C6'—C5'	171,2 (2)	C9'—C8'—C7'—C6'	-177,1 (2)
O2'—C14'—C13'—C12'	-178,4 (2)	C9'—C8'—C7'—O1'	3,1 (3)
O4'—C12'—C13'—O3'	-2,5 (3)	C10'—C15'—C14'—C13'	-0,5 (3)
C1'—C2'—C3'—C4'	-0,8 (4)	C10'—C15'—C14'—O2'	179,1 (2)
C4'—C5'—C6'—C7'	-179,5 (2)	C13'—C14'—O2'—C16'	176,9 (2)
C6'—C5'—C4'—C3'	-0,3 (4)	C15'—C14'—C13'—O3'	177,9 (2)
C7'—C8'—C9'—C10'	-179,7 (2)	C15'—C14'—O2'—C16'	-2,7 (3)
C8'—C7'—C6'—C1'	172,2 (2)	C17'—O4'—C12'—C11'	109,7 (2)
C8'—C7'—C6'—C5'	-8,6 (3)	C17'—O4'—C12'—C13'	-74,7 (2)

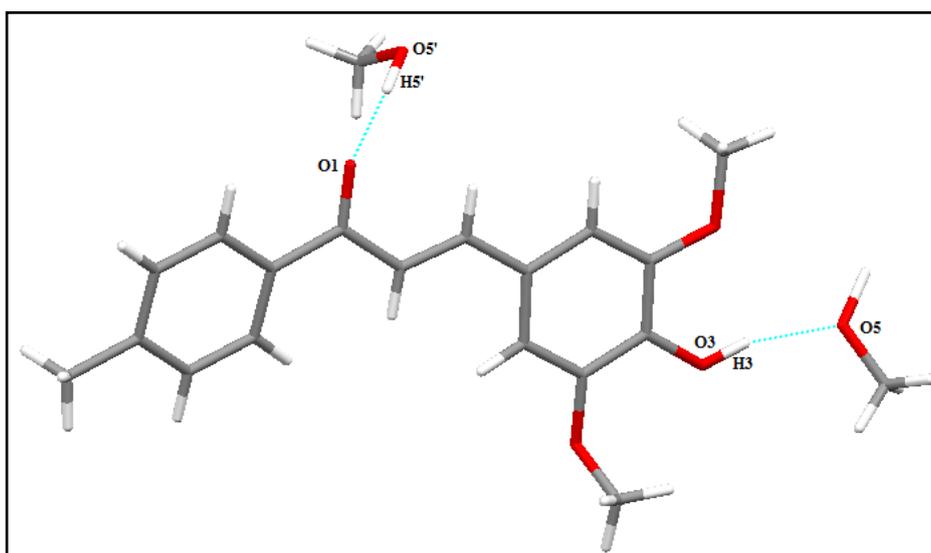
A ligação de hidrogênio é uma importante interação intermolecular contribuindo para a conformação e a agregação molecular. A estrutura é estabilizada por interações intermoleculares. As interações covalentes do tipo ligação de hidrogênio estão mostrados na Tabela 9. A interação clássica do tipo O-H...O entre O3-H3...O2 é uma interação intramolecular e as interações não-clássicas do tipo C-H...O entre C9-H9...O1 e C17-H17D...O3 são também intramoleculares, conforme mostrado na Tabela 9.

**Tabela 9.** Geometria das ligações de hidrogênio (Å,°)

	D – H	H <sup>⋯</sup> A	D <sup>⋯</sup> A	D – H <sup>⋯</sup> A
<b>MOLÉCULA 1</b>				
O3 – H3 <sup>⋯</sup> O2	0,82	2,27	2,673 (2)	111
C9 – H9 <sup>⋯</sup> O1	0,93	2,52	2,835 (3)	100
C17 – H17D <sup>⋯</sup> O3	0,96	2,51	3,063 (4)	116
O3 – H3 <sup>⋯</sup> O5 <sup>i</sup>	0,82	1,86	2,633 (3)	156
O5' – H5' <sup>⋯</sup> O1 <sup>ii</sup>	0,82	1,98	2,784 (3)	166
<b>MOLÉCULA 2</b>				
O3' – H3' <sup>⋯</sup> O2'	0,82	2,27	2,682 (2)	111
C9' – H9' <sup>⋯</sup> O1'	0,93	2,52	2,839 (3)	100
C17' – H17A <sup>⋯</sup> O3'	0,96	2,51	3,064 (3)	116
O3' – H3' <sup>⋯</sup> O5' <sup>iii</sup>	0,82	1,89	2,668 (2)	157
O5 – H5 <sup>⋯</sup> O1' <sup>iv</sup>	0,82	1,94	2,753 (3)	174

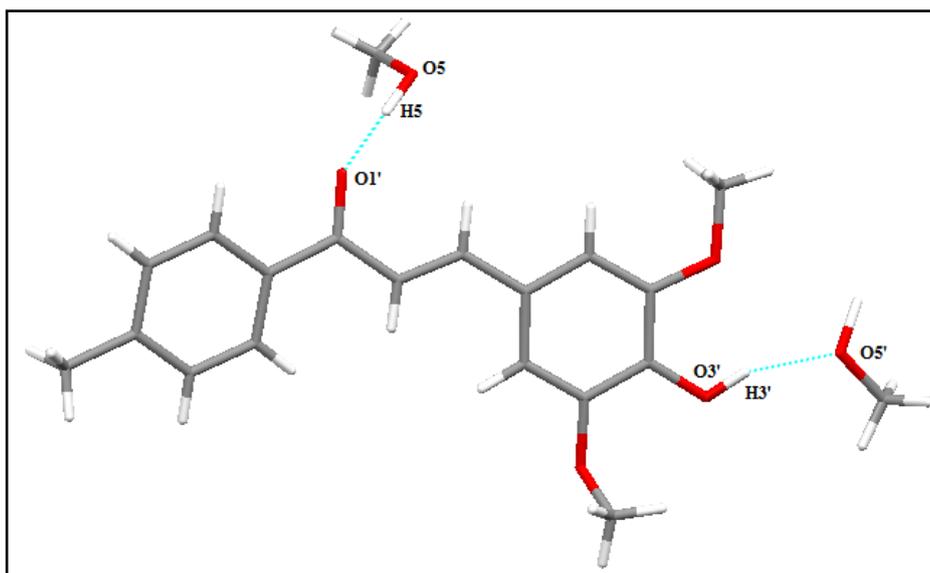
Código de simetria: (i)  $x, -1+y, z$ ; (ii)  $x, y, z$ ; (iii)  $x, 1+y, z$  e (iv)  $1+x, y, z$ .

A interação clássica do tipo O-H<sup>⋯</sup>O entre O3-H3<sup>⋯</sup>O5<sup>i</sup> com o código de simetria  $[x, -1+y, z]$  é uma interação intermolecular entre a molécula de chalcona *prime* e seu solvente. A interação clássica do tipo O-H<sup>⋯</sup>O entre O5'-H5'<sup>⋯</sup>O1<sup>ii</sup> com o código de simetria  $[x, y, z]$  é uma interação intermolecular entre a molécula de chalcona *prime* e a molécula do solvente vizinho. Essas são demonstradas para a conformação  $\alpha$  na Figura 23.



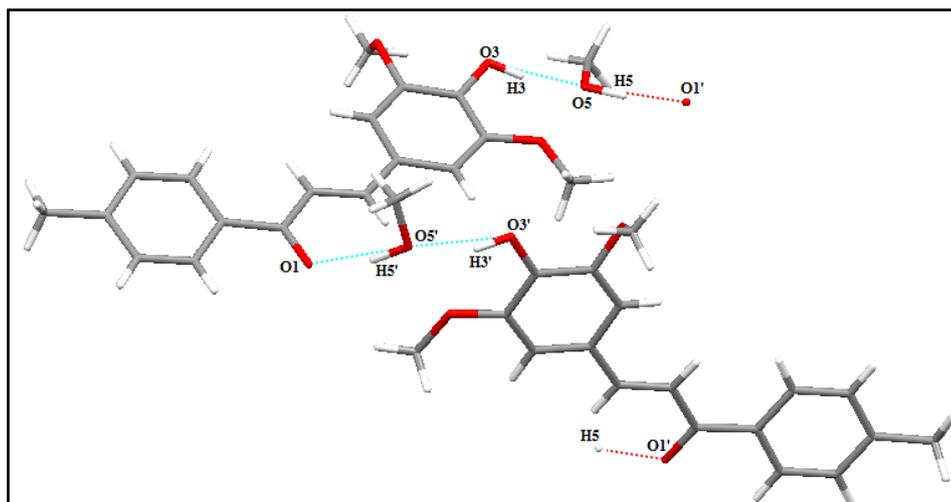
**Figura 23.** Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos O5'-H5'<sup>⋯</sup>O1 e O3-H3<sup>⋯</sup>O5 para a conformação  $\alpha$ , definido pela chalcona *prime*.

A interação clássica do tipo O-H...O entre O3'-H3'...O5'<sup>iii</sup> com o código de simetria [x,1+y,z] é uma interação intermolecular entre a molécula de chalcona não-*prime* e seu solvente. A interação clássica do tipo O-H...O entre O5-H5...O1'<sup>iv</sup> com o código de simetria [1+x,y,z] é uma interação intermolecular entre a molécula de chalcona e a molécula de solvente vizinho da chalcona *prime*. Essas são demonstradas para a conformação  $\beta$  na Figura 24.



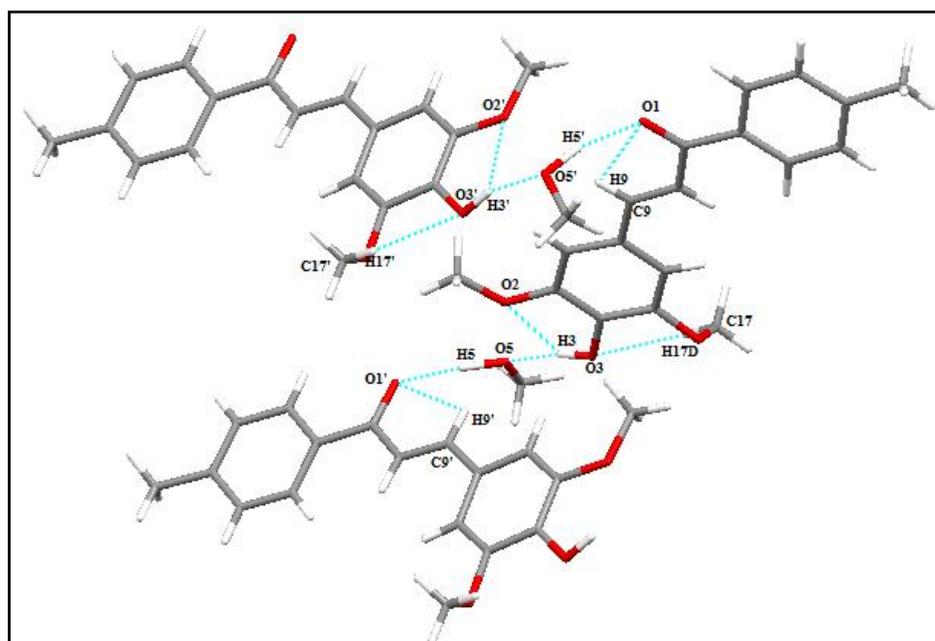
**Figura 24.** Interação de hidrogênio intermolecular entre os átomos O3'-H3'...O5'<sup>iii</sup> e O5-H5...O1'<sup>iv</sup> para a conformação  $\beta$ .

Cada molécula na unidade assimétrica está envolvida em duas ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo C-H...O coordenadas por duas moléculas de solvente, como ilustrado na Figura 25.



**Figura 25.** Ligações de hidrogênio clássicas O3-H3 $\cdots$ O5, O5'-H5' $\cdots$ O1, O3'-H3' $\cdots$ O5' e O5-H5' $\cdots$ O1 para o composto C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>.

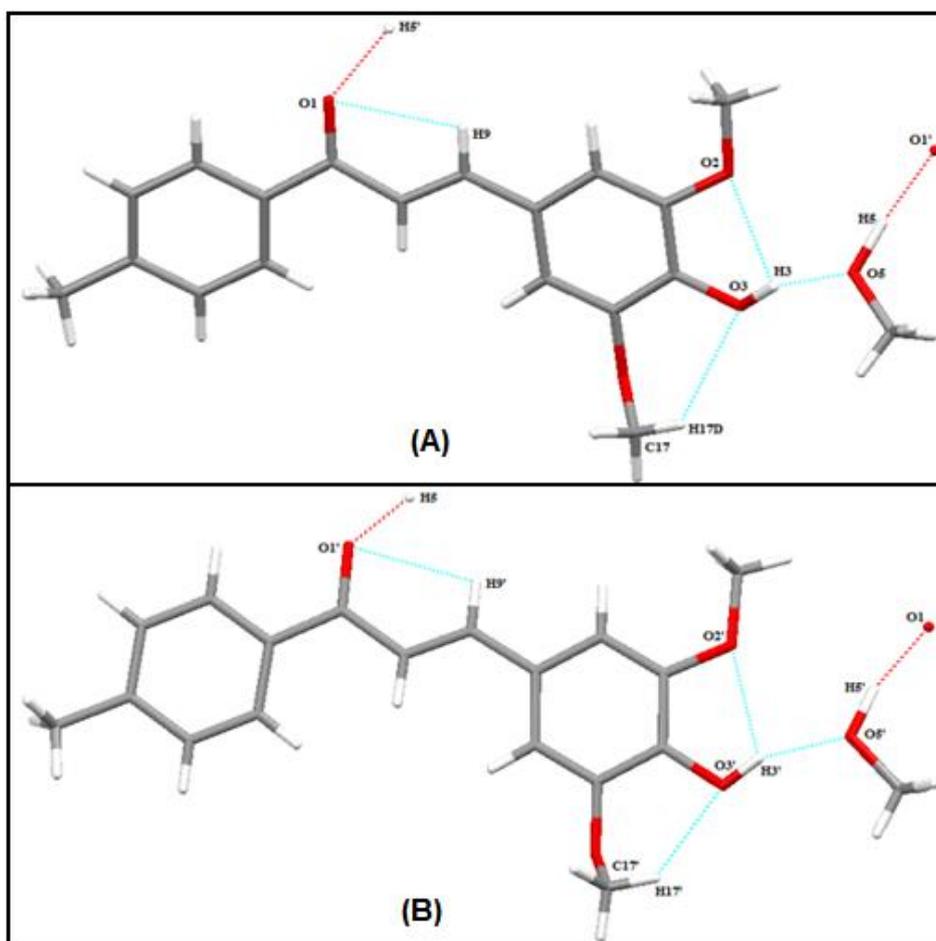
Para o composto C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> existem três ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo clássica O-H $\cdots$ O e não-clássica do tipo C-H $\cdots$ O entre os átomos O2, O1 e O3 da unidade assimétrica, geradas pelo código de simetria descrito na Tabela 9. Essas interações estão representadas na Figura 26. Cada molécula na unidade assimétrica está envolvida em três ligações de hidrogênio do tipo O-H $\cdots$ O e duas ligações de hidrogênio não-clássicas do tipo C-H $\cdots$ O.



**Figura 26.** Empacotamento molecular mostrando todas as interações de hidrogênio.

O arranjo supramolecular coordenado por duas moléculas de metanol é estabilizado por uma ação coordenada de dez ligações de hidrogênio. A distância entre os átomos doadores e aceptores de  $O5-H5\cdots O1'$ ,  $O3-H3\cdots O2$  e  $O3-H3\cdots O5$  são 2.753 Å, 2.673 Å e 2.633 Å, respectivamente, como mostra a Tabela 9. O composto cristalizou-se no grupo espacial  $P\bar{1}$ . Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente e posicionados geometricamente. O fator residual final  $R_1$  obtido foi 0,0636 para 445 parâmetros refinados Tabela 6.

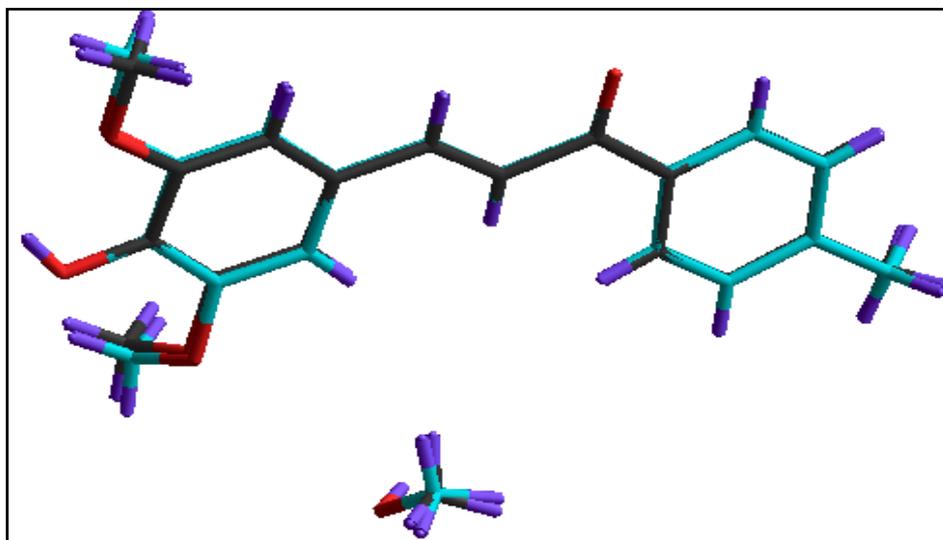
Cada molécula na unidade assimétrica está envolvida em cinco ligações de hidrogênio. A Figura 27 compara as interações de hidrogênio da chalcona  $\alpha$ , representadas pelas Figura 27A e a chalcona  $\beta$ , representadas na Figura 27B.



**Figura 27.** Ligações de hidrogênio para a molécula  $\alpha$  em (A) e para a molécula  $\beta$  em (B) da chalcona  $C_{19}H_{20}O_5$ .

A Figura 28 mostra a sobreposição das chalconas, mostrando o conformero  $\alpha$  em preto e o conformero  $\beta$  em ciano. Os átomos de hidrogênio

estão mostrados em violeta. Observa a concordância estrutural nos grupamentos metóxi e hidróxi substituintes da base estrutural de chalcona no anel aromático B.

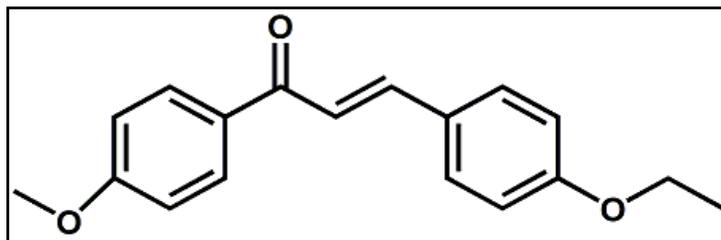


**Figura 28.** Sobreposição das chalconas mostrando os átomos de hidrogênios em violeta.

Observa-se uma diferença conformacional da molécula de metanol ao longo dos átomos hidrogenóides. O estudo químico teórico feito pelo grupo QTEA identificou através das propriedades termodinâmicas do sistema, que a energia do confôrmero 1 é aproximadamente 0,02kcal/mol menor do que a energia do confôrmero 2. Esta pequena diferença torna possível a inter-conversão entre esses confôrmeros.

### 3.4 Estrutura Cristalina da Chalcona $C_{18}H_{18}O_3$

O terceiro objeto de estudo foi a chalcona  $C_{18}H_{18}O_3$  e a sua caracterização estrutural pelo método de difração de raios X. A Figura 29 apresenta a estrutura química da chalcona (E)-3-(4-etóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona. O objetivo do estudo consistiu na caracterização estrutural do composto  $C_{18}H_{18}O_3$  pelo método de difração de raios X.



**Figura 29.** Fórmula estrutural do composto  $C_{18}H_{18}O_3$ .

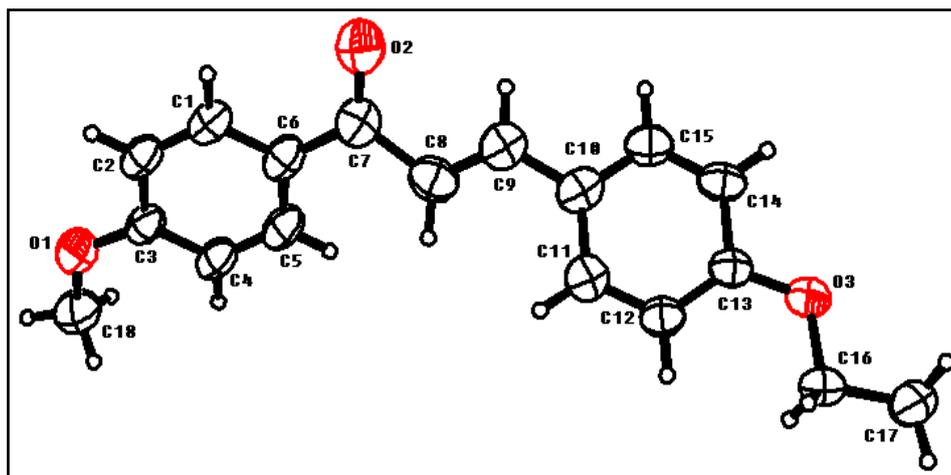
O composto  $C_{18}H_{18}O_3$  cristalizou-se através do método de formação de cristais descrito na seção 3.1 que baseia no sistema de lenta evaporação do solvente da solução. O solvente utilizado foi o acetato de etila  $CH_3COOCH_2CH_3$ . O composto cristalizou em dez dias a uma temperatura de aproximadamente  $25^\circ C$  com frasco semiaberto. Foi selecionado um monocristal amarelo prismático tendo uma dimensão aproximada de  $0,34 \times 0,32 \times 0,26$  mm.

Os dados da difração foram obtidos a partir do difratômetro KappaCCD com radiação monocromática  $MoK\alpha$ . A estrutura foi resolvida por Métodos Diretos usando o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 1998) e refinado anisotropicamente usando o programa de refinamento SHELXL-97 (SHELDRICK, 1998) do pacote de programas WingX (FARRUGIA, 2012). O composto cristalizou-se no grupo espacial  $Pna2_1$  com  $Z=4$ , em que  $Z$  é o número de moléculas por unidade assimétrica. Os parâmetros cristalográficos estão mostrados na Tabela 10, extraídos do arquivo CIF da chalcona  $C_{18}H_{18}O_3$ .

**Tabela 10.** Dados cristalográficos e experimentais para o composto C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Formula Weight	282,32
Temperature (K)	293 (2)
Color	Yellow
a (Å)	6,32450 (1)
b (Å)	14,7146 (5)
c (Å)	16,2784 (5)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ (°)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1514,91 (7)
Z	4
F(000)	600
Crystal size (mm)	0,34 x 0,32 x 0,26
Absorption correction	None
$\theta$ range for data collection	2,91 to 26,373
Refine Reflns/Parameters	2720/192
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1,035
R factor [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R <sub>1</sub> =0,0549, wR <sub>2</sub> =0,1686
R factor (all data)	R <sub>1</sub> =0,0651, wR <sub>2</sub> = 0,1869

O composto cristalizou-se no sistema cristalino ortorrômbico, com uma molécula na unidade assimétrica. A estrutura mostra dois anéis aromáticos com um grupo -O-CH<sub>3</sub> [-O1-C18] ligado ao anel A a partir do C3, e apresenta também um grupo -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> [-O3-C16-C17] ligado ao C13 do anel fenil B da molécula, o qual está ligado à cadeia propanona [-C7-C8-C9-] a partir do C9. A molécula refinada é mostrada na Figura 30. O grupamento cetona insaturada apresenta conformação do tipo *E-trans*, cujos átomos de hidrogênios estão orientados em direções opostas.



**Figura 30.** Representação ORTEP do composto  $C_{18}H_{18}O_3$  mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade.

A Tabela 11 apresenta os ângulos diedros do composto com seus respectivos desvios-padrão, para todos os átomos não hidrogenóides. Analisando a Tabela 11 observa-se que a molécula é quase planar, com exceção do grupo carbonila da cadeia  $\alpha, \beta$  insaturada [C5-C6-C7-C8], [C9-C8-C7-O2], com ângulos diedrais de  $-27.1 (4)^\circ$  e  $-17.4 (6)^\circ$ , respectivamente.

**Tabela 11.** Ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto  $C_{18}H_{18}O_3$

Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais ( $^\circ$ )	Ângulo entre os átomos	Ângulos diedrais ( $^\circ$ )
O1—C3—C2—C1	-179,0 (3)	C6—C5—C4—C3	-1,0 (5)
O1—C3—C4—C5	180,0 (3)	C7—C8—C9—C10	177,7 (3)
O3—C13—C12—C11	179,0 (2)	C9—C8—C7—O2	-17,4 (6)
O3—C13—C14—C15	-178,0 (2)	C9—C8—C7—C6	164,4 (3)
C1—C6—C7—O2	-23,9 (5)	C9—C10—C15—C14	176,8 (3)
C1—C6—C7—C8	154,4 (3)	C11—C10—C9—C8	-12,7 (5)
C2—C1—C6—C5	0,3 (4)	C11—C10—C15—C14	-0,8 (4)
C2—C1—C6—C7	178,8 (3)	C12—C11—C10—C9	-175,7 (3)
C2—C3—O1—C18	174,8 (3)	C12—C11—C10—C15	1,9 (4)
C2—C3—C4—C5	0,1 (4)	C12—C13—C14—C15	1,5 (4)
C4—C3—O1—C18	-5,1 (5)	C13—O3—C16—C17	176,2 (3)
C4—C3—C2—C1	0,9 (4)	C13—C12—C11—C10	-1,2 (4)
C4—C5—C6—C1	0,8 (4)	C13—C14—C15—C10	-0,8 (4)
C4—C5—C6—C7	-177,8 (3)	C14—C13—C12—C11	-0,5 (4)
C5—C6—C7—O2	154,6 (4)	C15—C10—C9—C8	169,8 (3)
C5—C6—C7—C8	-27,1 (4)	C16—O3—C13—C12	1,1 (4)
C6—C1—C2—C3	-1,1 (4)	C16—O3—C13—C14	-179,5 (2)

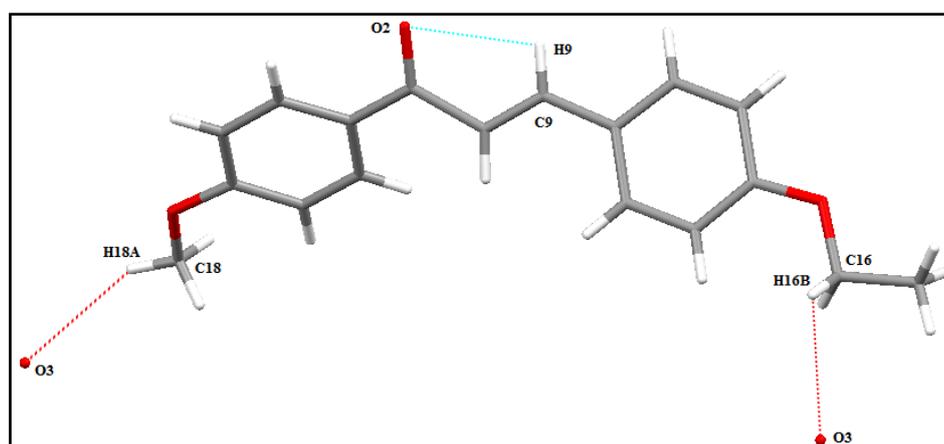
As interações covalentes do tipo ligação de hidrogênio do composto (E)-3-(4-etóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona estão mostradas na Tabela 12. A

interação não clássica do tipo C-H...O entre C9-H9...O2 é uma interação intramolecular, e as interações não-clássicas do tipo C-H...O entre C16-H16B...O3 e C18-H18A...O3 são interações intermoleculares, conforme ilustrado na Figura 31.

**Tabela 12.** Geometria das ligações de hidrogênio (Å,°)

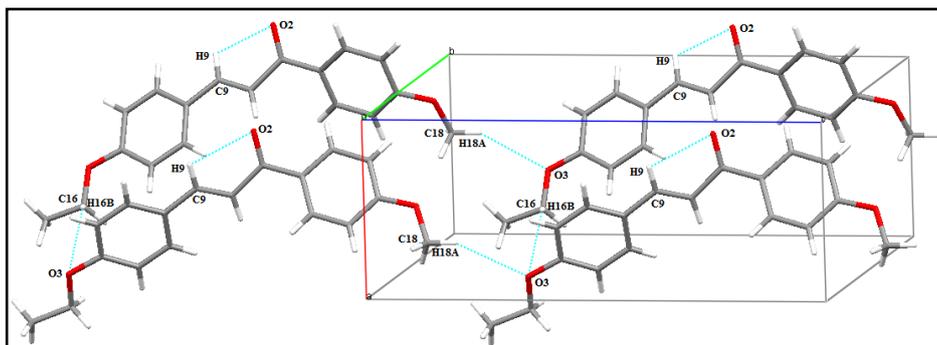
D – H...A	D – H	H...A	D...A	D – H...A
C9 – H9...O2	0,93	2,51	2,856 (5)	102,00
C16 – H16B...O3 <sup>i</sup>	0,97	2,94	3,626 (4)	128,30
C18 – H18A...O3 <sup>ii</sup>	0,96	2,82	3,694 (5)	151,68

Código de simetria: (i)  $x+1/2,-y+1/3,z$  e (ii)  $x,y,z+1$



**Figura 31.** Ligações de hidrogênio não clássicas para o composto  $C_{18}H_{18}O_3$ .

A interação de hidrogênio do tipo C-H...O entre os átomos C16-H16B...O3<sup>i</sup> com o código de simetria  $[x+1/2,-y+1/3,z]$ , caracterizada por uma interação intermolecular envolvendo o C16 como o doador na ligação de hidrogênio através do H16B, para o átomo O3 com distância de C16-H16B...O3 de 3,626 (4) Å, está envolvida no empacotamento cristalino na forma de camadas, conforme a Figura 32. O composto apresenta um empacotamento cristalino na forma de cadeias infinitas, que ocorre devido a interações fracas do tipo C-H...O entre os átomos C18-H18A...O3<sup>ii</sup> com código de simetria  $[x,y,z+1]$ , com distância entre C18-H18A...O3<sup>ii</sup> de 3,694(5) Å e ângulo de 151,68°, conforme mostrado na Figura 32.



**Figura 32.** Uma vista do empacotamento molecular mostrando as interações de hidrogênio.

A interação intramolecular envolvendo o C9 como o doador na ligação de hidrogênio através do H9 interage com O2 do grupo cetona conforme mostra a Figura 32. A distância entre o doador e o aceptor de C9-H9...O2 é 2,856 Å, como mostrado na Tabela 12. Esta interação intramolecular pode ajudar a explicar a conformação torcida da molécula sobre o grupo cetona, como indica o ângulo de torção entre C9-C8-C7-O2 de -17,4 (6)°.

O composto cristalizou-se no grupo espacial Pna2<sub>1</sub>. Os átomos de hidrogênio foram refinados como *constraints* e posicionados geometricamente (C-H = 0,93-0,98 Å). Foram coletadas 9785 reflexões e 2720 foram consideradas únicas. O fator residual final R<sub>1</sub> obtido foi 0,0549 para 192 parâmetros refinados, como pode ser visto na Tabela 10.

O composto descrito neste estudo foi reportado por Arai (ARAI *et al.*, 1994) com parâmetros cristalográficos a = 6,32 Å, b = 14,704 Å, c = 16,259 Å e  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ .

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A cristalografia por difração de raios X é apresentada como uma ferramenta de alta aplicabilidade no trabalho de caracterização de compostos cristalinos, permitindo o entendimento da relação entre a estrutura e as propriedades físico-químicas dos compostos. Através dessa metodologia podem ser determinadas as posições relativas de todos os átomos que constituem a molécula caracterizada pela estrutura molecular e a posição relativa de todas as moléculas que constituem a cela unitária e o cristal, caracterizados pela estrutura cristalina. Esta estabelece os ângulos e as distâncias interatômicas da estrutura cristalina, bem como as interações intermoleculares do tipo Van der Waals, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio e interações não-covalentes.

A cristalografia estuda o arranjo tridimensional molecular no estado sólido cristalino, sendo a principal metodologia de detecção do polimorfismo molecular que, quando encontrado no estado sólido, existe em mais de uma estrutura cristalina. As chalconas deste trabalho apresentaram susceptibilidade polimórfica sendo fundamentais os cuidados adicionais que as mesmas requerem.

Neste trabalho foram propostos três compostos orgânicos até então inéditos do banco de dados do CSD, apresentando como objetivo principal a elucidação estrutural de chalconas metoxiladas com polimorfismo molecular. Os dados obtidos por meio de difração de raios X permitiram a determinação da estrutura molecular e cristalina de cada um dos compostos estudados. Quanto aos contatos intermoleculares, enfatiza-se a presença de interações de hidrogênio fortes O-H $\cdots$ O e fracas C-H $\cdots$ O que contribuem para a estabilidade das estruturas cristalinas elucidadas. Além disso, as informações cristalográficas mostraram a existência da formação de um dímero, importante para manter o arranjo supramolecular da chalcona (E)-1-(4-metóxfenil)-3-(3,4,5-trimetóxfenil)prop-2-en-1-ona que está depositada no banco de dados CSD, com número depósito 841293. Para o composto (E)-3-(4-hidróxi-3,5-dimetóxfenil)-1-p-toluilprop-2-en-1-ona, a diferença estrutural do composto encontra-se na conformação do solvente, identificado pelo grupo QTEA. Para o composto (E)-3-(4-etóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona, será publicado um artigo em cooperação com o grupo do QTEA da UEG.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKUTAGAWA, T.; KOSHINAKA, H.; YE, Q.; NORO, S.; KAWAMATA, J.; YAMAKI, H.; NAKAMURA, T.; “*Conformational polymorph of o-aminoanilinium (dibenzo [18] crown-6) supramolecules in [Ni(dmit)<sub>2</sub>]- salts*”. Chem. Asian J., 2010, v. 5, p. 520-529.

ALLEN, F. H.; MOTHERWELL, W. D. S.; “*Applications of the Cambridge Structural Database in organic chemistry and crystal chemistry*”. Acta Cryst. B, 2002, v. 58, p. 407-422.

ANDERSEN, O. M.; MARKHAM, K. R.; “*Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*”. New York: Taylor & Francis Group, 1<sup>a</sup> ed., 2006.

ARAI, H.; HIGASHIGAKI, Y.; GOTO, M.; YARO, S. “*Structural Properties of Some Cyanoethenes with Optical Nonlinearity*”. Jpn. J. Appl. Phys., 1994, v. 33, p. 5755-5758.

ARANGO, C. L. M.; “*Modo de acción de la chalcona 1-(4-metil-fenil)-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-propenona como inhibidor de  $\beta$ -lactamasa: estudio cinético y caracterización inicial mediante espectrometría de masas*”. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Antioquia, Medellín, 2011.

BABU, N. J.; CHERUKUVADA, S.; THAKURIA, R.; NANGIA, A.; “*Conformational and synthon solymorphism in furosemide (Lasix)*”. Cryst. Growth Des., 2010, v. 10, p. 1979-1989.

BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRAGADE, C. N.; “*Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents*”. Bioorgan. Med. Chem., 2009, v.18, p. 1364-1370.

BERSTEIN, J. “*Polymorphism in molecular crystals*”. New York: Oxford University Press, 2002.

BHATT, P. M.; AZIM, Y.; THAKUR, T. S.; DESIRAJU, G. R.; “*Co-crystals of the anti-HIV drugs lamivudine and zidovudine*”. Cryst. Growth Des., 2009, v. 9, p. 951-957.

BILTON, C.; HOWARD, J. A. K.; MADHAVI, N. N. L.; NANGIA, A.; DESIRAJU, G. R.; ALLEN, F. H.; WILSON, C. C.; “*When is a polymorph not a polymorph? Helical trimeric O-H center dot center dot center dot O synthons in trans-1,4-diethynylcyclohexane-1,4-diol*”. Chem. Commun., 1999, n. 17, p. 1675-1676.

BITENCOURT, H. R.; SANTOS, L. S.; SOUZA FILHO, A. P. S.; “*Allelopathic of synthetic chalcone, its precursors and of related cetones and aldehydes*”. Revista Planta Daninha, 2007, v.25, n.4, p.747-753.

BLAGDEN, N.; de MATAS, M.; GAVAN, P. T.; YORK, P.; “*Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates*”. *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, 2007, v. 59, p. 617-630.

BRAGG, W. L.; “*The diffraction of X-rays by crystals*”. Nobel Lectures, London, Elsevier Publishing Company, 1922.

BRANDÃO, A. L.; “*Influência do polimorfismo na farmacotécnica de cápsulas no setor magistral*.” *Revista Racine*, 2006, v. 91, p. 01-28.

BRITTAİN, H. G.; “*Polymorphism in pharmaceutical solids*”. New York: Marcel Dekker, 1999.

BRITTAİN, H. G.; “*X-ray diffraction II: using single-crystal X-ray diffraction to study polymorphism and solvatomorphism*”. *Spectroscopy*, 2000, v. 15, p. 34-39.

BUERGER, M. J.; “*Elementary Crystallography*”. New York: John Wiley e Sons, 1954.

BUTTAR, D.; CHARLTON, M. H.; DOCHERTY, R.; STARBUCK, J.; “*Theoretical investigations of conformational aspects of polymorphism. Part 1: o-acetamidobenzamide*”. *J. Chem. Soc.*, 1998, v. 4, p. 763-772.

CAO, W.; BATES, S.; PECK, G. E.; WILDFONG, P. L. D.; QUI, Z.; MORRIS, K. R.; “*Quantitative determination of polymorphic composition in intact compacts by parallel-beam X-ray powder diffractometry*.” *J. Pharm. Biomed.*, 2002, v. 30, p. 1111-1119.

CHIOU, W. L.; “*The rate and extent of oral bioavailability versus the rate and extent of oral absorption: clarification and recommendation of terminology*”. *J. Pharmacokinet. Phar.*, 2001, v. 28, p. 3-6.

CLEGG, W.; “*Crystal Structure Analysis: Principle and Practices*”. New York: IUCr – Oxford University Press, 2<sup>a</sup> ed., 2009.

CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S.; PRIMO, J.; “*Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest*”. *J. Catal.*, 1995, v.151, p.60-66.

CRAVEN, B. M.; “*Introduction to X-ray diffraction*”. The Indiana University of Pennsylvania: ACA Summer Course in Small Molecule Crystallography, 2004.

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

CUNHA, S. “*Métodos simples de formação de monocristais de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X*”. *Química Nova*, 2008, v. 31, p. 906-909.

CUTHBERTSON, T.; GROU, T. L.; ROSE, S. D.; "1,3-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-epoxypropanone: an anticancer chalcone epoxide". *Acta Crystallogr. E*, 2005, v. 61, p. 4300-4302.

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

DESIRAJU, G. R.; "Polymorphism: the same and not quite the same". *Cryst. Growth Des.*, 2008, v. 8, p. 3-5.

DEY, S. K.; DAS, G.; "Conformational polymorphism of a simple tripodal podand bearing nitro functionality". *Cryst. Growth Des.*, 2010, v. 10, p. 754-760.

DHAR, D. N.; "The Chemistry of Chalcones and Related Compounds". New York: Wiley, 1981.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M.; "Bioactivities of chalcones". *Curr. Med. Chem.*, 1999, v. 6, p. 1125-1149.

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

FARRUGIA, L. J.; "WinGX and ORTEP for Windows: an update". *J. Appl. Crystallogr.*, 2012, v. 45, p. 849-854.

FERREIRA, F. F.; ANTONI, S. G.; ROSA, P. C. P.; SANTOS, C. D. P.; "Crystal structure determination of mebendazole form a using high-resolution synchrotron X-ray powder diffraction data". *J. Pharm. Sci.*, 2010, v. 99, p. 1734-1744.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M.; "Fundamentals of Crystallography". Oxford University Press, 2<sup>a</sup> ed., 2011.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N.; "Crystal Structure Analysis a Primer". 3<sup>a</sup> ed., Oxford University Press, 2010.

HILFIKER, H.; "Polymorphism". Weinheim, Wiley-VCH, 2006.

HSIEH C. T.; HSIEH T.J.; EL-SHAZLY M.; CHUANG D. W.; TSAI Y. H.; YEN C. T.; WU S. F.; WU Y. C.; CHANG F. R.; "Synthesis of chalcone derivatives as potential anti-diabetic agents." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, v. 22, p. 3912-3915.

KACHRIMANIS, K.; FUCKE, K.; NOISTERNIG, M.; SIEBENHAAR, B.; GRIESSER, U. J.; "Effects of moisture and residual solvent on the phase stability of orthorhombic paracetamol". *Pharm. Res.*, 2008, v. 25, p. 1440-1449.

KARLE, J.; HAUPTMAN, H.; "The phase and magnitudes of structure factors". *Acta Crystallogr.*, 1950, v. 3, p. 181-187.

KHAN, M. Z. I.; "Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities". Int. J. Pharm., 1996, v. 140, p. 131-143.

LAKE, C. H.; "Point Group Symmetry." The Indiana University of Pensilvania: ACA Summer Course in Small Molecule Crystallography, 2004.

LARIUCCI, C.; NAPOLITANO, H. B.; CUNHA, S.; "Inovação Tecnológica e Polimorfismo de Fármacos". Revista Processos Químicos, 2008, v. 2, p.59-65.

LAUE, M. von.; "Concerning the detection of X-ray interferences". Nobel Lectures, London, Elsevier Publishing Company, 1915.

LI, Y.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H.; "Quantification of polymorphic impurity in an enantiotropic polymorph system using differential scanning calorimetry, X-ray powder diffraction and Raman spectroscopy". Int. J. Pharm., 2011, v. 415, p. 110-118.

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

LU, J.; ROHANI, S.; "Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs)". Curr. Med. Chem., 2009, v. 16, p. 884-905.

MACARRONI, E.; MALPEZZI, L.; PANZERI, W.; MASCIOCCHI, N.; "Thermal and X-ray powder diffraction structural characterization of two benfluorex hydrochloride polymorphs". J. Pharmaceut. Biomed., 2010, v. 53, p. 1-6.

MARTINS, F. T.; "Aplicações Tecnológicas do Polimorfismo Farmacêutico". Revista Processos Químicos, 2010, v.4, p. 9-21.

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

MCCRONE, W. C.; "In Physics and Chemistry of the Organic Solid State". Ed. by Fox, D.; LABES, M. M.; WEISSBERGER, A.; New York, Wiley Interscience, 1965.

MÜLLER, P.; IRMER, R. H.; SPEK, A. L.; SCHNEIDER, T. R.; SAWAYA, M. R.; "Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL" New York: IUCr – Oxford University Press, 2006.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; ELLENA, J.; CUNHA, S.; "Caracterização de Fármacos Polimórficos". Revista Estudos, 2005, v. 32, p. 2021-2046.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, I.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; "Análise da difração de Raios X". Revista Processos Químicos, 2007, v. 1, p. 35-45.

NOVOA J.J.; BRAGA, D.; ADDADI, L.; "Engineering of Crystalline Materials Properties". Dordrecht, Springer, 2008.

PALENIK, G. J.; JENSEN, W. P.; SUH, I. H.; "The History of Molecular Structure Determination Viewed through the Nobel Prizes." J. Chem. Educ., 2003, v. 80, p. 753.

PATIL, P.S.; SHETTIGAR, V.; DHARMAPRAKASH, S. M.; "Synthesis and crystal structure of 1-(4-fluorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-one". Mol. Cryst. Liq. Cryst., 2007, v. 461, p. 123-130.

PÉREZ, C. N.; HENRIQUES, C. A.; MEDEIROS, K. C. F.; MEDEIROS, L. C. F.; "Catalisadores heterogêneos para a síntese de chalconas com interesse farmacológico". Revista Estudos, 2005, v. 32, p. 2111-2130.

RAO, Y. K.; FANG, S.; TZENG, Y.; "Synthesis and biological evaluation of 3',4',5'-trimethoxychalcone analogues as inhibitors of nitric oxide production and tumor cell proliferation". Bioorgan. Med. Chem., 2009, v. 17, p. 7909-7914.

RAW, A. S.; FURNESS, M. S.; GILL, D. S.; ADAMS, R. C.; HOLCOMBE, F. O.; YU, L. X.; "Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs)". Adv. Drug Deliver. Rev., 2004, v. 56, p. 397-414.

ROZMER, Z.; BERKI, T.; PERJÉSI, P.; "Different effects of two cyclic chalcone analogues on cell cycle of Jurkat T cells". Toxicol. In Vitro, 2006, v. 20, p. 1354 - 1362.

SAYRE, D.; "The squaring method: a new method for phase determination". Acta Cryst., 1952, v. 5, p. 60-65.

SHELDRICK, G. M.; "A Short History of SHELX." Acta Crystallogr. A, 2008, v. 64, p. 112-122.

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

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; "Farmacognosia da planta ao medicamento". Porto Alegre, UFSC, 6ª ed., 2007.

SLUIS, P. van der.; SPEK, A. L.; "BYPASS: an effective method for the refinement of crystal structures containing disordered solvent regions". Acta Crystallogr. A, 1990, v. 46, p. 194-201.

SPEK, A. I.; "Single-crystal structure validation with the program PLATON". J. Appl. Crystallogr., 2003, v. 36, p.7-13.

SOLOMON, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; "Organic Chemistry". USA: John Wiley and Sons, 9<sup>a</sup> ed., 2008.

SREEDHAR, N. Y.; JAYAPAL, M. R.; PRASAD, K. S.; PRASAD, P. R.; "Synthesis and characterization of 4-Hydroxy Chalcone using PEG-400 as a recyclable solvent". Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci., 2010, p.480-485.

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

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H.; "X-Ray Structure Determination". New York: Wiley-Interscience, 2<sup>a</sup> ed., 1989.

TAKEHIRA, R.; MOMOSEB, Y.; YAMAMURA, S.; "Quantitative analysis of crystalline pharmaceuticals in tablets by pattern-fitting procedure using X-ray diffraction pattern". Int. J. Pharm., 2010, v. 398, p. 33-38.

TRASK, A. V.; "Polymorphism perspective". Mol. Pharm., 2007, v. 4, p. 301-309.

VANCHINATHAN, K.; BHAGAVANNARAYANA, G.; MUTHU, K.; MEENAKSHISUNDARAM, S. P.; "Synthesis, crystal growth and characterization of 1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one: An organic crystal". Physic. B, 2011.

VIDENOVA-ADRABINSKA, V.; NOWAK, A. N.; WILK, M.; JANCZAK, J.; BARAN, J.; "Crystal polymorphism of sodium benzene-1,3-dicarboxy-5-sulfonate monohydrate". J. Mol. Struct., 2011, v.996, p. 53-63.

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W.; "Crystalline Solids". Adv. Drug Deliver. Rev., 2001, v. 48, p. 3-26.

WU, J.; WANG, C.; CAI, Y.; PENG, J.; LIANG, D.; ZHAO, Y.; LI, X.; WU, X.; LIANG, G.; "Synthesis and crystal structure of chalcones as well as on cytotoxicity and antibacterial properties". Med. Chem. Res., 2011.

ZERKOWSKI, J. A.; MACDONALD, J. C.; WHITESIDES, G. M.; "Polymorphic packing arrangements in a class of engineered organic crystals". Chem. Mater., 1997, v. 9, p. 1933-1941.

## organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

**(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one**P. S. Carvalho-Jr,\* L. O. Sallum, A. F. Cidade,  
G. L. B. Aquino and H. B. Napolitano

Department of Chemistry, State University of Goiás, Anápolis, Brazil

Correspondence e-mail: pauljunior@ueg.br

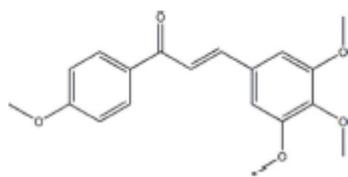
Received 2 June 2011; accepted 18 July 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study; T = 293 K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002 \text{ \AA}$ ;  
R factor = 0.056; wR factor = 0.174; data-to-parameter ratio = 16.8

The title compound,  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ , was synthesized by reaction of 4-methoxyacetophenone and 3,4,5-trimethoxy-benzaldehyde. The aromatic rings form a dihedral angle of  $36.39 (7)^\circ$ . Two intramolecular  $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$  hydrogen bonds occur. The crystal packing features weak  $\text{C}-\text{H} \cdots \text{O}$  interactions.

## Related literature

For background to chalcones and the biological activity and derivatives, see: Dhar (1981); Dimmock *et al.* (1999). For their applications as organic non-linear optical materials, see: Sarojini *et al.* (2006) and for their choleric and hepatoprotective activity, see: Ni *et al.* (2004). For the synthesis of chalcones, see: Patil *et al.* (2009). For the potential use of these compounds or chalcone-rich plant extracts as drugs or food preservatives, see: Di Carlo *et al.* (1999). For related structures, see: Sathya Moorthi *et al.* (2005); Cai *et al.* (2011); Vijay Kumar *et al.* (2011); Bibila Mayaya Bisseyou *et al.* (2007). The title compound was prepared by an aldol Claisen-Schmidt condensation reaction, see: Bandgar *et al.* (2009, 2010); Hathaway (1987).



## Experimental

## Crystal data

 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$  $M_r = 328.35$ Monoclinic,  $P2_1/c$  $a = 7.5770 (1) \text{ \AA}$  $b = 16.2530 (3) \text{ \AA}$  $c = 14.0850 (3) \text{ \AA}$  $\beta = 107.528 (1)^\circ$  $V = 1654.02 (5) \text{ \AA}^3$  $Z = 4$ Mo  $K\alpha$  radiation $\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$  $T = 293 \text{ K}$  $0.2 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$ 

## Data collection

Nonius KappaCCD diffractometer  
27371 measured reflections  
3733 independent reflections  
 $R_{int} = 0.130$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.056$   
 $wR(F^2) = 0.174$   
 $S = 1.02$   
3733 reflections  
222 parameters  
H-atom parameters constrained  
 $\Delta\rho_{max} = 0.27 \text{ e \AA}^{-3}$   
 $\Delta\rho_{min} = -0.27 \text{ e \AA}^{-3}$

Table 1

Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}, ^\circ$ ).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
C9—H9...O2	0.98	2.51	3.415 (2)	165
C16—H16A...O2	0.96	2.55	3.484 (2)	165
C18—H18C...O1	0.96	2.53	3.332 (2)	142

Symmetry code: (i)  $x, y, z - 1$ .

Data collection: COLLECT (Hooft, 1998); cell refinement: SCALEPACK (Otwinowski & Minor, 1997); data reduction: DENZO (Otwinowski & Minor, 1997) and SCALEPACK; program(s) used to solve structure: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); molecular graphics: ORTEP-3 for Windows (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: WinGX (Farrugia, 1999).

The authors thank the Brazilian Federal Agency CAPES.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: ZJ2014).

## References

- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Gawande, N. M. & Khobragade, C. N. (2009). *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 8166–8173.
- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, I. V. & Khobragade, C. N. (2010). *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 1364–1370.
- Bibila Mayaya Bisseyou, Y., Soro, A. P., Sissouma, D., Giorgi, M. & Ebby, N. (2007). *Acta Cryst.* **E63**, o4758–o4759.
- Cai, Y., Wang, Z., Li, Z., Zhang, M. & Wu, J. (2011). *Acta Cryst.* **E67**, o1432.
- Dhar, D. N. (1981). *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, p. 213. New York: Wiley-Interscience.
- Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A. & Capasso, F. (1999). *Life Sci.* **65**, 337–353.
- Dimmock, J. R., Raghavan, S. K., Logan, B. M. & Bigam, G. E. (1999). *Curr. Med. Chem.* **6**, 1125–1149.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Hathaway, B. A. (1987). *J. Chem. Educ.* **64**, 367–368.
- Hooft, R. W. W. (1998). COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- Ni, L., Meng, Q. M. & Sirotski, J. (2004). *Exp. Opin.* **14**, 1669–1691.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography, Part A*, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Patil, C. B., Mahajan, S. K. & Kamli, S. A. (2009). *J. Pharm. Sci. Res.* **3**, 11–22.
- Sarojini, B. K., Narayana, B., Ashalatha, B. V., Indira, I. & Lobo, K. G. (2006). *J. Cryst. Growth*, **295**, 54–59.
- Sathya Moorthi, S., Chinnakali, K., Nanjundan, S., Selvam, P., Pan, H.-K. & Yu, X.-L. (2005). *Acta Cryst.* **E61**, o743–o745.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Vijay Kumar, D., Thiyyeswamy, G. B., Jayashree, B. S. & Sridhar, M. A. (2011). *Acta Cryst.* **E67**, o1492.

*Acta Cryst.* (2011). **E67**, o2126 [doi:10.1107/S1600536811028984]

**(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one**

**P. S. Carvalho-Jr, L. O. Sallum, A. F. Cidade, G. L. B. Aquino and H. B. Napolitano**

**Comment**

Chalcones are a medicinally important class of compounds and are known for possessing various biological activities such as antibacterial, antiviral, anthelmintic, amoebicidal, antiulcer, insecticidal, antiprotozoal, anticancer, cytotoxic, immunosuppressive activities and other bioactivities (Dhar, 1981; Dimmock *et al.*, 1999). Recently, some chalcones were approved for therapeutic use, such as methoxychalcone (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-(2,4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one, marketed in France and Italy, with choleric and hepatoprotective activities (Ni *et al.*, 2004). Moreover, a literature survey showed dimethoxy and trimethoxychalcone derivatives as effective anti-inflammatory agents (Bandgar *et al.*, 2010).

The (*E*)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one is a methoxychalcone which the structure shows two aromatic rings linked by prop-2-en-1-one group. The refined molecular structure is shown in Fig. 1. Due to p- $\pi$  conjugation, the  $C_{sp^2}$ -O bonds [O2—C7 = 1.2249 (2) Å] are significantly shorter than the  $C_{sp^3}$ -O bonds [O1—C19 = 1.4240 (2) Å; O3—C18 = 1.415 (2) Å; O4—C17 = 1.413 (2) Å and O5—C16 = 1.4294 (2) Å]. The methoxy substituted groups around the benzene rings are almost planar and the dihedral angles C5—C6—C7—C8, C6—C7—C8—C9, C7—C8—C9—C10 and C8—C9—C10—C11 are -23.0 (2)°, 169.3 (2)°, 177.7 (2)° and -4.4 (2)°, respectively, indicating the molecule has a non-planar conformation.

The crystal structure is stabilized by C—H $\cdots$ O contacts (Table 1). There is intermolecular hydrogen bonding involving C9 acting as H-bond donor, via H9, to O2 in the adjacent molecules at -x+1, -y+1, -z resulting in a dimer.

**Experimental**

The title compound,  $C_{19}H_{20}O_5$ , has been prepared by the aldol Claisen-Schmidt condensation (Hathaway, 1987; Bandgar *et al.*, 2009) by the reaction of a mixture of 4-methoxy-acetophenone (0,3 mg; 2 mmol) and 3,4,5-trimethoxy-benzaldehyde (0,39 mg; 2 mmol) and NaOH (50% p/v) at 257 K for 24 h. The light yellow solid (m.p. 404.25 - 405.65 K) thus obtained was filtered, washed with water and dried. Crystals of suitable quality for single crystal X-ray diffraction were grown in methanol.

**Refinement**

The space group  $P2_1/c$  was uniquely assigned from the systematic absences. All the H-atoms were placed in calculated positions and treated as riding atoms [ $C_{aromatic}$ -H = 0.93 Å and  $C_{sp^3}$ -H = 0.96 Å], with a displacement parameter  $U_{iso}$  set equal to 1.2 times  $U_{eq}$  that of the parent atom, and  $C_{sp^3}$  and aromatic H.

## supplementary materials

---

### Figures

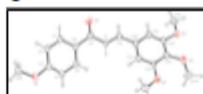


Fig. 1. Molecular structure showing 30% probability displacement ellipsoids.

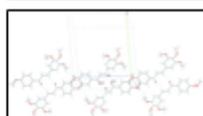


Fig. 2. The packing viewed along *c* axis with C—H...O interactions, indicating the dimer

### (*E*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one

#### Crystal data

$C_{19}H_{20}O_5$	$F(000) = 696$
$M_r = 328.35$	$D_x = 1.319 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1/c$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 7.5770 (1) \text{ \AA}$	Cell parameters from 14574 reflections
$b = 16.2530 (3) \text{ \AA}$	$\theta = 2.6\text{--}27.5^\circ$
$c = 14.0850 (3) \text{ \AA}$	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 107.528 (1)^\circ$	$T = 293 \text{ K}$
$V = 1654.02 (5) \text{ \AA}^3$	Prism, pale yellow
$Z = 4$	$0.2 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$

#### Data collection

Nonius KappaCCD diffractometer	2907 reflections with $I > 2\sigma(I)$
graphite	$R_{\text{int}} = 0.130$
Detector resolution: 9 pixels $\text{mm}^{-1}$	$\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 2.8^\circ$
CCD scans	$h = -9 \rightarrow 8$
27371 measured reflections	$k = -20 \rightarrow 21$
3733 independent reflections	$l = -18 \rightarrow 17$

#### Refinement

Refinement on $F^2$	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.056$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.174$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.115P)^2 + 0.1311P]$
$S = 1.02$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
3733 reflections	$(\Delta\sigma)_{\text{max}} = 0.002$
	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.27 \text{ e \AA}^{-3}$

## supplementary materials

222 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.27 \text{ e \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: <i>SHELXL</i>
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction coefficient: 0.085 (10)

### Special details

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

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

### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C6	0.28843 (19)	0.01968 (8)	0.72913 (10)	0.0440 (3)
C3	0.2444 (2)	0.01579 (9)	0.91868 (10)	0.0478 (4)
O5	-0.33915 (16)	0.26263 (7)	0.32667 (8)	0.0592 (3)
C7	0.3073 (2)	0.01831 (8)	0.62695 (11)	0.0465 (3)
O1	0.21258 (17)	0.01994 (7)	1.00875 (8)	0.0613 (3)
O3	0.06505 (17)	0.22341 (7)	0.13696 (8)	0.0594 (3)
C13	-0.1306 (2)	0.24141 (9)	0.23514 (10)	0.0496 (4)
O2	0.41266 (17)	-0.03016 (7)	0.60508 (9)	0.0623 (3)
C14	0.0304 (2)	0.20629 (8)	0.22489 (9)	0.0472 (3)
C11	-0.0614 (2)	0.18197 (9)	0.39957 (10)	0.0478 (3)
H11	-0.0896	0.1757	0.459	0.057*
C1	0.3390 (2)	-0.04924 (8)	0.78977 (11)	0.0475 (3)
H1	0.3901	-0.0943	0.7669	0.057*
C9	0.21256 (19)	0.09013 (9)	0.46478 (10)	0.0464 (3)
H9	0.3105	0.0638	0.4504	0.056*
C15	0.1421 (2)	0.15689 (9)	0.29994 (10)	0.0471 (3)
H15	0.2474	0.1324	0.2917	0.057*
C10	0.09579 (19)	0.14423 (8)	0.38773 (9)	0.0451 (3)
C5	0.2205 (2)	0.08797 (9)	0.76692 (11)	0.0501 (4)
H5	0.1881	0.1351	0.728	0.06*
O4	-0.24822 (19)	0.28028 (7)	0.15454 (8)	0.0700 (4)
C12	-0.1763 (2)	0.22889 (9)	0.32326 (10)	0.0475 (4)
C4	0.2007 (2)	0.08672 (9)	0.86115 (11)	0.0528 (4)
H4	0.1583	0.1332	0.8861	0.063*
C2	0.3152 (2)	-0.05237 (9)	0.88338 (10)	0.0502 (4)
H2	0.3463	-0.0996	0.9221	0.06*
C8	0.1902 (2)	0.07561 (9)	0.55307 (10)	0.0503 (4)
H8	0.0955	0.103	0.5694	0.06*
C17	-0.2865 (3)	0.36460 (11)	0.16310 (12)	0.0693 (5)

## supplementary materials

HI7A	-0.3621	0.3708	0.2064	0.104*
HI7B	-0.3508	0.3863	0.0985	0.104*
HI7C	-0.1724	0.394	0.1902	0.104*
C16	-0.3984 (2)	0.24404 (11)	0.41148 (12)	0.0602 (4)
HI6A	-0.4186	0.1859	0.4141	0.09*
HI6B	-0.5116	0.2728	0.4064	0.09*
HI6C	-0.3049	0.261	0.4709	0.09*
C18	0.2381 (3)	0.19903 (12)	0.12726 (13)	0.0702 (5)
HI8A	0.3358	0.22	0.1825	0.105*
HI8B	0.2513	0.2205	0.0663	0.105*
HI8C	0.2446	0.1401	0.1265	0.105*
C19	0.2388 (3)	-0.05277 (12)	1.06778 (12)	0.0666 (5)
HI9A	0.1621	-0.096	1.0306	0.1*
HI9B	0.2058	-0.0421	1.1273	0.1*
HI9C	0.3663	-0.0692	1.0852	0.1*

### Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
C6	0.0425 (7)	0.0436 (7)	0.0430 (7)	-0.0002 (5)	0.0086 (5)	0.0042 (5)
C3	0.0491 (8)	0.0517 (8)	0.0401 (7)	-0.0033 (6)	0.0098 (6)	0.0043 (5)
O5	0.0536 (7)	0.0738 (7)	0.0466 (6)	0.0147 (5)	0.0095 (5)	0.0039 (5)
C7	0.0463 (7)	0.0433 (7)	0.0502 (8)	0.0004 (6)	0.0150 (6)	0.0046 (5)
O1	0.0772 (8)	0.0628 (7)	0.0459 (6)	0.0058 (5)	0.0215 (5)	0.0096 (4)
O3	0.0722 (8)	0.0672 (7)	0.0393 (5)	0.0078 (5)	0.0175 (5)	0.0058 (4)
C13	0.0562 (9)	0.0490 (7)	0.0348 (7)	0.0022 (6)	0.0006 (6)	-0.0041 (5)
O2	0.0736 (8)	0.0566 (6)	0.0648 (7)	0.0189 (5)	0.0331 (6)	0.0119 (5)
C14	0.0581 (8)	0.0468 (7)	0.0336 (6)	-0.0044 (6)	0.0090 (6)	-0.0039 (5)
C11	0.0491 (8)	0.0547 (8)	0.0367 (6)	0.0003 (6)	0.0087 (5)	-0.0003 (5)
C1	0.0497 (8)	0.0413 (7)	0.0470 (7)	0.0024 (6)	0.0078 (6)	0.0017 (5)
C9	0.0444 (7)	0.0478 (7)	0.0452 (7)	0.0016 (5)	0.0109 (6)	0.0023 (5)
C15	0.0495 (7)	0.0492 (7)	0.0409 (7)	-0.0006 (6)	0.0112 (6)	-0.0008 (5)
C10	0.0459 (7)	0.0467 (7)	0.0382 (6)	-0.0028 (6)	0.0057 (5)	-0.0002 (5)
C5	0.0577 (8)	0.0432 (7)	0.0489 (7)	0.0076 (6)	0.0152 (6)	0.0092 (6)
O4	0.0862 (9)	0.0722 (8)	0.0379 (6)	0.0246 (6)	-0.0021 (5)	-0.0010 (5)
C12	0.0463 (8)	0.0503 (8)	0.0407 (7)	0.0023 (6)	0.0050 (6)	-0.0043 (5)
C4	0.0623 (9)	0.0463 (7)	0.0494 (8)	0.0075 (6)	0.0163 (7)	0.0041 (6)
C2	0.0556 (8)	0.0428 (7)	0.0462 (7)	0.0006 (6)	0.0062 (6)	0.0096 (5)
C8	0.0484 (8)	0.0562 (8)	0.0453 (7)	0.0087 (6)	0.0125 (6)	0.0053 (6)
C17	0.0765 (11)	0.0667 (10)	0.0584 (9)	0.0204 (9)	0.0110 (8)	0.0105 (8)
C16	0.0577 (9)	0.0657 (10)	0.0594 (9)	0.0082 (7)	0.0210 (8)	0.0027 (7)
C18	0.0911 (13)	0.0769 (11)	0.0506 (9)	0.0143 (9)	0.0333 (9)	0.0034 (7)
C19	0.0736 (11)	0.0730 (11)	0.0529 (9)	0.0016 (8)	0.0188 (8)	0.0205 (7)

### Geometric parameters ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

C6—C1	1.3906 (19)	C9—C10	1.4682 (19)
C6—C5	1.395 (2)	C9—H9	0.93
C6—C7	1.4889 (19)	C15—C10	1.3986 (19)

sup-4

supplementary materials

C3—O1	1.3626 (17)	C15—H15	0.93
C3—C2	1.387 (2)	C5—C4	1.380 (2)
C3—C4	1.3906 (19)	C5—H5	0.93
O5—C12	1.3645 (18)	O4—C17	1.413 (2)
O5—C16	1.4204 (19)	C4—H4	0.93
C7—O2	1.2249 (18)	C2—H2	0.93
C7—C8	1.4771 (19)	C8—H8	0.93
O1—C19	1.4240 (19)	C17—H17A	0.96
O3—C14	1.3699 (16)	C17—H17B	0.96
O3—C18	1.415 (2)	C17—H17C	0.96
C13—O4	1.3685 (17)	C16—H16A	0.96
C13—C14	1.393 (2)	C16—H16B	0.96
C13—C12	1.400 (2)	C16—H16C	0.96
C14—C15	1.393 (2)	C18—H18A	0.96
C11—C12	1.390 (2)	C18—H18B	0.96
C11—C10	1.394 (2)	C18—H18C	0.96
C11—H11	0.93	C19—H19A	0.96
C1—C2	1.384 (2)	C19—H19B	0.96
C1—H1	0.93	C19—H19C	0.96
C9—C8	1.326 (2)		
C1—C6—C5	118.15 (13)	O5—C12—C11	123.77 (13)
C1—C6—C7	119.52 (12)	O5—C12—C13	116.13 (12)
C5—C6—C7	122.33 (12)	C11—C12—C13	120.06 (13)
O1—C3—C2	124.72 (12)	C5—C4—C3	119.79 (13)
O1—C3—C4	115.06 (13)	C5—C4—H4	120.1
C2—C3—C4	120.22 (13)	C3—C4—H4	120.1
C12—O5—C16	117.36 (12)	C1—C2—C3	119.18 (12)
O2—C7—C8	121.82 (14)	C1—C2—H2	120.4
O2—C7—C6	120.82 (12)	C3—C2—H2	120.4
C8—C7—C6	117.33 (12)	C9—C8—C7	123.60 (13)
C3—O1—C19	118.02 (13)	C9—C8—H8	118.2
C14—O3—C18	117.77 (12)	C7—C8—H8	118.2
O4—C13—C14	118.37 (13)	O4—C17—H17A	109.5
O4—C13—C12	121.95 (14)	O4—C17—H17B	109.5
C14—C13—C12	119.36 (12)	H17A—C17—H17B	109.5
O3—C14—C15	124.40 (13)	O4—C17—H17C	109.5
O3—C14—C13	115.01 (12)	H17A—C17—H17C	109.5
C15—C14—C13	120.59 (13)	H17B—C17—H17C	109.5
C12—C11—C10	120.51 (12)	O5—C16—H16A	109.5
C12—C11—H11	119.7	O5—C16—H16B	109.5
C10—C11—H11	119.7	H16A—C16—H16B	109.5
C2—C1—C6	121.57 (13)	O5—C16—H16C	109.5
C2—C1—H1	119.2	H16A—C16—H16C	109.5
C6—C1—H1	119.2	H16B—C16—H16C	109.5
C8—C9—C10	125.52 (13)	O3—C18—H18A	109.5
C8—C9—H9	117.2	O3—C18—H18B	109.5
C10—C9—H9	117.2	H18A—C18—H18B	109.5
C14—C15—C10	119.90 (13)	O3—C18—H18C	109.5
C14—C15—H15	120	H18A—C18—H18C	109.5

## supplementary materials

C10—C15—H15	120	H18B—C18—H18C	109.5
C11—C10—C15	119.49 (12)	O1—C19—H19A	109.5
C11—C10—C9	121.44 (12)	O1—C19—H19B	109.5
C15—C10—C9	119.06 (13)	H19A—C19—H19B	109.5
C4—C5—C6	120.99 (12)	O1—C19—H19C	109.5
C4—C5—H5	119.5	H19A—C19—H19C	109.5
C6—C5—H5	119.5	H19B—C19—H19C	109.5
C13—O4—C17	118.42 (12)		
C1—C6—C7—O2	-21.4 (2)	C1—C6—C5—C4	-1.2 (2)
C5—C6—C7—O2	158.90 (15)	C7—C6—C5—C4	178.5 (2)
C1—C6—C7—C8	156.7 (2)	C14—C13—O4—C17	-120.1 (2)
C5—C6—C7—C8	-23.0 (2)	C12—C13—O4—C17	66.4 (2)
C2—C3—O1—C19	-5.5 (2)	C16—O5—C12—C11	-3.9 (2)
C4—C3—O1—C19	174.5 (2)	C16—O5—C12—C13	173.9 (2)
C18—O3—C14—C15	-9.2 (2)	C10—C11—C12—O5	175.0 (2)
C18—O3—C14—C13	171.6 (2)	C10—C11—C12—C13	-2.6 (2)
O4—C13—C14—O3	7.7 (2)	O4—C13—C12—O5	-4.4 (2)
C12—C13—C14—O3	-178.7 (2)	C14—C13—C12—O5	-177.7 (2)
O4—C13—C14—C15	-171.4 (2)	O4—C13—C12—C11	173.5 (2)
C12—C13—C14—C15	2.1 (2)	C14—C13—C12—C11	0.1 (2)
C5—C6—C1—C2	3.0 (2)	C6—C5—C4—C3	-1.7 (2)
C7—C6—C1—C2	-176.6 (2)	O1—C3—C4—C5	-177.3 (2)
O3—C14—C15—C10	179.0 (2)	C2—C3—C4—C5	2.8 (2)
C13—C14—C15—C10	-1.9 (2)	C6—C1—C2—C3	-2.0 (2)
C12—C11—C10—C15	2.9 (2)	O1—C3—C2—C1	179.1 (2)
C12—C11—C10—C9	-176.0 (2)	O4—C3—C2—C1	-1.0 (2)
C14—C15—C10—C11	-0.6 (2)	C10—C9—C8—C7	177.7 (2)
C14—C15—C10—C9	178.3 (2)	O2—C7—C8—C9	-12.8 (2)
C8—C9—C10—C11	-4.4 (2)	C6—C7—C8—C9	169.1 (2)
C8—C9—C10—C15	176.7 (2)		

### Hydrogen-bond geometry ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

<i>D</i> — <i>H</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> — <i>H</i>	<i>H</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> — <i>H</i> ... <i>A</i>
C9—H9...O2 <sup>i</sup>	0.93	2.51	3.415 (2)	165
C16—H16A...O2 <sup>ii</sup>	0.96	2.55	3.484 (2)	165
C18—H18C...O1 <sup>iii</sup>	0.96	2.53	3.332 (2)	142

Symmetry codes: (i) ; (ii) ; (iii) *x*, *y*, *z*-1.

Fig. 1

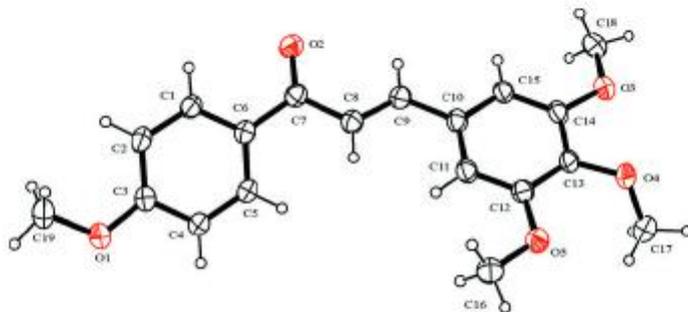


Fig. 2

