



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

ESTUDO ESTRUTURAL DE DUAS ALDAZINAS E DE UMA AMINOCHALCONA

LEONARDO RODRIGUES DE ALMEIDA

ANÁPOLIS - GO 2015

LEONARDO RODRIGUES DE ALMEIDA

ESTUDO ESTRUTURAL DE DUAS ALDAZINAS E DE UMA AMINOCHALCONA

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

Área de concentração: Físico-Química

Orientador: Prof Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis – GO

2015

ALMEIDA, Leonardo Rodrigues de.

"Estudo Estrutural de Duas Aldazinas e de Uma Aminochalcona" / Leonardo Rodrigues de Almeida – Anápolis, 2015.

203 folhas. iL figuras.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Goiás, Câmpus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Anápolis 2015.

1. Cristalografia. 2. Azinas. 3. Chalconas.

I. Título

ESTUDO ESTRUTURAL DE DUAS ALDAZINAS E DE UMA AMINOCHALCONA

LEONARDO RODRIGUES DE ALMEIDA

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

Aprovada em 02/09/2015 por:

Dapelisen

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG)

Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva (ÜEG)

Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (UFG)

ANÁPOLIS – GO SETEMBRO 2015

À Deus, à toda minha família, aos amigos, aos professores que em sua tarefa de ensinar me guiaram até aqui, e a natureza a partir de onde emergem fenômenos para serem estudados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por iluminar meu caminho e por dar a força suficiente para tal tarefa.

À toda minha Família, em especial aos meus pais Bertilha R, de Melo e Luiz C. de Almeida, pelo apoio, pela confiança, pelo carinho e por sempre acreditar no meu melhor.

Aos incontestáveis amigos (devido ao demasiado tamanho da lista de amigos - melhor não citar os nomes para evitar injustiças), que sempre formam uma corrente positiva de apoio e fidelidade, nunca permitindo baixo astral nem desânimo, obrigado por todos os momentos de descontração e por fazerem desta etapa concluída uma linda vitória. Aos colegas de mestrado, pelo trabalho coletivo durante as disciplinas, pelos conhecimentos e momentos compartilhados ao longo destes 2 anos. Aos membros e amigos do grupo " (φ) Café Philosófico", onde nos permitimos elucubrações sobre tudo (ou quase tudo). Também aos amigos de São Carlos, pela estadia quando fora necessária.

Ao Professor, Orientador e Amigo Hamilton B. Napolitano (Chefe), pelo trabalho que fizemos ao longo dos últimos anos, pelo apoio, por acreditar em mim e na minha capacidade, por guiar meu caminho acadêmico desde a graduação, pelas sugestões no momento certo e por todo conhecimento compartilhado. Também pelas discussões científicas, filosóficas, políticas, e até esportivas.

Sou imensamente grato aos seguintes Professores e Colaboradores: Dr. Gilberto L. B. Aquino e aluna Andreza S. F. (Síntese e cristalização das Azinas); Dr. Guilherme R. de Oliveira e aluno Murilo M. dos Anjos (Síntese e cristalização da Aminochalcona) ambos por fornecerem as moléculas alvo de estudo neste trabalho; Dr. Valter H. C. Silva, pela amizade e pelas discussões científicas, e ainda pela grande contribuição na execução dos cálculos via DFT paras as Azinas; Dr. Solemar S. Oliveira, pelas discussões científicas e pela contribuição na execução de cálculos via DMCP para trabalhos posteriores à dissertação com as Azinas. Aos demais Professores do mestrado, pelas contribuições imensuráveis para minha formação. Estendo os agradecimentos aos membros do Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) e à secretaria do mestrado em ciências moleculares.

Ao Instituto de Física de São Carlos, em especial ao professor Dr. Javier A. Ellena, e aos colegas Paulo de Sousa e Juan C. T. Clavijo, pela coleta dos dados da difração de raios-X referentes às Azinas.

Aos organizadores e Professores do ACA (American Crystallographic Association) Summer Course, em especial Dr. Allen G. Oliver, Amy Sarjeant e Peter Müller (Coleta de dados da difração de raios-X referente à Aminochalcona).

À agência financiadora CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo suporte financeiro por meio da Bolsa de Estudos, sem a qual este trabalho não teria sido possível.

"Visto que todos nós aspiramos a ser felizes, e que obviamente atingimos esse estado mediante o uso das coisas, e de um uso correto, e que é o saber que proporciona a retidão e o êxito, então parece-me que é necessário que todo homem se prepare, de todos os modos, para ser o mais sábio possível, não achas?" Platão, Eutidemo, 282a

RESUMO

Chalconas e azinas são duas classes distintas de compostos orgânicos, mas têm em comum os fatos de serem facilmente obtidas por via de síntese, e que apresentam acentuado potencial para diversas aplicações tecnológicas, sendo estas distintas conforme a presença de grupos substituintes e sua conformação estrutural. A cristalografia é uma metodologia científica, que permite conhecer o arranjo tridimensional molecular, trazendo importantes informações para as Ciências Moleculares. Neste trabalho foram aplicadas as principais etapas do trabalho cristalográfico no estudo estrutural de uma aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂, e das azinas C₂₀H₂₄N₂ e C₁₇H₁₇N₃O₂. Foram estudados os parâmetros geométricos e arranjo supramolecular, que inclui as interações intermoleculares, por meio dos dados estruturais e das superfícies de Hirshfeld (dnorm, shape index e fingerprint). No caso da aminochalcona, verifica-se a presença de ligações de hidrogênio não clássicas dos tipos O-H···O e N-H···O, além de interações hidrofóbicas π - π stacking e C–H··· π . Para as azinas, foram realizados cálculos computacionais, utilizando Teoria do Funcional de Densidade (DFT), de propriedades geométricas comparadas com dados experimentais por meio de RMSD (no caso da azina C₂₀H₂₄N₂, os problemas cristalográficos justificam os cálculos); cálculos de parâmetros termodinâmicos ΔE , ΔH e ΔG ; e análise de NBOs para a azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$, motivados pela presença de ligações de hidrogênio não clássicas C–H···O, interações π - π stacking estabilizando dímeros e principalmente por haver uma interação não convencional do tipo C-H···H-C, conectando dímeros ao longo do arranjo cristalino.

Palavras-chave: Aminochalcona, Azinas, Cristalografia, Teoria do Funcional de Densidade, Superfície de Hirshfeld.

ABSTRACT

Chalcones and azines are two distinct classes of organic compounds, but they have in common the fact that are easily obtained by the synthesis route, which exhibit enhanced potential for many technological applications, being different according to the presence of substituents and its structural conformation. Crystallography is a scientific methodology that allows to know the molecular three-dimensional arrangement, bringing important information for Molecular Sciences. In this work, were applied the main stages of crystallographic work on the structural study of the aminochalcone C₁₅H₁₂BrNO₂, and azines C₂₀H₂₄N₂ and C₁₇H₁₇N₃O₂. The study were carried out for geometrical parameters and supramolecular arrangement, which includes the intermolecular interactions, through structural data and Hirshfeld surfaces (dnorm, shape index and fingerprint). In the case of aminochalcone, has noted the presence of non-classical hydrogen bonds of types O-H···O and C···O-H, in addition to hydrophobic π - π stacking interactions and C-H $\cdots\pi$. For azines, computer calculations were performed using Density Functional Theory (DFT), to geometric properties compared with experimental data through RMSD (in the case of $C_{20}H_{24}N_2$ azine, the crystallographic problems justify the calculations); calculations of thermodynamic parameters ΔE , DH and ΔG ; and NBOs analysis for C₁₇H₁₇N₃O₂ azine, motivated by the presence of nonclassical hydrogen bonds C-H···O and π - π stacking interactions that stabilizes dimers, but mainly because an unconventional interaction of type C-H···H-C connecting the dimers along the crystalline arrangement.

Keywrods: Aminochalcone, Azines, Crystallography, Density Functional Theory, Hirshfeld Surface.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Representação da estrutura de uma chalcona19
Figura 1.2: Esquema da Reação de Condensação Aldólica de Claisen–Schmidt entre o benzaldeído + Grupo R ¹ (1) e acetofenona + Grupo R ² (2) e para a formação da cetona α - β insaturada, chalcona + Grupo R ¹ e Grupo R ² (3)21
Figura 1.3: Representação da estrutura de azinas. R ₁ , R ₂ , R ₃ e R ₄ são os grupos substituintes.
Figura 1.4: Ilustração fora de escala de alguns tipos de interação π - π com a representação dos seus respectivos mapas de potencial eletrostáticos: (a) "Sanduíche"; (b) Paralelamente deslocada; e (c) interação C-H··· π também conhecida como "interação T". Indicando: Cg1 e Cg2 como os centros geométricos dos anéis d1 = distância interplanar; d2 = deslocamento dos sistemas π ; e d3 distância intercentroides; δ + e δ - são as cargas parciais no mapa de potencial eletrostático calculados com método semi-empírico pm6 (STEWART, 2007).30
Figura 1.5: Representação da superfície de Hirshfeld apresentando cinco diferentes funções mapeadas (normalizada, <i>di</i> , <i>de</i> , forma indexada, curvada) e uma projeção bidimensional definida pelo <i>fingerprint</i> . Imagens geradas pelo software CrystalExplorer 3.1 (WOLFF, 2012)
Figura 1.6: Representação das fórmulas estruturais esperadas no trabalho. (a) Aminochalcona; (b) Azinas
Figura 2.1: Parâmetros de definição da cela unitária e representação de uma rede cristalina39
Figura 2.2: As 14 redes de Bravais. Nota: Todos os ângulos de 90° foram omitidos44
Figura 2.3: Projeções estereográficas dos eixos de rotação: (A) próprios e (B) impróprios46
Figura 2.4: Representação esquemática de um tubo de geração de raios X55
Figura 2.5: Modelo de Laue para a difração por uma fileira de átomos60
Figura 2.6: Ilustração de imagem obtida em uma difração de raios-X para o cristal de sulfeto de zinco
Figura 2.7: Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg. θ é o ângulo entre o feixe de raios X incidente e o plano difrator <i>hkl</i> . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é AC + CB = 2d <i>hkl</i> sen θ . A condição de difração é verificada quando a diferença de caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ . O módulo do vetor S <i>hkl</i> é o inverso da distância interplanar d <i>hkl</i>
Figura 2.8: Componentes axiais do ponto x, y, z
Figura 2.9: Parte do mapa de densidade eletrônica com resolução compatível para a identificação de um provável anel aromático
Figura 2.10: Esquema da construção do mapa de densidade eletrônica em 2D, conforme aumento da precisão dos dados refinados (1) 5.5 Å; (2) 2.5 Å; (3) 1.5 Å; (4) 0.8 Å75
Figura 3.1: Métodos de Cristalização usados na obtenção de monocristais de chalconas e azinas: (a) Difusão indireta de vapores e (b) Evaporação Simples

Figura 4.1: Representação do tipo Ortep-3 da aminochalcona C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂ mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%. Evidenciando ligação de hidrogênio intramolecular entre N1-H1b…O1
Figura 4.2: Representação do empacotamento na cela unitária da aminochalcona C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂ .
Figura 4.3: Vizualização ampliada do trímero estabilizado por interações de hidrogênio entre O2–H2···O1, N1–H1A···O2 e π - π stacking Cg1 e Cg292
Figura 4.4: Histograma da análise do <i>Mogul</i> para o comprimento de ligação C1=O195
Figura 4.5: Representação das ligações de hidrogênio na perspectiva de padrão de vizinhança e arranjo supramolecular (A) e (B), ângulo diedral entre os anéis Cg1 e Cg2 (C) equivalente a diferença entre os planos dos anéis
Figura 4.6: Representação das interações hidrofóbicas π - π e C-H··· π estabilizando uma alta complementaridade da molécula
Figura 4.7: Superfície <i>dnorm</i> representando a ocorrência das ligações de hidrogênio N1– H1a…O2 e N1–H1b…O1, nas regiões de cor vermelha100
Figura 4.8: Superfícies de Hirshfeld <i>dnorm</i> , <i>de</i> e <i>di</i> para a aminochalcona C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂ 101
Figura 4.9: <i>Fingerprint</i> , plotagem referente a <i>de</i> versus <i>di</i> , evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de interação no total das interações verificados para a aminochalcona C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂ 102
Figura 4.10: Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações π - π
Figura 4.11: Representação do tipo Ortep-3 da azina C ₂₀ H ₂₄ N ₂ mostrando os elipsoides com probabilidade de 30%. Fica evidente na ligação entre N1 e N1 a presença do centro de simetria da molécula. [Código de simetria 1-x,1-y,2-z]106
Figura 4.12: Representação do empacotamento na cela unitária para a azina $C_{20}H_{24}N_2$ 107
Figura 4.13: Resultados obtidos da análise de RMSD (Å) da azina $C_{20}H_{24}N_2$, para comparação entre as estruturas de raios-X, DFT (molécula toda otimizada) e DFT-F (molécula com freeze). Max. D = máxima distância entre dois átomos comparados (Å)111
Figura 4.14: Superfície <i>dnorm</i> representando a não ocorrência de interações intermoleculares.
Figura 4.15: <i>Fingerprint</i> , <i>de</i> versus <i>di</i> para a azina C ₂₀ H ₂₄ N ₂ evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de possíveis interação no total das interações verificadas113
Figura 4.16: Representação do tipo Ortep-3 de melhor visualização da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%115
Figura 4.17: Representação do empacotamento na cela unitária da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2116$
Figura 4.18: Empacotamento cristalino da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ visualizado ao longo do eixo b*, com a formação de dímeros estabilizados por ligações de hidrogênio do tipo C–H···O, interações do tipo π - π stacking e blocos de dímeros ligados via interação não convencional C–H···H–C
Figure 4.10: Resultados obtidos da apólica de RMSD (Å) da azina C_{12} Here.

Figura 4.19: Resultados obtidos da análise de RMSD (Å) da azina C₁₇H₁₇N₃O₂, para comparação entre as estruturas de raios-X, DFT (molécula toda otimizada) e DFT-F

(molécula com freeze). Max. D = máxima distância entre dois átomos comparados (Å).
Figura 4.20: Representação das ligações de hidrogênio na perspectiva de padrão de vizinhança e do arranjo supramolecular com o dímero pelas interações entre C1–H1…O1 e C16–H16A…O2 respectivamente
Figura 4.21: Conectividade não convencional H…H entre dois grupos metil da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ . Parâmetros geométricos do sistema conectado pela interação H…H, valores de raios-X e DFT-F (cálculo teórico otimizando apenas hidrogênios)123
Figura 4.22: Representação das interações hidrofóbicas π - π para azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 128
Figura 4.23: Ângulo diedral entre os planos dos centroides da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 129
Figura 4.24: Superfície <i>dnorm</i> representando a ocorrência das ligações de hidrogênio (A), nas regiões de cor vermelha demonstradas em B e C os pontos na superfície onde há contatos intermoleculares
Figura 4.25: Fingerprint, evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de interação no total das interações verificadas para a azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 132
Figura 4.26: Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações π - π na azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Algumas das classificações de propriedades geométricas, propriedades energéticas e de natureza das ligações de hidrogênio
Tabela 2.1: Os sete sistemas cristalinos42
Tabela 2.2: Nomenclatura dos 230 Grupos Espaciais Cristalográficos, classificados quanto ao sistema cristalino, padronizados pela IUCr
Tabela 2.3: Operações de simetria e matrizes 52
Tabela 4.1: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento final da Aminochalcona C15H12BrNO2
Tabela 4.2: Análise com o Mogul para os comprimentos de ligação (Å) para a aminochalconaC15H12BrNO2
Tabela 4.3: Comprimento de ligação dos átomos envolvidos na possível ressonância comparados com os valores médios encontrados pelo Mogul para aminochalcona C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂
Tabela 4.4: Ligações de hidrogênio aminochalcona C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂ 96
Tabela 4.5: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento final da azina $C_{20}H_{24}N_2$ 108
Tabela 4.6: Análise com o Mogul para os comprimentos de ligação (Å) para a azina C ₂₀ H ₂₄ N ₂ .
Tabela 4.7: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento final da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ 117
Tabela 4.8: Análise com o Mogul para os comprimentos de ligação (Å) da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ .
Tabela 4.9: Ligações de hidrogênio não clássicas da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 121
Tabela 4.10: Valores de Energia com soma das energias eletrônicas e no ponto zero (E+ZPVE), Variação de energia ΔE , Variação de entalpia ΔH e Energia livre de gibbs ΔG . Calculados com nível de teoria M06-2X/6-311+G**, para azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 124
Tabela 4.11: Energias de interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria m062x/6-311G** para H-H Contact_Freeze da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 126
Tabela 4.12: Energias de interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria m062x/6-311G** para o Dímero e Dímero_Freeze da azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ 127

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BD Bonding (Ligante)
- CCDC Cambridge Crystallographic Data Centre
- Cg Centro geométrico
- CIF Crystallographic Information File
- CR Core
- CSD Cambridge Structural Database
- DFT Density Functional Theory
- DRX Difração de raios-X
- GGA Generalized Gradient Approximation
- Goof Goodness of fit
- HF Hartree Fock
- ITC International Tables for Crystallography
- IUCr International Union of Crystallography
- IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry

LP - Lone pair

- NBO Natural Bond Orbital
- PDB Protein Data Bank
- PGTO Primitive Gaussian Type Orbitals
- RMN Ressonância Magnética Nuclear
- RMS Root-Mean-Square
- RMSD Root-Mean-Square Deviation
- RY Rydberg
- SAXS Small Angle X-Ray Scattering
- vdW van der Waals

AGRA	ADECIMENTOS	VI
RESU	MO	VIII
ABST	RACT	IX
LIST	A DE FIGURAS	X
LIST	A DE TABELAS	XIII
LIST	A DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XIV
CAPÍ	ГULO I – Introdução	17
1.1	Chalconas	19
1.2	Azinas	22
1.3	Aspectos estruturais	25
CAPÍ	ГULO II – Tópicos em Cristalografia	
2.1	Simetria	
2.	2.1 Simetria translacional	
2.	2.3 Simetria pontual	45
2.	2.4 Os 230 Grupos espaciais	
2.	2.5 Representação matricial de simetria	51
2.3	Difração de Raios-X	54
2.	3.1 Teoria de Laue	56
2.	3.1 Lei de Bragg	
2.4	Fator de estrutura e Densidade Eletrônica	65
CAPÍ	ГULO III – Metodologia	76
3.1	Cristalização	76
3.2	Coleta de dados e Solução	77
3.3	Refinamento	79
3.4	Validação da estrutura cristalina	
3.5 '	Festes de validação	83
3.6	Métodos computacionais para superfícies de Hirshfeld	83
3.7	Métodos computacionais da Teoria do Funcional de Densidade .	84
CAPÍ	ГULO IV – Resultados e Discussões	
4.1	Aminochalcona C15H12BrNO2	
4.2	Azina C ₂₀ H ₂₄ N ₂	
4.3	Azina C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	
CAPÍ	ΓULO V – CONSIDERAÇÕES FINAIS	135
		XV

SUMÁRIO

REFERÊNCIAS	
APÊNDICES	
Apêndice I	
Apêndice II	
ANEXOS	
Anexo I	
Anexo II	
Anexo III - CIF Aminochalcona C15H12BrNO2	
Anexo IV - CIF Azina C ₂₀ H ₂₄ N ₂	
Anexo V - CIF Azina C17H17N3O2	
Anexo VI - Input files cálculos	

CAPÍTULO I – Introdução

A busca por novas moléculas que apresentem potencialidades para aplicações tecnológicas e/ou biotecnológicas (exemplo geral: fármacos) a cada dia ganha maior destaque, se tornando cada vez mais o caminho necessário para o desenvolvimento da sociedade atual, tendo em vista a crescente demanda por novas tecnologias que venham suprir as necessidades deste desenvolvimento (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). Tais como: (1) novas fontes de combustíveis; (2) a busca de novos materiais com propriedades aplicáveis (eletrônicas, magnéticas, fotoelétricas, biológicas e outras); no tratamento de doenças e no desenvolvimento de máquinas e dispositivos eletrônicos.

Baseado nestas necessidades, um primeiro passo a ser dado é em direção a descrever as propriedades e características destes novos materiais e destas novas moléculas. De uma forma geral – a comunidade científica – utiliza-se o conhecimento de metodologias ou postulados científicos dos quais se tem domínio aplicando os mesmos em propostas inovadoras com objetivo de trazer melhorias em um contexto que pode ser tanto global como local para a obtenção destes novos materiais, seguida pela sua caracterização.

Diante desta premissa, para conhecer a matéria em nível atômico, torna-se necessário o desenvolvimento de ferramentas que possibilitem a obtenção de informações com resolução compatível ao nível tratado. Entretanto, poucas são as metodologias disponíveis quando se faz necessário conhecer a distribuição espacial dos átomos constituintes de uma dada molécula (KOVALCHUK, 2011). Estas metodologias incluem: Difração de raios-X (DRX) por monocristais, Difrações de nêutrons, Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espalhamento de raios-X a Baixo ângulo (SAXS), Microscopia eletrônica, Modelagem teórica e outros. Dentre estas, destaca-se o método cristalográfico como o mais adequado

devido à alta resolução com que se pode descrever a densidade eletrônica (NAPOLITANO, 2005).

Como ramo da ciência dedicado à compreensão da natureza em nível atômico, a cristalografia está fundamentada no resultado da interação dos raios-X com a matéria (difração), na simetria, na lei de Bragg e na transformada de Fourier. Sua utilidade está no entendimento estrutural da matéria permitindo compreender como os átomos se organizam para formar as moléculas e como estas se organizam para formar o sólido, permitindo a descrição dos padrões de interações intra e intermolecular, que resultam no arranjo tridimensional e supramolecular da matéria. Serve, portanto para identificar a composição atômica e a localização destes átomos que constituem uma amostra de interesse (KOVALCHUK, 2011), como para chalconas (1.1) e azinas (1.2), moléculas alvo deste trabalho, além de uma infinidade de outras moléculas das mais variadas classificações que despertam interesse para aplicações. É extremamente útil para o entendimento das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos para os mais variado ramos da ciência a partir dos aspectos estruturais inerentes as mesmas.

Para complementar a elucidação dos aspectos estruturais obtidos por meio da cristalografia, temos a química teórica ou química computacional com cálculos que fornecem propriedades geométricas (permitindo a comparação com dados cristalográficos), propriedades energéticas e termodinâmicas, informações sobre orbitais envolvidos em interações com a análise de orbitais naturais de ligação (NBO - *natural bond orbital*) por meio da Mecânica Quântica tendo suas principais bases nos trabalhos realizados por Erwin Schrödinger e Max Born na década de 1920 (SCHRÖDINGER, 1933; BORN, 1954), que mais tarde possibilitaram aplicações nos estudos de propriedades de sistemas químicos (átomos, moléculas, reações químicas, etc.) como o caso das azinas estudadas neste trabalho, em ciências dos materiais ou também em biotecnologia por meio da modelagem molecular (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

1.1 Chalconas

As chalconas representam um importante grupo de substâncias naturais, encontradas nos mais diversos tipos de plantas, com uma grande variedade de atividades biológicas e podem ser consideradas precursoras dos flavonóides e isoflavonóides presentes em sua rota biosintética (BARROS et al., 2004). Este tipo de compostos apresenta uma grande variedade de atividades de interesse farmacológico (NOWAKOWSKA, 2007). A Figura 1.1 apresenta a estrutura de uma chalcona, o grupo carbonila é conjugado a porção olefínica unindo dois grupos aromáticos, por meio de três carbonos com um sistema α - β -insaturado (DEVIA et al., 1999; PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009; NASIR ABBAS BUKHARI, 2015).

Figura 1.1: Representação da estrutura de uma chalcona.



Quimicamente, essa classe de compostos pode ser classificada como cetonas α - β -insaturadas (CLIMENT et al., 2004) ou 1,3-difenil-2-propen-1-ona (PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009). A combinação entre carbonila e grupo olefínica criam uma reativa cadeia ceto-etileno (DAS et al., 2010) que pode propiciar a conjugação entre os dois anéis aromáticos (PATIL; MAHAJAN; ¹⁹

KATTI, 2009). Esta característica lhes fornecem potencial biológico (NOWAKOWSKA, 2007), antioxidante (HARRISON et al., 2005).

Na representação observada os anéis aromáticos são denominados como A e B, sendo o primeiro ligado diretamente ao carbono da carbonila e o segundo ligado ao carbono β . Esta estrutura foi determinada cristalograficamente pela primeira vez em 1970 por D. Rabinovich (RABINOVICH, 1970) [Código de referência Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC): BZYACO] e posteriores re-determinações, polimorfos [Código de referência CCDC: BZYACO01; BZYACO02; BZYACO03 e BZYACO04] e em demais estudos relacionados às chalconas que procederam. Os dados destes estudos, encontramse disponíveis no Cambridge Structural Database (CSD) (ALLEN, 2002). As chalconas são compostos de ocorrência natural que pertencem à família dos flavonoides (BANDGAR et al., 2010). Há vários produtos vegetais (frutas, vegetais, chás, etc) que apresentam tais substâncias. São elas, por exemplo, responsáveis pela coloração de pétalas de algumas espécies vegetais. Recentemente, as chalconas ganharam foco farmacológico devido a seu interesse biológico. Chalconas isoladas de fontes naturais são conhecidas por possuírem atividades antifúngicas e anti-malarial (DOMÍNGUEZ et al., 2001; ELSOHLY et al., 2001).

A busca por novos compostos, que apresentam potencialidades para aplicações tecnológicas é de grande interesse para sociedade científica e para o setor industrial, visando, principalmente, a possibilidade do desenvolvimento de novos fármacos. Dentro deste contexto, as chalconas são um dos compostos que mais se destacam visto sua diversidade estrutural e praticidade sintética (LAWRENCE et al., 2001). Esta classe é amplamente estudada e seus derivados estão intimamente relacionados à sua versátil estrutura molecular.

Muitas chalconas são conhecidas por suas ações biológicas como antiviral, anti-leishmania, anti-inflamatória e antifúngica com suas respectivas atividades

estes compostos apresentam diversos substituintes nos grupos aromáticos (A e B), mas mantém a essência de uma cadeia ceto-olefínica que os conecta (WATTENBERG; COCCIA; GALBRAITH, 1994). As ligações duplas conjugadas presentes nas estruturas de chalconas, são capazes de conferir uma deslocalização eletrônica nos anéis aromáticos. Moléculas que possuem tal característica têm baixas propensões de capacidade redutora e em contrapartida uma maior probabilidade de serem submetidos a reações de transferência de elétrons (PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009).

As chalconas são substâncias de origem natural, mas de fácil obtenção por via de síntese. O processo consiste numa reação de condensação aldólica Claisen– Schmidt envolvendo um aldeído aromático e uma acetofenona (PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009). Quando as cetonas são utilizadas como um componente, as reações aldólicas cruzadas são chamadas de reações de Claisen-Schmidt, em homenagem aos químicos alemães J.G. Schmidt (que descobriu a reação em 1880) e Ludwig Claisen (que a desenvolveu entre 1881 e 1889). Geralmente, hidróxido de sódio ou lítio é adicionado ao meio reacional como catalisador. A Figura 1.2 ilustra a reação, os grupos R^1 e R^2 definem grupos substituintes nos reagentes que irão compor a estrutura da chalcona resultante.

Figura 1.2: Esquema da Reação de Condensação Aldólica de Claisen–Schmidt entre o benzaldeído + Grupo R¹ (1) e acetofenona + Grupo R² (2) e para a formação da cetona α - β insaturada, chalcona + Grupo R¹ e Grupo R² (3).



A substituição aromática nos anéis A ou B por qualquer outro substituinte pode resultar em compostos com propriedades farmacológicas totalmente distintas, e por isso é alvo de pesquisas (CHIARADIA et al., 2008). De modo geral, os flavonóides possuem estrutura ideal para o sequestro de radicais, sendo antioxidantes mais efetivos que as vitaminas C e E (DIMMOCK et al., 1999). Alguns estudos têm demonstrado que as chalconas possuem várias propriedades biológicas importantes incluindo atividade anticâncer, anti-inflamatória, antioxidantes, antibióticas e analgésicas (LEBEAU et al., 2000). Este amplo espectro de atividades desperta interesse na obtenção de novos compostos ativos.

Algumas das atividades biológicas encontradas na literatura são: atividade antioxidante (DEVIA et al., 1999; NARSINGHANI; SHARMA; BHARGAV, 2012), anti-tumoral, anti-inflamatórias, antifúngica (NOWAKOWSKA, 2007). Essa classe de compostos também apresentam propriedades para combater a tuberculose (CHIARADIA et al., 2008), leishmaniose e a malária (TADIGOPPULA et al., 2013).

1.2 Azinas

O termo azina pode ter dois significados em química: na química de heterocíclicos, azinas são anéis aromáticos de seis membros contendo de um (piridina) a seis átomos de nitrogênio (hexazina); na química de alicíclicos, azinas são os compostos que resultam da reação de duas moléculas de compostos carbonílicos idênticos, azinas simétricas ou, mais geralmente, a partir da reação de dois diferentes compostos carbonílicos com hidrazina, azinas assimétricas. Os compostos são chamados aldazinas ou cetazinas dependendo do composto da carbonila, se é um aldeído ou uma cetona, respectivamente (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014). As Azinas ou di-iminas contêm na sua estrutura fundamental (Figura 1.3) o fragmento $R_1R_2C=N-N=CR_3R_4$ sendo sintetizada, geralmente, por meio da reação entre uma amina primária e os grupos carbonila dos aldeídos e cetonas (HOUBEN; WEYL; MÜLLER, 1967; PATAI, 1970). Dependendo da natureza dos substituintes R, as azinas podem ser classificados

em 1) simétricas ($R_1R_2 = R_3R_4$) e assimétricas ($R_1R_2 \neq R_3R_4$); 2) aldazinas ($R_1 = R_3 = H$), cetazinas ($R_1R_2R_3R_4 \neq H$) e azinas mistas ($R_1 = H$, $R_2R_3R_4 \neq H$); 3) aromáticas e alifáticas; 4) cíclicos e acíclicos (KURTEVA; SIMEONOV; STOILOVA-DISHEVA, 2011).





Azinas ou di-iminas (N-N-ligados) são 2,3-diaza análogos de 1,3-butadieno (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014). Elas compreendem uma classe de compostos com interessantes propriedades químicas e submetidas a uma grande variedade de processos químicos (KOLB; HUA; DUAX, 1987). As duas ligações imina que formam a porção azina podem ser considerados como grupos aceitadores polares orientados em direções opostas, uma vez que incluem uma ligação entre nitrogênio (N-N).

Abordando o ponto de vista sintético, duas estratégias têm destaque na obtenção destes compostos: 1) aquecendo a hidrazina com aldeídos e/ou cetonas em solventes, tais como etanol, metanol, tetra-hidrofurano, butanol e ácido acético glacial e 2) a reação de condensação entre os derivados de hidrazina e aldeídos e/ou cetonas, catalisada por ácidos ou bases. Nos últimos anos, algumas séries de azinas foram preparadas por meio da aplicação da irradiação de micro-ondas, reduzindo significativamente o tempo de preparação e com obtenção de bons rendimentos percentuais na conversão dos reagentes em produto (KURTEVA; SIMEONOV; STOILOVA-DISHEVA, 2011; SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2011). Estes compostos têm recebido atenção especial devido à sua importância como intermediários na síntese de drogas e substâncias com diversas atividades farmacológicas. As suas aplicações biológicas conhecidas incluem, entre outros, anticonvulsivante, antibacterianos, antiparasitários, inseticidas, antiinflamatória, anti-oxidante e anti-tumoral (DANISH; PRASAD, 2004; WARDAKHAN et al., 2012).

Azinas assimétricas são particularmente interessantes devido a capacidade funcional em se ligar a dois grupos diferentes de formas bastante úteis. Por exemplo, eles podem formar derivados opiáceos esteroidais, os quais mostram atividade longa como antagonista de opióide. Esta descoberta sugere que um método novo e geral para sintetizar azinas assimétricas pode facilitar muito o desenvolvimento de outras aplicações interessantes (KOLB; HUA, 1984; KOLB; HUA; DUAX, 1987). Geralmente, azinas simétricas se apresentam como materiais cristalinos, facilitando a sua purificação por recristalização. Facilidade de purificação e síntese em uma única etapa com um rendimento quantitativo do produto desejado são duas das principais vantagens de azinas simétricas, considerando do ponto de vista da aplicabilidade em rotas de sínteses principalmente. Contudo, cristalinidade é o fator chave limitante para a aplicação de vários cromóforos conectados por meio de ligação com azina em dispositivos optoeletrônicos¹. Azinas assimétricas preparadas a partir de dois compostos carbonilílicos diferentes, são neste aspecto mais promissoras, considerando que a sua tendência para a cristalização é significantemente baixa em relação as simétricas (ARDARAVICIENE et al., 2011).

Azinas constituem uma importante classe de ligantes estereoquimicamente significantes como doadores de nitrogênio, em complexos organometálicos com

¹ O campo moderno da optoeletrônica é extremamente vasto, abrangendo o estudo dos dispositivos cujo funcionamento envolve fenômenos ópticos e elétricos, como os diversos tipos de células fotossensíveis, geradores de luz, moduladores, displays, etc.

atividades farmacológicas e biológicas (KHODAIR; BERTRAND, 1998). O papel específico dos ligantes de azina como moléculas de ligação ou moduladores de receptores biológicos torna esta classe de compostos candidatos adequados para o desenvolvimento de novas drogas (PICÓN-FERRER et al., 2009). A atividade biológica de novos derivados azina da N(1)-arilideno-N(2)-cis-2,6-difeniltetrahidrotiopiran-4-ona é bem conhecida. Suas atividades antibacterianas contra *Streptococcus faecalis, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, bem como as suas atividades antifúngicas contra *Candida*-6, *Candida*-51, *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus* foram avaliados (JAYABHARATHI et al., 2007).

Com base neste amplo espectro de atividades e aplicações descritas na literatura, neste trabalho será feita uma abordagem no que se refere a caracterização estrutural por meio da difração de raios-X por monocristais de duas azinas sintetizadas com o propósito de verificar o potencial de inibição frente à enzima acetilcolinesterase – que desempenha um papel fundamental na evolução da doença de Alzheimer – pelos colaboradores do trabalho Prof. Gilberto Lúcio Benedito Aquino e aluna de mestrado Andreza Silva Figueredo, que cristalizaram as moléculas para conhecimento estrutural.

1.3 Aspectos estruturais

Dentre os aspectos estruturais abordados neste trabalho, destacamos a avaliação de: composição molecular bem como as posições atômicas na cela unitária; parâmetros geométricos, tais como, comprimentos, ângulos entre ligações e ângulos diedrais por meio da análise *Mogul* (BRUNO et al., 2004) baseado nas informações contidas no CSD (ALLEN, 2002) e também por comparação com os obtidos por meio dos cálculos teóricos para as azinas I e II; interações de hidrogênio clássicas/não clássicas inter e intramoleculares;

interações hidrofóbicas dos tipos contatos π – π e C–H··· π ; distâncias planares; e arranjo supramolecular do empacotamento das moléculas.

A ligação de hidrogênio é um fenômeno único na química e biologia estrutural, onde sua importância fundamental reside em seu papel na associação molecular. Por outro lado, sua importância funcional decorre de razões termodinâmicas e cinéticas (DESIRAJU; STEINER, 2001). Na química supramolecular, a ligação de hidrogênio pode ser capaz de controlar e dirigir as estruturas de grupos moleculares porque é suficientemente forte e suficientemente direcional. Tal controle se estende até a mais delicada das arquiteturas moleculares. Em biologia mecanicista, é de vital importância, pois encontra-se em uma faixa de energia intermediária entre as interações de van der Waals e as ligações covalentes. Esta faixa de energia é aquela que permite ligações de hidrogênio para ambos associar e dissociar rapidamente à temperatura ambiente. Esta capacidade dupla torna a interação bem adequado para a realização do reconhecimento da especificidade dentro de curto espaço de tempo, se estende uma condição necessária para reações biológicas. Por estas razões, as ligações de hidrogênio são de interesse relevante e permanece com implicações altamente importante nas ciências químicas, físicas e biológicas (DESIRAJU; STEINER, 2001).

As investigações de ligações de hidrogênio dependem de muitas técnicas para detectar a sua ocorrência. Os métodos utilizados mais importantes são: (1) espectroscopia de infravermelho (IR); (2) difração raios-X e de nêutrons; e (3) espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), nesta ordem (EMSLEY, 1980). Na medida do possível os dados são processados de formas utilizadas pelos químicos para comparar ligações químicas, isto é, por meio de comprimentos de ligações, ângulos entre ligações, energias de ligações e reatividades (EMSLEY, 1980). Em termos de definição, Linus Pauling declarou: "Sob determinadas condições um átomo de hidrogênio é atraído por forças bastante fortes para dois átomos, em vez de apenas um, de modo que possa ser considerado estar atuando como um vínculo entre eles. Esta é chamado de *ligação de hidrogênio*" (PAULING, 1960). Ele afirmou que a ligação de hidrogênio é formada apenas entre átomos muito eletronegativos.

A ligação de hidrogênio, no entanto, é reconhecida como sendo um fenômeno muito mais amplo do que o previsto anteriormente. Existe uma ligação de hidrogênio entre um grupo funcional X–H e um átomo ou um grupo de átomos B na mesma ou numa molécula diferente quando: (a) há evidência de formação de ligação (associação ou quelação); (b) há evidências de que esta nova ligação conectando X, H e Y envolve especificamente o átomo de hidrogênio já ligado a X. Nota-se que nenhuma restrição é feita sobre a natureza química dos dadores e aceitadores, a energia ou a geometria dos participantes. Esta definição, no entanto, revelou-se muito útil no progresso da química moderna (PIMENTEL; MCCLELLAN, 1960).

Para a maioria dos químicos uma ligação de hidrogênio é uma fraca associação entre as moléculas e/ou íons, em que uma ligação entre um doador X– H e um aceitador Y, especificamente envolve o átomo de hidrogênio (EMSLEY, 1980). A atração é explicada simplesmente como sendo predominantemente eletrostática, entre a extremidade positiva de uma ligação covalente polar, X^{δ} – $H^{\delta+}$, e um centro de alta densidade eletrônica em Y, tais como um par de elétrons desemparelhados. A maioria das ligações de hidrogênio são deste tipo com X e Y, sendo os elementos mais eletronegativos flúor (F), oxigênio (O), nitrogênio (N), cloro (Cl), etc. A notação X–H…Y é autoexplicativa e o termo "*ligação de hidrogênio*" é utilizado para se referir à interação H…Y (EMSLEY, 1980).

No entanto, nem todas as ligações de hidrogênio são deste tipo e tem sido reportado por quase 40 anos que em algumas ligações de hidrogênio o próton não está claramente ligado de forma covalente a X ou Y, mas também atraída por ambos. Chamadas ligações de hidrogênio "forte" ou "muito forte", o nome referese agora a todo o sistema e isto é escrito X…H…Y ou preferencialmente X–H–Y (EMSLEY, 1980).

Considerando uma ligação de hidrogênio como qualquer interação coesa X–H···Y onde H carrega uma carga positiva (parcial ou total) e Y uma carga negativa (parcial ou total) e a carga de X é mais negativa do que em H (assim, definindo um sistema como: X^{δ} –H $^{\delta+}$ ····Y $^{\delta-}$). Nota-se agora que uma carga positiva sobre a átomo X não está excluída. Esta definição está incompleta na medida em que destaca apenas o caráter eletrostático de ligações de hidrogênio e é restritiva no que diz respeito a casos-limite, mas ainda é uma definição de trabalho útil para muitos dos tipos de ligações de hidrogênio sendo estudadas atualmente (STEINER; SAENGER, 1993; DESIRAJU; STEINER, 2001).

A Tabela 1.1 serve como um guia por apresentar alguns "padrões" observados na natureza destas ligações e lista as propriedades de ligações de hidrogênio classificadas como muito forte, forte e fraca. Estas propriedades são geométricas, energéticas, termodinâmicas e funcionais na natureza.

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

Tabela 1.1: Algumas das classificações de propriedades geométricas, propriedades energéticas e de natureza das ligações de hidrogênio

Tais classificações servem apenas como um guia, porque na verdade todas estas propriedades mencionadas encontram-se em faixas contínuas como das energias e dos parâmetros geométricos. O que neste caso a linha "Exemplo" é de particular importância, porque fornece uma ideia química geral para a classificação, de modo que facilmente é possível perceber que os exemplos nas três categorias são de diferentes naturezas uns dos outros. Em alguns casos, para inferir que se trata de uma ligação de hidrogênio em regiões de limites dos valores apresentados, considerações químicas são mais aconselháveis em relação a critérios numéricos ou definições fechadas.

É possível que na literatura sejam encontradas terminologias diferentes utilizadas por diferentes autores. A razão pela qual estas categorias são assim referidas, origina de considerações supramoleculares. Como "forte" se refere as ligações de hidrogênio que são capazes de dominar no empacotamento cristalino e na estrutura supramolecular de forma eficaz. E como "fraca" se refere aquelas, cuja influência no empacotamento e estrutura cristalina é variável (DESIRAJU; STEINER, 2001).

Outro aspecto estrutural estudado em particular, é referente a ocorrência das interações π - π ou também chamada de " π -stacking", que despertam bastante interesse e podem implicar nas características do empacotamento em sistemas aromáticos tais como chalconas e azinas estudadas no trabalho. Isso porque, ambas apresentam a tendência em se acomodarem de maneira planar, no caso das chalconas pela presença dos anéis aromáticos A e B e pela dupla ligação (olefina) no fragmento ligante, estabilizando um sistema com potencialidade ressonante. E no caso das azinas pela presença dos anéis denominados A e B referentes à R₂ e R₄ respectivamente, além também de apresentar duplas ligações alternadas ao longo do fragmento (C=N–N=C) que define a azina. Assim, torna-se atrativo e necessário, em termos estruturais, um estudo aprofundado envolvendo as interações π - π . Por definição, as interações π – π são contatos hidrofóbicos que ocorrem entre dois sistemas π deslocalizados (Figura 1.4). De acordo com estudos sobre a natureza das interações π – π , ressalta-se que a energia total de interação entre as moléculas resulta do somatório de várias energias – energia eletrostática; energia de indução; energia de dispersão e energia de repulsão – que no entanto, a maior contribuição sobre a geometria dessas interações é devido aos efeitos eletrostáticos, ou seja, quais anéis interagem entre si e o quanto deslocado estará o sistema de anéis, fatores que dependem das interações eletrostáticas (HUNTER; SANDERS, 1990).

Figura 1.4: Ilustração fora de escala de alguns tipos de interação π - π com a representação dos seus respectivos mapas de potencial eletrostáticos: (a) "Sanduíche"; (b) Paralelamente deslocada; e (c) interação C-H··· π também conhecida como "interação T". Indicando: Cg1 e Cg2 como os centros geométricos dos anéis d1 = distância interplanar; d2 = deslocamento dos sistemas π ; e d3 distância intercentroides; δ + e δ - são as cargas parciais no mapa de potencial eletrostático calculados com método semi-empírico pm6 (STEWART, 2007).



Existem outros fatores que também contribuem energeticamente, porém, deve-se ressaltar que pelas informações cristalográficas não se pode obter os valores dessas energias, mas a distância que separa as moléculas pode ser um parâmetro que forneça uma ideia da ordem de força da interação. Cálculos *ab initio* e semi-empírico das magnitudes destes termos são um procedimento bem estabelecido. Tais cálculos têm provado que podem ser bem-sucedidos na contabilização destas propriedades energéticas em observações experimentais, mas para moléculas grandes como as porfirinas eles são não triviais e fornecem pouca informação intuitiva para o mecanismo da atração. Essa abordagem ignora muitos fatores, tais como efeitos de curto alcance e de indução, mas isso tem uma considerável base teórica e já é capaz de proporcionar uma boa visão sobre as interações entre sistemas aromáticos em termos acessíveis de informação química (HUNTER; SANDERS, 1990).

Uma das distâncias que podem ser utilizadas para identificar uma interação π – π é a distância interplanar (d1), ou seja, a distância entre dois planos que são formados por sistemas aromáticos (Figura 1.4). Estudos realizados com porfirinas reportam a separação interplanar de 3,4–3,6 Å (HUNTER; SANDERS, 1990). Em outros sistemas moleculares, como cumarinas, a distância interplanar pode apresentar outros limites da ordem de 3,3–3,7 Å (GARCÍA-BÁEZ et al., 2003), tomando como base valores encontrados na literatura para chalconas e sulfonamidas sendo na ordem de 3,52–3,99 Å (ABBAS et al., 2009; KOBKEATTHAWIN et al., 2013), e para azinas podem ser encontrados valores da ordem de 4,78 Å (VANGALA; NANGIA; LYNCH, 2002).

Como pode ser observado na Figura 1.4 (b), as moléculas não se arranjam de maneira alinhada uma sobre a outra, pois isso resulta em uma tendência repulsiva entre os elétrons π dos sistemas aromáticos. Assim, as moléculas estão ligeiramente deslocadas, sendo que este deslocamento apresenta um ângulo aproximado de 20° (STEED; ATWOOD, 2013). No caso da Figura 1.4 (a) ainda

que possam estar alinhadas haverá uma leve distorção devido a isso, não ficando perfeitamente alinhada. Com isso, outro parâmetro, distância entre os centróides (Cg), é comumente utilizado para estudar as interações π – π . O fato deste não ser um contato perpendicular implica que sua distância sempre seja maior do que a encontrada para um contato interplanar. Geralmente, as distâncias Cg…Cg apresentam um intervalo de 3,4–3,8 Å (HUNTER; SANDERS, 1990). Porém, esta faixa de distâncias intercentróides pode assumir limites inferiores e superiores diferentes desses valores conforme os tipos de moléculas (STEED; ATWOOD, 2009).

Recentemente, uma ferramenta tem sido utilizada para estudar os contados intermoleculares por meio da superfície molecular de Hirshfeld (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Esta superfície é construída considerando a densidade eletrônica de uma molécula em relação às moléculas vizinhas dentro de um cristal. Assim, a maneira como as moléculas estão distribuídas no espaço são fundamentais para delinear a forma dessa superfície. Como cada constituinte apresenta uma estrutura cristalina particular, a superfície de Hirshfeld é única – baseado nos teoremas do DFT – para cada estrutura. Assim, por meio desta superfície pode-se ter acesso à várias informações relacionadas com os contatos intermoleculares (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). Na Figura 1.5 estão representadas algumas superfícies mapeadas da aminochalcona, uma das moléculas estudadas neste trabalho.

Figura 1.5: Representação da superfície de Hirshfeld apresentando cinco diferentes funções mapeadas (normalizada, *di*, *de*, forma indexada, curvada) e uma projeção bidimensional definida pelo *fingerprint*. Imagens geradas pelo software CrystalExplorer 3.1 (WOLFF, 2012).



A superfície que representa *di* ilustra os contatos entre os núcleos dos átomos internos até a superfície. As regiões representadas em vermelho indicam os contatos mais intensos, no caso da superfície *di*, significa que essas regiões são os locais onde a molécula atua como doadores de contatos intermoleculares mais fortes. Em escala de cores, esse mesmo espectro na escala de distância entre os contatos é válida para a superfície *de*. Ao contrário da primeira, *de* significa a distância entre o núcleo dos átomos de uma molécula externa até a superfície de Hirshfeld (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). A parte mais avermelhada da superfície indica as regiões receptoras de contatos intermoleculares mais intensas.

Outro mapeamento que pode ser obtido é pela superfície de Hirshfeld normalizada (*dnorm*). Esta superfície é uma maneira de combinar *di* e *de* normalizando em função do raio de van der Waals (vdW) (Apêndice I). Assim, esta superfície descreve todas as regiões onde podem ser observados os contatos intermoleculares, independente se a região é doadora ou receptora. Nas regiões que apresentam a coloração vermelha, são onde os contatos intermoleculares mais intensos poderão ser verificados, cujas distâncias entre os contatos são menores que o raio de vdW. Em contrapartida, os contatos menos intensos, cujo as distâncias são maiores do que os raios de vdW estão apresentados em uma escala de branco à azul.

As duas últimas superfícies de Hirshfeld ilustradas na Figura 1.5 são: forma indexada (*Shape index*) e a curvada (*Curvedness*). A primeira pode ser usada para identificar regiões complementares vazias (vermelhas) e preenchidas (azul), onde duas moléculas se tocam. A segunda, representa o perfil da curvatura da superfície por meio da função raiz do quadrado da média (RMS - *root-mean-square*), sendo que a parte em verde está praticamente plana e a região delimitada por azul é onde existe a curvatura. Uma análise final sobre os contatos intermoleculares pode ser conduzida através da projeção bidimensional da superfície de Hirshfeld em função de *de* e *di*. A distribuição *de versus di* resulta no gráfico chamado de *fingerprint* (impressão digital) que descreve como ocorrem todos os contados tem torno da molécula, em uma representação bidimensional do percentual de interações, permitindo identificar contatos O···H, um indicativo de ligações de hidrogênio, e também C···H e C···C referentes às interações de van der Waals e interações π - π , respectivamente (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

Além de identificar quantitativamente as interações π – π pelas distâncias interplanares e intercentróides utilizando os programas da rotina cristalográfica como PLATON (SPEK, 2009), estas podem ser estudas qualitativamente através da superfície de Hirshfeld mapeada pela forma indexada. Na superfície de forma

indexada, existe uma região onde duas manchas complementares de formato triangular, vermelha e azul, estão unidas formando uma espécie de "gravata borboleta" (trata-se do local onde as superfícies das moléculas vizinhas se tocam), e é exatamente esse local que indica a ocorrência de uma interação π – π . Assim, neste trabalho a ocorrência de interações intermoleculares nas moléculas submetidas ao estudo serão estudadas tanto por meios quantitativos quanto qualitativos. Portanto, o trabalho envolvendo a determinação estrutural por DRX, além de estudos aprofundados sobre a natureza intra e intermolecular, servirá para aumentar o conhecimento estrutural destes compostos, com potencialidades para aplicações tecnológicas. Isto torna convidativa a realização de estudos dessa natureza.

O núcleo destas estruturas pode vir a apresentar diferentes substituintes e com isto variadas propriedades biológicas e farmacológicas. Sendo este um dos aspectos motivacionais, para a execução do trabalho de pesquisa que envolva chalconas e azinas. O foco do trabalho está alicerçado na busca pela compreensão das ciências moleculares, relacionadas em caráter multidisciplinar, como a cristalografia. O que torna importante saber que, pode-se dar um enfoque para este tipo de pesquisa em tom de inovação tecnológica, como por exemplo o desenvolvimento de um novo fármaco, baseando-se na análise das propriedades químicas e interações relacionadas as moléculas estudadas. A caracterização destes compostos quando são ativos consiste em uma importante ferramenta, uma vez que propriedade/atividade e estrutura se correlacionam. Nenhuma das estruturas determinadas encontram-se depositadas no CSD e a observação destes, além de apontar aspectos estruturais relevantes, corrobora ainda no entendimento de novas estruturas de chalconas e azinas elucidadas em diversos trabalhos.

As estruturas esperadas para estas moléculas estão apresentadas na Figura 1.6: a aminochalcona [Figura 1.6 (a)]: 1-(2-Aminofenil)-3-(5-bromo-2-2hidroxifenil)-propen-1-ona]; As azinas [Figura 1.6 (b)]: (1*E*,2*E*)-bis[4-(propan-2il)benzilideno]hidrazina; e (1E,2E)-1-(4-nitrobenzilideno)-2-[4-(propan-2-yl)benzilideno]hidrazina. Ao longo do trabalho estas estruturas, cujo os nomes estão padronizados pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), serão mencionadas sempre como aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂, azina C₂₀H₂₄N₂ e azina C₁₇H₁₇N₃O₂ respectivamente.

Figura 1.6: Representação das fórmulas estruturais esperadas no trabalho. (a) Aminochalcona; (b) Azinas.


CAPÍTULO II – Tópicos em Cristalografia

2.1 Simetria

O estado sólido cristalino é uma forma de agregação da matéria que requer como característica principal a organização periódica dos seus componentes, átomos ou moléculas, ligados de forma regular, formando uma coleção organizada sistematicamente de pontos no espaço. Isso confere uma importante característica, necessária para que seja considerada a elucidação estrutural de compostos (ATKINS; PAULA, 2008). Um cristal é definido como um sólido que apresenta um elevado grau de ordem de longo alcance tridimensional interno dos componentes átomos, moléculas ou íons (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

Na cristalografia, a simetria é talvez a mais fundamental propriedade do estado cristalino, pois possibilita caracterizar um monocristal a partir de uma unidade fundamental por meio de operações de simetria (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Estas operações de simetria são aplicadas nos objetos (Cristais) a partir dos elementos de simetria. Um ponto, um eixo ou um plano constituem os elementos de simetria. Inversões em relação a um ponto, rotações em torno de um eixo, e reflexões através de um plano, caracterizam as operações de simetria que podem ser combinadas, gerando as operações de simetria (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Em geral existem dois tipos de simetria: a translacional e a pontual (STOUT; JENSEN, 1989). A simetria translacional descreve uma repetição periódica em intervalos regulares da rede cristalina através de um comprimento, de uma área ou um volume. 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 (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). A simetria translacional e a simetria pontual são de fundamental importância para o entendimento dos 230 grupos espaciais cristalográficos.

Para a interpretação da leitura dos dados da difração de um cristal de uma substância é necessário deduzir o grupo pontual no espaço recíproco. Isto é diretamente determinado a partir do grupo pontual no espaço real. A simetria contém informações sobre a ordem interna do cristal (a "ordem tridimensional interna" por definição), enquanto que a intensidade do raio difratado contém informações estruturais sobre o objeto em repetição. Além disso, o conhecimento das relações entre a simetria dos átomos, íons, ou moléculas em estruturas simplifica as operações práticas de determinação da estrutura cristalina, uma vez que reduz o número de parâmetros que devem ser determinados (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

2.2.1 Simetria translacional

Um sólido cristalino ideal consiste de certo número ou conjunto de moléculas idênticas arranjadas em um padrão regular e periódico em todas as direções, com alto grau de ordenamento. Esta periodicidade só é possível pela simetria translacional, que é a característica fundamental no estado sólido cristalino. Cristais ideais apresentam simetria translacional nas três dimensões, no entanto outros elementos de simetria (rotações, inversões e reflexões) também estão presentes (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Uma estrutura cristalina pode ser especificada por meio da descrição do conteúdo de uma unidade de repetição, em conjunto com a forma em que esta unidade se repete por simetria translacional, que é definida pela rede da estrutura e uma expressão numérica com parâmetros de uma cela unitária de grande importância na cristalografia (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

A rede é 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 2.1. A rede mostra a repetição natural da estrutura, mas não mostra o conteúdo da cela unitária (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; CULLITY, 2011).



Figura 2.1: Parâmetros de definição da cela unitária e representação de uma rede cristalina

Fonte: adaptado de (CULLITY, 2011).

Em cristais, os três vetores linearmente independentes, que caracterizam esta repetição regular são os vetores unitários não co-planares do cristal e geralmente denominados de a, b e c. Estes vetores seguem a regra da mão direita. As posições atômicas ao longo de cada uma dessas direções são usualmente medidas em termos da fração de repetição do comprimento, variando de 0 a 1. Estes parâmetros são designados por amplitudes, respectivamente, x, y e z. Os ângulos entre esses vetores são chamados de γ (entre a e b), β (entre a e c) e α (entre b e c) (CRAVEN; TRUEBLOOD, 2008). Os seis parâmetros, a, b, c, α , β e γ , determinam o tamanho e a topografia da cela unitária. Por convenção, a cela unitária de mais alta simetria é escolhida para representar a simetria do cristal.

$$L(\mathbf{r}) = x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c} \tag{2.1}$$

onde x, y, z são coordenadas fracionárias (sem dimensão e que encontram-se entre 0 e 1). O volume da célula unitária é dado por

$$V = a \times b \cdot c = b \times c \cdot a = c \times a \cdot b$$
(2.2)

Se qualquer simetria de inversão, rotação ou reflexão estiver presente na estrutura molecular, então estes elementos de simetria adicionais relacionam átomos e moléculas entre si em uma cela unitária, e desta forma, a única parte independente da estrutura é somente uma fração de uma unidade de repetição da rede. Esta porção estrutural única é chamada de unidade assimétrica da estrutura, e pode consistir de uma molécula simples ou fração de uma molécula, ou ainda um grupo de mais de uma molécula. A simetria translacional dos materiais cristalinos possibilita o fenômeno da difração de raios-X. Qualquer arranjo regular de objetos pode atuar como rede de difração de ondas que tenham comprimento de onda da mesma ordem de grandeza que a distância interna entre objetos idênticos. Desta forma os cristais atuam como redes de difração tridimensionais (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Os aspectos teóricos referentes à difração de raios X por cristais serão abordados no item 2.3 deste capítulo. Toda a rede tridimensional tem simetria de inversão, mesmo que o conteúdo da cela unitária individual não seja centrossimétrico, e desta forma então, a presença de uma simetria de inversão em uma estrutura cristalina não atribui nenhuma restrição aos parâmetros de cela unitária. No entanto, qualquer operação de simetria de rotação ou de reflexão em sólidos cristalinos, impõe restrições e valores especiais para parâmetros de cela unitária (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Se a cela unitária inclui apenas um ponto, a cela e o retículo que são construídos são denominados de primitivos, e o retículo é denotado por *P*. Se, tal como indicado acima, usa-se o retículo para escolher um ponto dentro da cela unitária, então é fácil observar que há apenas um ponto por cela. Se, porém, um

ponto ocorre em um dos vértices, este é compartilhado por oito celas unitárias, e uma vez que qualquer cela tem oito vértices, cada cela tem 8/8 = 1 ponto. Do mesmo modo, se um ponto está sobre a aresta de uma cela, este ponto é compartilhado por quatro celas, como cada cela possui quatro arestas, por isso, mais uma vez, há 4/4 ou um ponto por cela. Se o ponto se localiza em uma face da cela, que é compartilhada por duas celas, e há duas dessas faces em cada cela, mais uma vez, haverá um ponto por cela (STOUT; JENSEN, 1989).

Algumas celas unitárias têm dois pontos, o segundo relacionado com o primeiro por uma translação. Os pontos poderão ser nos vértices e também serem como pontos médios de cada cela. Um retículo construído a partir de uma cela é chamado corpo centrado, e designado por I (do alemão, inerente). Se um ponto é centrado em uma das faces da cela unitária, sendo assim, compartilhado com uma cela adjacente então, por simetria translacional do retículo, a face oposta também compartilha desse ponto. Tais retículos são duplamente primitivos e são chamados de face centrada X, onde X representa a faces que são designadas por A, B ou C, a letra correspondente ao eixo que intercepta a face. Se todas as três faces são centradas, o retículo é chamado face centrada, e é designada por F; o qual tem quatro pontos por unidade de cela (STOUT; JENSEN, 1989).

Baseados nestas restrições e, em função dos parâmetros de rede, são identificados sete sistemas cristalinos básicos, apresentados na Tabela 2.2 os sete sistemas cristalinos e seus parâmetros, pela simetria existente associada a cada um, parâmetros independentes e tipos de cela.

Sistema Cristalino	Número de Parâmetros Independentes	Parâmetros	Simetria	Tipos de cela
Triclínico	6	$a eq b eq c$; $lpha eq eta eq \gamma$	ī	Р
Monoclínico	4	$a eq b eq c$; $lpha = \gamma$; $eta > 90^{f o}$	2/m	<i>P; C</i>
Ortorrômbico	3	$a eq b eq c$; $lpha = eta = \gamma = 90^{ m o}$	mmm	P; C; I; F
Tetragonal	2	$a=b eq c$; $lpha=eta=\gamma=90$	4/mmm	P; I
Trigonal				
Romboédrico	2	$a=b=c$; $lpha=eta=\gamma eq 90^{ m o}$	$\overline{3}m$	(R)
Hexagonal	2	$a = b = c$; $\alpha = \beta = 90^{\circ}$; $\gamma = 120^{\circ}$	6/mmm	Р
Cúbico	1	$a=b=c$; $lpha=eta=\gamma=90^{\circ}$	тЗт	P; I; F

Tabela 2.1: Os sete sistemas cristalinos

Um retículo cristalino é um conjunto de infinitos pontos que podem ser gerados a partir de um único ponto de partida pela repetição infinita do vetor da cela unitária de um cristal (STOUT; JENSEN, 1989). A amostra de elementos que caracterizam o retículo de um dado cristal pode ser estabelecida mediante a estrutura desse cristal por escolha de pontos idênticos na cela unitária. Os átomos são suscetíveis a esses pontos (mesmo que os pontos não sejam os vértices, ou em algum outro ponto em especial, da cela unitária), mas os pontos da rede podem estar entre os átomos. A ideia essencial é de que cada um destes pontos tenha o mesmo ambiente atômico em cada cela unitária (STOUT; JENSEN, 1989).

Conectando quaisquer três pontos não-colineares do retículo cristalino define-se um plano – e a simetria translacional garante que qualquer plano deverá conter um número infinito de pontos. Qualquer plano de um retículo cristalino terá muitos planos paralelos, pegando-se um destes planos mais próximos da origem do retículo e observando onde o plano intercepta os eixos a, b, c - estes "interceptados" por x, y, e z, respectivamente. As celas unitárias possuem diferentes tamanhos e formas, mas há apenas sete formas, que caracterizam os sete sistemas cristalinos. É importante notar que é a simetria que caracteriza os diferentes sistemas e diferentes retículos cristalinos, e não as dimensões métricas.

As diferenças na simetria rotacional é o que distingue os diferentes sistemas cristalinos (STOUT; JENSEN, 1989).

A cela unitária de maior simetria é a que está compreendida no sistema cristalino cúbico, onde, todos os eixos possuem o mesmo comprimento (equivalentes por simetria), e todos os ângulos são exatamente iguais a 90°. Em uma cela unitária hexagonal, dois dos ângulos são exatamente 90°, o terceiro, γ , é exatamente 120°, e dois dos eixos (a e b) são, por simetria, de comprimento igual (STOUT; JENSEN, 1989). Uma cela unitária trigonal tem como consequência da simetria, todos os três eixos com o mesmo comprimento e todos os ângulos iguais, mas não são necessariamente 90°, embora possam ser 90° devido a algum erro experimental (porém isto não significa que este cristal seja cúbico, uma vez que o mesmo não possui dois dos eixos que caracterizam os cristais cúbicos).

No sistema cristalino tetragonal, todos os ângulos são necessariamente 90°, e dois dos comprimentos (convencionalmente a e b) são idênticos por simetria, o terceiro não tem restrições por simetria. Cristais ortorrômbicos também têm todos os ângulos, necessariamente de 90°, mas não há restrições de simetria sobre o comprimento dos eixos, e alguns podem, ocasionalmente, serem iguais devido a algum erro experimental, causando confusão na determinação em tetragonal ou cúbico (STOUT; JENSEN, 1989). Com tais cristais, para o estudo da simetria do padrão difração, ou da simetria de algumas das propriedades macroscópicas do cristal, se faz necessário antes à escolha de um bom sistema cristalino. Em cristais monoclínicos, a única exigência é que um eixo de simetria (convencionalmente b) possua uma espécie de dupla simetria. Isto significa que dois dos ângulos (convencionalmente, $\alpha \in \gamma$) devem ser de 90° (STOUT; JENSEN, 1989). Um cristal triclínico tem apenas simetria translacional e não há restrições sobre o comprimento de seus eixos, embora alguns destes possam ser iguais, e também, não existem restrições quanto a seus ângulos, alguns dos quais podem ter, por erro experimental, "valores especiais", por exemplo, 90° ou 120° (STOUT; JENSEN, 1989).

Baseado em todas estas restrições existentes todas as redes cristalinas possíveis podem ser geradas por 14 tipos de celas chamadas de retículos ou redes de Bravais em homenagem a Auguste Bravais. O conjunto agrupa os 7 sistemas cristalinos e suas variações (centros *P*, *A*, *B*, *C*, *F*, *I*, *R*) Tabela 2.1. O critério utilizado para tal elaboração é a topologia, ou seja, pela localização das partículas na cela unitária e pelo padrão de vizinhança obtido da rede. Todos os materiais cristalinos são formados de forma a pertencerem a um dos 14 arranjos tridimensionais. Os 14 tipos de redes são apresentados na Figura 2.2, que são distintos em três dimensões, conforme as características próprias de cada cristal: Cúbica (3 tipos), Tetragonal (2 tipos), Ortorrômbica (4 tipos), Monoclínica (2 tipos), Triclínica e Trigonal (2 tipos).



Figura 2.2: As 14 redes de Bravais. Nota: Todos os ângulos de 90° foram omitidos.

Fonte: adaptado de (LADD; PALMER, 2013).

Em simetria translacional a cela unitária é utilizada para descrever os elementos que se repetem no retículo cristalino e são limitados pela presença de determinados elementos de simetria (STOUT; JENSEN, 1989). Estes elementos de simetria são semelhantes, tanto com relação ao espaço real do retículo cristalino quanto ao espaço recíproco e são inerentes aos dados de difração. Existe uma semelhança entre os elementos de simetria no espaço real e no espaço recíproco para os comprimentos da cela unitária, ou seja, comprimentos que são iguais no espaço real do cristal apresentam um elemento correspondente nos dados difratados. Do mesmo modo que os ângulos da cela unitária que tem valor de 90° no cristal terão ângulos de 90° no espaço recíproco (STOUT; JENSEN, 1989).

2.2.3 Simetria pontual

Para moléculas individuais, todas as operações de simetria podem ser classificadas em: rotações próprias (rotações de uma determinada fração de 360° em torno de um eixo de rotação), e rotações impróprias (combinação simultânea de uma rotação e uma inversão através de um ponto no centro da molécula conforme a convenção internacional de Hermann-Maugin). As operações de reflexão e inversão são casos especiais das operações de rotação impróprias. Todas as operações de simetria impróprias envolvem a mudança de quiralidade da molécula (a molécula é quiral se não for sobreponível a sua imagem no espelho), enquanto que as operações de rotação próprias mantêm a mesma configuração. Isto tem implicações importantes em estruturas cristalinas de moléculas quirais (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Para uma molécula simples, todos os elementos de simetria presentes devem passar através de um ponto comum no centro da molécula. Por esta razão, a coleção total de todas as operações de simetria (excluindo componentes com translação) para uma molécula constitui os grupos pontuais, e cada grupo pontual possui sua própria característica e um símbolo convencional (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011). A princípio, qualquer ordem do eixo de rotação (número mínimo de operações de rotação individuais que devem ser repetidas de modo a completar um total de 360° de rotação) é possível dentro de uma molécula, apesar da raridade em encontrar eixos de altas ordens de rotação. Porém a simetria translacional impõe restrições aos tipos de operações de simetria possíveis, uma vez que, algumas ordens de rotação são incompatíveis com a repetição natural de uma rede (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011). Deste modo, as únicas ordens para os eixos de rotação possíveis em sólidos cristalinos são *1, 2, 3, 4* e *6*, para ambas as rotações próprias e impróprias cujas representações estereográficas (bidimensionais) estão representadas logo abaixo na Figura 2.3.



Figura 2.3: Projeções estereográficas dos eixos de rotação: (A) próprios e (B) impróprios.

Não faz sentido para a cela unitária ter uma simetria de ordem 5 ou de maior valor que 6 porque assim não se completa todo o espaço sem deixar lacunas, obedecendo assim, o teorema da restrição cristalográfica. Os trinta e dois grupos pontuais podem ser obtidos através da análise das combinações permitidas dos eixos de rotação. Existem restrições quanto ao tipo de eixos de rotação que podem ser combinados. Se dois eixos de rotação própria se interceptam, eles irão gerar um terceiro eixo de rotação imprópria. Se um eixo de rotação próprio e um eixo de rotação impróprio se interceptam, o terceiro eixo gerado deve ser um eixo de rotação impróprio. Se dois eixos de rotação imprópria se interceptam, irão gerar um terceiro eixo de rotação própria. Devido a estas restrições, existem somente 32 grupos pontuais apresentados no Apêndice II e que são relevantes no trabalho com cristalografia (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; CULLITY, 2011).

Onze dos grupos pontuais são centrossimétricos. Estes grupos pontuais contêm um centro de simetria. Dos grupos pontuais restantes vinte e um são não centrossimétricos (não há centro de simetria), onze são enantiomorfos, ou seja, podem conter uma mistura não racêmica de espécies quirais. Os outros dez são não-enantiomorfos, pois eles não têm centro de simetria, mas contêm um eixo de rotação imprópria. Portanto, misturas não racêmicas de moléculas quirais só podem cristalizar em um dos onze grupos não centrossimétricos e enantiomorfos (STOUT; JENSEN, 1989).

Os onze grupos pontuais centrossimétricos são também conhecidos como grupos de Laue. Esta designação surge porque todas as simetrias de difração de raios X, ignorando os efeitos de dispersão anômalos, são intrinsecamente centrossimétricos e, por isso, devem pertencer a um desses grupos pontuais. A adição de um centro de simetria a qualquer um dos grupos pontuais não centrossimétricos resultará em um dos grupos de Laue (STOUT; JENSEN, 1989). Considerando que as faces dos cristais são como planos definindo uma forma sólida idealizada, estes estão ligados apenas pelos tipos de operações de simetria, ou seja, eixos de rotação, espelhos, centros de simetria, e eixos de inversão. Os cristais podem ser classificados em termos de grupo de operações de simetria relacionadas com suas faces. Cada um desses grupos, conhecidos como grupos pontuais, representa uma das possíveis combinações únicas dos elementos de simetria (STOUT; JENSEN, 1989).

Um centro de inversão é a primeira coisa a se olhar na determinação de um grupo pontual. Isto pode ser feito através da análise do objeto e observando se cada ponto tem um ponto equivalente em direção oposta ao centro do objeto. Para cada face do cristal deve-se observar uma face oposta paralela. Se isso for observado, então o grupo pontual deve ser um dos 11 grupos pontuais centrossimétricos (STOUT; JENSEN, 1989).

2.2.4 Os 230 Grupos espaciais

Combinando os elementos de simetria translacional com os trinta e dois grupos pontuais dá-se origem às diferentes formas que se pode classificar a matéria no estado cristalino (GIACOVAZZO et al., 2011). Se combinar as 14 redes de Bravais com os grupos pontuais serão gerados 73 grupos espaciais simórficos, nos quais as redes de Bravais são o único tipo de simetria translacional presente. Pode-se também substituir planos espelhos com planos deslizados e eixos de rotação com eixos "parafuso" para gerar um adicional de 157 grupos espaciais, tendo-se um total de 230 formas de classificar a matéria cristalina (GIACOVAZZO et al., 2011).

É possível combinar as diversas rotações, eixo de "parafuso" e eixos deslizados em apenas 230 formas geométricas compatíveis com as exigências dos retículos tridimensionais. Existem, portanto, 230 grupos espaciais (HENRY *et al*, 1952), variando desde sem simetria até operações diferentes da identidade, como *P1* (o grupo espacial triclínico primitivo) para aqueles com maior simetria, como *Fm3m* (o grupo espacial cúbico de face centrada). Os grupos espaciais representam as 230 maneiras distintas que objetos (tais como moléculas) podem

ser classificados tridimensionalmente para que o conteúdo de uma cela unitária seja disposto da mesma forma que o conteúdo de qualquer outra cela.

As 230 combinações tridimensionais possíveis de elementos de simetria foram deduzidas independentemente nas duas últimas décadas do século XIX por Fedorov na Rússia, Schönflies na Alemanha, e Barlow na Inglaterra (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Desde a introdução de métodos de difração de raios X no estudo da estrutura dos cristais, os grupos espaciais de muitos milhares de cristais foram determinados. Embora representantes da maioria, mas não de todos, dos 230 grupos espaciais em que se têm encontrado, cerca de 60% dos compostos orgânicos estudados cristalizam-se em um dos seis grupos espaciais (ou seja, grupo espacial centrossimétrico $P2_1/c$, P1, C2/c, Pbca e grupos espaciais não centrossimétricos $P2_12_12_1$ e $P2_1$) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

Todos os 230 grupos espaciais estão listados na *International Tables for Crystallography* (ITC), Volume 1 (HENRY et al., 1952), que está em constante uso por cristalógrafos. Uma vez que o espaço é determinado a partir das reflexões sistemáticas ausentes na difração de raios-X e por outros meios se necessário, só a estrutura da unidade assimétrica, e não toda a cela, precisa ser determinada. O conteúdo restante da cela (e de toda a estrutura), em seguida, é conhecido pela aplicação das operações de simetria do grupo espacial. Os 230 grupos espaciais são apresentados na Tabela 2.2 (HENRY et al., 1952; STOUT; JENSEN, 1989). Os grupos espaciais representados pela cor vermelha são centrossimétricos, pela cor azul são enantiomorfos e pela cor preta são os não centrossimétricos.

Sistema	Grupo Pontual	Grupo Espacial					
Triclínico	1	<i>P1</i>					
	ī	$P\overline{1}$					
Monoclínico	2	<i>P</i> 2	$P2_1$	<i>C</i> 2			
	m	Pm	Pc	Cm	Cc		
	2/m	<i>P2/m</i>	$P2_1/m$	<i>C2/m</i>	<i>P2/c</i>	$P2_{1}/c$	<i>C2/c</i>
Ortorrômbico	222	P222	P222 ₁	$P2_{1}2_{1}2$	$P2_{1}2_{1}2_{1}$	$C222_{1}$	C222
		F222	I222	$I2_{1}2_{1}2_{1}$			
	mm2	Pmm2	$Pmc2_1$	Pcc2	Pma2	$Pca2_1$	Pnc2
		$Pmn2_1$	Pba2	$Pna2_1$	Pnn2	Cmm2	$Cmc2_1$
		Ccc2	Amm2	Abm2	Ama2	Aba2	Fmm2
		Fdd2	Imm2	Iba2	Ima2		
	mmm	Pmmm	Pnnn	Pccm	Pban	Pmma	Pnna
		Pmna	Pcca	Pbam	Pccn	Pbcm	Pnnm
		Pmmn	Pbcn	Pbca	Pnma	Cmcm	Cmca
		Cmmm	Cccm	Cmma	Ccca	Fmmm	Fddd
		Immm	Ibam	Ibca	Imma		
Tetragonal	4	P4	$P4_1$	$P4_2$	$P4_3$	<i>I4</i>	$I4_1$
-	4	$P\overline{4}$	ΙĀ				
	4/m	P4/m	$P4_2/m$	P4/n	$P4_2/n$	I4/m	I41/a
	422	P422	P42 ₁ 2	P4122	$P4_{1}2_{1}2$	P4 ₂ 22	$P4_{2}2_{1}2$
		P4 ₃ 22	$P4_{3}2_{1}2$	I422	<i>I</i> 4 ₁ 22		
	4mm	P4mm	P4bm	$P4_2cm$	$P4_2nm$	P4cc	P4nc
		$P4_2mc$	$P4_2bc$	I4mm	I4cm	$I4_1md$	I41cd
	$\overline{4}2m$	$P\overline{4}2m$	$P\bar{4}2c$	$P\overline{4}2_{1}m$	$P\bar{4}2_{l}c$	$P\bar{4}m2$	$P\overline{4}c2$
		$P\bar{4}b2$	$P\overline{4}n2$	$I\overline{4}m2$	$I\overline{4}c2$	$I\bar{4}2m$	$I\bar{4}2d$
	4/mmm	P4/mmm	P4/mcc	P4/nbm	P4/nnc	P4/mbm	P4/mnc
		P4/nmm	P4/ncc	P42/mmc	P42/mcm	P42/nbc	P42/nnm
		P42/mbc	P42/mnm	P42/nmc	P42/ncm	I4/mmm	I4/mcm
		I41/amd	I4 ₁ /acd				
Trigonal/	3	<i>P3</i>	$P3_1$	$P3_2$	<i>R3</i>		
Romboédrico	3	$P\overline{3}$	R3				
	32	P312	P321	<i>P3</i> ₁ 12	<i>P3</i> ₁ 21	<i>P3</i> ₂ <i>12</i>	<i>P3</i> ₂ 21
		<i>R32</i>					
	3m	P3m1	P31m	P3c1	P31c	R3m	R3c
	$\overline{3}m$	$P\overline{3}1m$	$P\overline{3}1c$	$P\overline{3}m1$	$P\overline{3}c1$	$R\overline{3}m$	$R\overline{3}c$
Hexagonal	6	<i>P6</i>	$P6_1$	$P6_5$	$P6_2$	$P6_4$	$P6_3$
	6	$P\overline{6}$					
	6/m	P6/m	P63/m				
	622	P622	<i>P6</i> ₁ 22	P6522	$P6_{2}22$	P6422	<i>P6</i> ₃ 22
	6тт	P6mm	Рбсс	P63cm	P63mc		
	$\overline{6}m\overline{2}$	$P\overline{6}m2$	$P\overline{6}c2$	$P\overline{6}2m$	$P\overline{6}2c$		
	6/mmm	P6/mmm	P6/mcc	P6 ₃ /mcm	P63/mmc		
Cúbico	23	P23	F23	I23	$P2_{1}3$	$I2_{1}3$	
	<i>m3</i>	Pm3	Pn3	Fm3	Fd3	Im3	Pa3
		Ia3					
	432	P432	P4232	F432	F4132	I432	P4332
		P4132	I4132		x .10 H		سوين. د
	4 3m	$P\overline{4}3m$	F43m	I43m	P43n	F43n	I 4 3d
	<u>m3m</u>	Pm3m	Pn3n	Pm3n	Pn3m	Fm3m	Fm3c
		Fd3m	Fd3c	Im3m	Ia3d		

Tabela 2.2: Nomenclatura dos 230 Grupos Espaciais Cristalográficos, classificados quanto ao sistema cristalino, padronizados pela IUCr.

2.2.5 Representação matricial de simetria

Embora a representação algébrica de posições equivalentes, como é feito na *International Tables for Crystallography* (ITC), seja conveniente e útil para os cálculos em grupos espaciais específicos, ela não tem generalidade. Isto é particularmente complicado para os cálculos computacionais, onde é necessário fornecer códigos de posição equivalente separados para cada caso. Uma representação mais geral surge por perceber que as operações de simetria dos 32 grupos pontuais cristalográficos podem ser consideradas como rotações (que incluem reflexão em um plano e inversão através de um ponto) (STOUT; JENSEN, 1989). Tais rotações podem ser representadas como uma matriz do tipo 3x3, que opera sobre o vetor que representa as coordenadas de um ponto, [x, y, z] no caso geral. Os elementos de simetria de grupos espaciais são dados exatamente pelas mesmas matrizes de rotação mais um vetor aditivo que dá as translações (0, ½, 1/3, ¼ ou 1/6) ao longo dos três eixos. Assim, as posições equivalentes nos grupos espaciais são dadas pela equação de matriz

$$Rx + t = x' \tag{2.3}$$

onde R é a matriz de rotação (0 e 1), x é uma matriz coluna das coordenadas de um ponto, t é uma matriz coluna dos componentes do vetor de translação, e x' é uma matriz coluna das coordenadas transformadas (STOUT; JENSEN, 1989).

A Tabela 2.3 lista as matrizes de rotação e translação para as operações de simetria que já foram mencionadas anteriormente. Em geral, as matrizes apropriadas podem ser obtidas por meio da *International Tables* onde estão listadas para qualquer grupo espacial.

Operação de Simetria	Orientação	Posições Equivalentes	Matriz de Rotação	Vetor de Translação
1	Qualquer	x, y, z	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0\\0\\0\end{bmatrix}$
Ī	Qualquer	(1) x, y, z (2) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$	$\begin{bmatrix} \overline{1} & 0 & 0 \\ 0 & \overline{1} & 0 \\ 0 & 0 & \overline{1} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0\\0\\0\end{bmatrix}$
2	[010]	(1) x, y, z (2) \bar{x}, y, \bar{z}	$\begin{bmatrix} \bar{1} & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{1} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0\\0\\0\end{bmatrix}$
21	[010]	(1) x, y, z (2) $x, y + \frac{1}{2}, \bar{z}$	$\begin{bmatrix} \overline{1} & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \overline{1} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0\\\frac{1}{2}\\0\end{bmatrix}$
m	⊥ a [010]	(1) x, y, z (2) x, \bar{y}, z	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \overline{1} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0\\0\\0\end{bmatrix}$
с	⊥ a [010]	(1) x, y, z (2) $x, \overline{y}, z + \frac{1}{2}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \overline{1} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0\\0\\\frac{1}{2}\end{bmatrix}$

Tabela 2.3: Operações de simetria e matrizes

A primeira linha da matriz converte *x* para a parte variável do novo *x*'; a segunda converte *y* para *y*', e da mesma forma para a terceira de *z* para *z*'. O vetor de translação correspondente consiste nas quantidades fracionárias constantes que são parte das novas coordenadas. Assim, para um eixo de ordem 2 cujo as posições equivalentes são *x*, *y*, *z* e -*x*, *y*, -*z*, a primeira linha da matriz é [-1 0 0] que converte *x* para -*x*. A segunda é [0 1 0] para deixar *y* inalterado, e a terceira é [0 0 -1] que converte *z* para -*z*. Esta matriz se aplica a ambos 2 e 2₁, sendo a diferença entre os dois que 2 tem o vetor de translação [0 0 0], isto é, sem a translação, enquanto que 2₁ tem [0 ½ 0] correspondente ao termo constante de -*x*, *y* +½, -*z* (STOUT; JENSEN, 1989).

Um exemplo da utilização dos métodos de matrizes, considerando as derivações de posições equivalentes para o grupo espacial P2₁/c. Primeiro se

aplica a matriz de rotação 2_1 e translação para *x*, *y*, *z* [posição (1)] para gerar posição (2):

$$\begin{bmatrix} \overline{1} & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \overline{1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{1}{2} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -x \\ y + \frac{1}{2} \\ -z \end{bmatrix}.$$
 (2.4)

Agora, se aplica a transformação para o deslizamento em c para a as posições (1) e (2) para gerar (3) e (4):

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \overline{1} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x \\ -y \\ z + \frac{1}{2} \end{bmatrix}$$
(2.5)

e

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \overline{1} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -x \\ y + \frac{1}{2} \\ -z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -x \\ -y - \frac{1}{2} \\ -z - \frac{1}{2} \end{bmatrix}.$$
 (2.6)

Considerando que as translações de $+\frac{1}{2}$ e $-\frac{1}{2}$ são efetivamente idênticas, ao rearranjar as posições iniciais aplicando as operações de simetria por meio das matrizes, têm-se para as posições equivalentes (1) x, y, z; (2) –x, $\frac{1}{2}$ +y, -z; (3) x, -y, $\frac{1}{2}$ +z; (4) –x, $\frac{1}{2}$ -y, $\frac{1}{2}$ -z. Nota-se que o ponto (4) está relacionado com (1) pela matriz -1 e o vetor de translação [0, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$], isto implica que (1) e (4) estão relacionados por um centro de simetria em 0, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{4}$. Deslocar a origem a este ponto transforma as posições equivalentes a forma padrão encontrada na ITC (STOUT; JENSEN, 1989).

2.3 Difração de Raios-X

As ondas eletromagnéticas apresentam o comportamento característico de sofrerem interferência entre si, essa interferência propicia maiores deslocamentos nos pontos em que os máximos ou os mínimos coincidem, e menores deslocamentos quando máximos coincidem com os mínimos. De acordo com a teoria eletromagnética clássica, a intensidade da radiação eletromagnética é proporcional ao quadrado da amplitude das ondas. Portanto, as regiões de interferência construtiva ou destrutiva exibem, alternadamente, intensidades reforçadas ou intensidades diminuídas (ATKINS; DE PAULA, 2008).

Os raios-X são radiações de natureza eletromagnéticas, com comprimento de onda muito pequeno em comparação ao da luz visível. Esta radiação eletromagnética foi descoberta em 1895 pelo físico alemão W. Röntgen (sendo laureado com o primeiro prêmio Nobel de Física por este feito em 1901), e ocupa no espectro eletromagnético a região entre os raios gama e ultravioleta, tendo comprimento de onda que varia de 0,1 a 100 Å (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Experimentalmente, os raios-X usados têm intervalo de comprimento de onda variando de 0,4 a 2,5 Å. Os raios-X geralmente são produzidos quando um feixe de elétrons acelerados por um campo elétrico colide com um alvo metálico provocando uma rápida desaceleração desse feixe de elétrons.

A radiação é produzida em um "tubo de raios-X" conforme esquema da Figura 2.4 chamado de tubo de Coolidge, o qual contém uma fonte de elétrons e dois eletrodos metálicos em um ambiente de baixa pressão. A alta voltagem mantida entre os eletrodos rapidamente acelera os elétrons de sua fonte (um cátodo incandescente geralmente confeccionado em tungstênio que gera elétrons com alta energia) para o ânodo no qual eles colidem a alta velocidade (CULLITY, 2011; GIACOVAZZO et al., 2011).



Figura 2.4: Representação esquemática de um tubo de geração de raios X.

Fonte: Adaptado de (CULLITY, 2011).

Do ponto de vista da teoria quântica, os raios X podem ser compreendidos como um feixe de fótons com energia *hv*. Pela alta frequência desta radiação, pode-se perceber a evidencia de que possuem alta energia, conforme Equação: $E = hv = \frac{hc}{\lambda}$ seu comprimento de onda depende da energia, onde *h* é a constante de Planck, c é a constante da velocidade da luz, *v* é a frequência e λ é o comprimento de onda da radiação (HAMMOND, 2015).

Quando um feixe de raios X atinge algum material cristalino, os elétrons de seus átomos são forçados a oscilar devido ao campo elétrico que compõe a radiação incidente tornando, segundo a teoria clássica da radiação eletromagnética, uma nova fonte espalhadora em todas as direções. O fenômeno da difração surge da interferência destas ondas espalhadas pelos diversos espalhadores discretos, que quando arranjados ordenadamente, ou seja, apresenta simetria translacional, possibilitam a obtenção da informação estrutural da molécula. A difração pode ser explicada pelo *princípio de Huygens* que, qualitativamente, diz que "todos os pontos de uma frente de onda de luz podem ser considerados fontes puntiformes que produzem ondas secundárias" (GIACOVAZZO et al., 2011; HAMMOND, 2015).

O fenômeno da difração é a interferência provocada por um corpo colocado na trajetória das ondas, e a distribuição espacial da intensidade resultante dessa interferência é chamada de figura de difração. A difração ocorre quando as dimensões do corpo que provoca a difração são comparáveis ao comprimento de onda da radiação (ATKINS; PAULA, 2008). O arranjo atômico dentro de um cristal só pôde ser elucidado experimentalmente a partir do início do século XX com o desenvolvimento da primeira técnica, a difração de raios X pelos cristais que foi descoberta em 1911 pelo físico alemão Max Von Laue que, em 1914, ganhou o prêmio Nobel de Física pela detecção da interferência destas ondas difratadas (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

2.3.1 Teoria de Laue

Uma onda eletromagnética monocromática de comprimento de onda λ e intensidade unitária pode ser representada por:

$$E_{1} = \exp\left[ik\left(ct - \alpha_{0}x - \beta_{0}y - \gamma_{0}z\right)\right]$$
(2.7)

onde *c* é a velocidade da luz; *k* uma constante igual a $2\pi/\lambda$; *t* o tempo; α_0 , β_0 , γ_0 , os cossenos de direção da onda normal no sistema ortogonal *x*, *y*, *z*. Os planos $x\alpha_0 + y\beta_0 + z\gamma_0 = \text{constante}$ são os planos de fase igual da onda. Se desconsiderar o tempo, (2.7) pode ser reescrita como $E_1 = exp[-ik(-\alpha_0x-\beta_0y-\gamma_0z)]$.

Supondo agora que esta onda monocromática incida sobre um cristal cujo a composição seja monoatômica no qual as posições dos átomos são dadas por

$$\mathbf{r}_{I} = l_{1}\mathbf{a}_{1} + l_{2}\mathbf{a}_{2} + l_{3}\mathbf{a}_{3}$$
 (2.8)

56

onde \mathbf{a}_i são os vetores de translação cristalográficos. Sob a influência da onda incidente, um átomo P₁ se torna a origem de uma onda esférica secundária que, a uma distância R₁ do átomo, pode ser expressa como uma função periódica, tal

como $E_2 = \left(\frac{\psi}{R_1}\right) \exp(-ikR_1)$, onde ψ é a amplitude da onda difratada pelo átomo.

Estas novas ondas tem o mesmo comprimento de onda que a onda incidente, porque a difração é coerente. Assim, cada átomo no cristal se torna um centro de "emissão" secundário². A amplitude resultante de todo o cristal é apenas o produto de (2.7) com a função periódica, de modo que

$$A = \sum_{l_1} \sum_{l_2} \sum_{l_3} \left(\frac{\psi}{R_1} \right) \exp \left[ik \left(R_1 + \alpha_0 X_1 + \beta_0 y_1 + \gamma_0 z_1 \right) \right]$$
(2.9)

onde x_1 , y_1 , z_1 , são as coordenadas ortogonais do átomo no ponto da cela P($l_1 l_2 l_3$).

O efeito da interferência das ondas geradas (difratadas) pelos vários átomos é observada a uma distância R_0 do centro do cristal. Pelo fato de que esta distância é muito grande, em relação às dimensões do cristal, pode se presumir que $R_0=R_1$, no caso em que a amplitude neste ponto é dada por

$$A'_{R_{0}} = \psi' \frac{\exp(-ikR_{0})}{R_{0}} \sum_{I_{1}} \sum_{I_{2}} \sum_{I_{3}} \exp\{ik \left[(\alpha - \alpha_{0}) x_{1} + (\beta - \beta_{0}) y_{1} (\gamma - \gamma_{0}) z_{1} \right] \}$$
(2.10)

² Quanto a natureza do fenômeno da difração, o fato de cada átomo se tornar um centro de "emissão" significa na prática, que todos os átomos do cristal submetido ao feixe dos raios-X, contribuem para todas as direções dos feixes difratados.

onde α , β , γ , são os cossenos diretores da direção R₀; ao mesmo tempo sabe-se a_{ix} , a_{iy} , a_{iz} , (i = 1, 2, 3) são os componentes dos vetores de base a_1 , a_2 , a_3 no sistema de referência ortogonal. Laue introduziu a redução

$$A_{I} = K \Big[(\alpha - \alpha_{0}) a_{1x} + (\beta - \beta_{0}) a_{1y} + (\gamma - \gamma_{0}) a_{1z} \Big],$$

$$A_{2} = K \Big[(\alpha - \alpha_{0}) a_{2x} + (\beta - \beta_{0}) a_{2y} + (\gamma - \gamma_{0}) a_{2z} \Big],$$

$$A_{3} = K \Big[(\alpha - \alpha_{0}) a_{3x} + (\beta - \beta_{0}) a_{3y} + (\gamma - \gamma_{0}) a_{3z} \Big]$$
(2.11)

que lhe permitiu escrever (Equação 2.10) da seguinte forma

$$A_{R_0} = \psi \frac{\exp(-ikR_0)}{R_0} \sum_{l_1=0}^{2M_1-1} \exp(iA_1l_1) \sum_{l_2=0}^{2M_2-1} \exp(iA_2l_2) \sum_{l_3=0}^{2M_3-1} \exp(iA_3l_3).$$
(2.12)

Levando em consideração que

$$\sum_{l=0}^{2M_1-1} \exp(iA_1l_1) = \frac{senM_1A_1}{sen\frac{1}{2}A_1} \exp\left[\frac{i(2M_1-1)A_1}{2}\right],$$
(2.13)

a Equação 2.12 pode ser escrita em uma forma mais condensada e completa,

$$A_{R_{0}} = \psi \frac{\exp(-ikR_{0})}{R_{0}} \exp\left\{i\left[M_{1}A_{1} + M_{2}A_{2} + M_{3}A_{3} - \frac{1}{2}(A_{1} + A_{2} + A_{3})\right]\right\}$$

$$\times \frac{senM_{1}A_{1}}{sen\frac{1}{2}A_{1}} \frac{senM_{2}A_{2}}{sen\frac{1}{2}A_{2}} \frac{senM_{3}A_{3}}{sen\frac{1}{2}A_{3}}.$$
(2.14)

A intensidade no ponto de observação é o produto de A_{R_0} pelo seu complexo conjugado, de modo que Laue finalmente obteve a relação

$$I = \frac{\left|\psi\right|^2}{R_0^2} \left\{ \frac{sen^2 M_1 A_1}{sen^2 \frac{1}{2} A_1} \frac{sen^2 M_2 A_2}{sen^2 \frac{1}{2} A_2} \frac{sen^2 M_3 A_3}{sen^2 \frac{1}{2} A_3} \right\}.$$
 (2.15)

A expressão nas chaves é a função de interferência, que tem um máximo quando $A_1 = 2\pi h_1$; $A_2 = 2\pi h_2$; $A_3 = 2\pi h_3$. Pela introdução destes valores na Equação 2.14, Laue deduziu que a intensidade em um máximo é dada por

$$I_{\max} = \frac{\left|\psi\right|^2}{R_0^2} \left(2M_1\right)^2 \left(2M_2\right)^2 \left(2M_3\right)^2.$$
 (2.16)

Um cristal monoatômico com translações a_1 , a_2 , a_3 contém $2M_1 \times 2M_2 \times 2M_3$ átomos e, portanto, as intensidades para todos os máximos são iguais e proporcionais ao quadrado do número de átomos. Em cristais constituídos por mais de uma espécie atômica, devem ser levadas em consideração as coordenadas relativas destes átomos na cela unitária.

As direções de um máximo não podem ser deduzidas a partir destas equações. No entanto, Laue, deu estas direções de uma forma explícita e condensada, estas equações são chamadas equações de Laue, que são mais conhecidas na forma vetorial:

$$\boldsymbol{a_1} \boldsymbol{\cdot} (\boldsymbol{s} - \boldsymbol{s_o}) = \boldsymbol{h_1} \boldsymbol{\lambda} , \ \boldsymbol{a_2} \boldsymbol{\cdot} (\boldsymbol{s} - \boldsymbol{s_o}) = \boldsymbol{h_2} \boldsymbol{\lambda} , \ \boldsymbol{a_3} \boldsymbol{\cdot} (\boldsymbol{s} - \boldsymbol{s_o}) = \boldsymbol{h_3} \boldsymbol{\lambda} .$$
 Eq. (2.17)

Os três inteiros h_1 , h_2 , h_3 , conhecidos como os números de Laue, dão a ordem da interferência. As equações de Laue (2.17) têm uma interpretação física simples, também devido a Laue. Cada uma das equações representa a difração produzida por uma única fileira de átomos com um intervalo de distância interatômica como a₁ (Figura 2.5). Devido as ondas espalhadas individuais serem esféricas, o efeito da sua sobreposição será o mesmo em todos os planos contendo a fileira de átomos.



Figura 2.5: Modelo de Laue para a difração por uma fileira de átomos.

A direção **s** então, representa preferencialmente um cone em torno da fileira; as amplitudes máximas são obtidas, de fato, em todas as direções que são geradoras deste cone. Um par de equações é equivalente ao efeito da difração devido a uma grade bidimensional; a solução comum de duas equações implica que os máximos das equações individuais são iguais somente na intersecção dos cones produzidos pelas duas fileiras de átomos. As três equações de Laue (2.17), finalmente, representam a difração pelas três fileiras não co-planares do cristal, e

os máximos são localizados são longo das intersecções comuns para os cones dos três sistemas de cones (FRIEDRICH; KNIPPING; LAUE, 1913; LAUE, 1913; AMOROS, 2012).

O método original de Von Laue consistia em passar um feixe de raios X de ampla faixa de comprimento de onda através de um monocristal e registrar a figura de difração - imagem do Padrão de difração - (Figura 2.6) fotograficamente. A ideia era de que um cristal poderia não estar adequadamente orientado para atuar como uma rede de difração para um único comprimento de onda, mas independentemente de sua orientação, a difração poderia ser alcançada pelo menos para um dos comprimentos de onda, se um amplo intervalo fosse usado. Atualmente, há um interesse renomado nesta abordagem, fazendo uso da radiação disponível a partir de fontes de síncroton, que cobre uma faixa contínua de comprimento de onda de raios-X e sua alta intensidade reforça a sensibilidade da técnica (ATKINS; DE PAULA, 2008).

Figura 2.6: Ilustração de imagem obtida em uma difração de raios-X para o cristal de sulfeto de zinco.



Fonte: (FRIEDRICH; KNIPPING; LAUE, 1913).

Quase todo o trabalho moderno de cristalografia de raios-X é baseado no método desenvolvido por, Willian Henry Bragg e seu filho Willian Lawrence Bragg, ganhadores de um prêmio Nobel pelos trabalhos e contribuições na cristalografia. Eles usaram um monocristal e um feixe monocromático de raios-X e giraram o cristal até que uma reflexão fosse detectada.

A dedução da fórmula fundamental por W. L. Bragg para análise estrutural da matéria ocorreu em 1912, sendo uma forma analítica de extrair informações do fenômeno da difração. A partir de sua descrição e da intensidade associada a cada direção difratada podemos obter diversas informações sobre a estrutura da matéria, tais como: (1) conhecimento do tipo de retículo cristalino associado ao ordenamento dos átomos; (2) estrutura molecular; (3) simetria envolvida no empacotamento; (4) estrutura cristalina, entre outros. A utilidade prática desta teoria pode ser avaliada pela quantidade de estruturas moleculares resolvidas, atingindo a ordem de centenas de milhares, disponíveis, por exemplo, nos bancos de dados do *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), para estruturas de moléculas pequenas, e do *Protein Data Bank* (PDB), para estruturas de macromoléculas.

2.3.1 Lei de Bragg

Com a descoberta da difração de raios-X em cristais pelo alemão Max Von Laue, mostrou-se que este fenômeno poderia ser descrito em termos de difração de uma grade tridimensional. Por outro lado, W. L. Bragg em 1913 mostrou que a distribuição angular da radiação espalhada pode ser entendida considerando que os raios difratados comportam-se como se fossem refletidos a partir de planos passando através de pontos da rede cristalina. Essa reflexão é semelhante ao espelho, no qual o ângulo incidente da radiação é igual ao ângulo de reflexão (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Considerando um feixe de raios-X incidente num par de planos paralelos com distância interplanar d (Figura 2.7).

Figura 2.7: Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg. θ é o ângulo entre o feixe de raios X incidente e o plano difrator *hkl*. A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é AC + CB = 2d*hkl*sen θ . A condição de difração é verificada quando a diferença de caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ . O módulo do vetor *Shkl* é o inverso da distância interplanar d*hkl*.



Os raios paralelos incidentes 1 e 2 formam um ângulo θ com esses planos. Supondo que os elétrons em A e C sejam forçados a vibrar por oscilação do raio incidente e, como cargas vibratórias, irradiarão em todas as direções. Especificamente para a direção onde raios paralelos secundários 1' e 2' emergem no ângulo θ como se fossem refletidos pelos planos, uma intensidade máxima do feixe difratado resultará se as ondas representadas por estes raios estiverem em fase. A diferença entre o caminho ótico das duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico de A e C é dado pela Equação (2.18), como a seguir:

$$\delta = AC + BC = \mathbf{r} \cdot (\mathbf{s} - \mathbf{s}_{o})$$
(2.18)

sabendo que a radiação usada na maioria dos experimentos de difração é monocromática com comprimento de onda λ , a diferença de fase entre as duas ondas será dada conforme Equação 2.19 como a seguir:

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \mathbf{r} \cdot \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_{\theta})}{\lambda} = 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$$
(2.19)

Onde $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ deve ser um número inteiro, pois a diferença de fase é igual a n λ . Tomando as perpendiculares de A e C, respectivamente, fica claro que os ângulos $AC = BC = \theta$. Neste caso, AC = BC, e se AC + BC (igual a 2AC) é um número inteiro de comprimento de onda (λ), então as ondas no raio 2' estarão em fase com as ondas do raio 1'. Como $AC/d \equiv \text{sen } \theta$ e n um número inteiro, teremos a expressão da Equação 2.20, conhecida como lei de Bragg. Nesta equação, d corresponde a distância interplanar, θ ao ângulo de incidência, λ ao comprimento de onda do feixe incidente e n é a ordem da difração:

$$2d_{hkl}sen\theta = n\lambda.$$
 (2.20)

Neste caso consideraram-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 θ , que satisfaz a lei de Bragg. Em cristais, porém, muitos planos compõem um mosaico de blocos que constituem o cristal macroscópico. Sob essas condições, o máximo de difração será bem definido somente para valores de θ que estejam muito próximos do valor que satisfaz a lei de Bragg. Como a densidade eletrônica na cela unitária de um cristal não está distribuída em planos, mas sim tridimensionalmente por toda a cela, a lei de Bragg não retrata a realidade dentro do cristal. Porém, não se pode deixar de lado sua

importância para o desenvolvimento da ideia de espaço recíproco e para a elucidação da difração de raios-X (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

2.4 Fator de estrutura e Densidade Eletrônica

Existem muitos fatores que afetam a intensidade dos raios-X no padrão de difração (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Um deles depende apenas da estrutura cristalina, é chamado fator de estrutura. Trata-se do efeito do espalhamento de ondas nas direções *hkl* devido a N átomos na cela unitária. Cada onda que contribui para esta resultante possui amplitude proporcional a f_j (fator de espalhamento atômico) e a fase δ_j em relação a origem da cela unitária. Expressa a soma do poder de espalhamento de todos os átomos da cela unitária em relação a um plano *hkl*. Está relacionada, portanto, à distribuição dos átomos na cela unitária e, a partir do conhecimento da sua distribuição eletrônica (STOUT; JENSEN, 1989; CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Antes do fator de estrutura poder ser calculado, uma expressão para as fases em termos das posições dos átomos e dos índices das reflexões é necessário. Desta maneira a expressão pode ser derivada por referência a Figura 2.8. A partir da definição dos índices, o conjunto de planos *hkl* secciona a em *h*, b em *k*, e c em *l* divisões. Desde que exista uma diferença de fase de um ciclo (2π radianos, ou 360°) entre reflexões dos sucessivos planos para qualquer dado conjunto *hkl*, é claro que as diferenças de fases por unidades de translações ao longo dos eixos ou ao longo de quaisquer linhas paralelas a esses eixos serão $2\pi h$, $2\pi k$, e $2\pi l$ radianos, respectivamente.



Na Figura 2.8 pode ser visto que a diferença de fase em radianos entre os dois pontos [0, 0, 0] e [x, y, z] para o conjunto de planos *hkl* é a soma das diferenças de fase entre os finais dos vetores paralelos aos eixos e unindo os dois pontos. Neste caso as coordenadas são expressas em frações de um canto da cela unitária, a diferença de fase entre 0 e [x, 0, 0] é $(2\pi h)x$, entre [x, 0, 0] e [x, y, 0] é $(2\pi h)y$, e entre [x, y, 0] e [x, y, z] é $(2\pi h)z$. Daí a diferença de fase total em radianos entre a origem e o ponto [x, y, z] é:

$$\delta = 2\pi \left(hx + ky + lz \right) \tag{2.21}$$

Assumindo o princípio da superposição de ondas, e elevando, a adição de vetores representando as ondas individuais, tendo como a magnitude ou valor resultante absoluto |F| (Fator de estrutura) nos eixos x e y definido como

$$\left|F\right| = \left(x^{2} + y^{2}\right)^{\frac{1}{2}} = \left[\left(\sum_{j} f_{j} \cos \delta_{j}\right)^{2} + \left(\sum_{j} f_{j} \operatorname{sen} \delta_{j}\right)^{2}\right]^{\frac{1}{2}}$$
(2.22)

e o ângulo de fase é

$$\alpha = \tan^{-1} \frac{\sum_{j}^{j} f_{j} \operatorname{sen} \delta_{j}}{\sum_{j}^{j} f_{j} \cos \delta_{j}}.$$
(2.23)

Substituindo Equação 2.22 na Equação 2.23 dada para a magnitude do Fator de Estrutura tem-se

$$|F_{hkl}| = \left\{ \left[\sum f_{j} \cos 2\pi \left(hx_{j} + ky_{j} + lz_{j} \right) \right]^{2} + \left[\sum f_{j} \sin 2\pi \left(hx_{j} + ky_{j} + lz_{j} \right) \right]^{2} \right\}^{\frac{1}{2}}$$

$$|F_{hkl}| = \left(A_{hkl}^{2} + B_{hkl}^{2} \right)^{\frac{1}{2}}$$
(2.24)

onde

$$A_{hkl} = \sum f_j \cos 2\pi \left(hx_j + ky_j + lz_j \right)$$

$$B_{hkl} = \sum f_j \sin 2\pi \left(hx_j + ky_j + lz_j \right).$$
(2.25)

Similarmente a Equação 2.23, a fase da onda resultante para as projeções de F_{hkl} (A_{hkl} e B_{hkl}) nos eixos x e y em um sistema de coordenadas cartesianas é

$$\alpha_{hkl} = \tan^{-1} \frac{B_{hkl}}{A_{hkl}}.$$
 (2.26)

Uma vez que o fator de espalhamento atômico é dado em termos do número de elétrons equivalentes, o fator de estrutura é do mesmo modo medido em termo de elétrons. O valor calculado para o Fator de estrutura é este número de elétrons que se espalhando em fase mostraria o mesmo poder de difração como o conjunto real de elétrons distribuídos por toda a cela unitária.

A equação para o Fator de estrutura (F_{hkl}) pode ser expressa de forma genérica para uma única cela unitária como:

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^{N} f_{j} \exp\left[2\pi i \left(hx_{j} + ky_{j} + lz_{j}\right)\right]$$
(2.27)

assim temos que, fator de estrutura F_{hkl} é uma medida da amplitude de reflexão para um conjunto de planos *hkl*. O fator de estrutura é um número complexo que representa o espalhamento de raios X por todos os componentes da cela unitária. Os fatores de estrutura dependem somente da estrutura cristalina e dão uma descrição matemática do padrão de difração. Se as posições de todos os átomos na cela unitária são conhecidas então o correspondente padrão de difração pode ser calculado (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Até agora o fator de estrutura foi considerado como o resultante da adição de ondas na direção *hkl* a partir de N átomos na unidade estrutural. Esta

abordagem foi baseada na suposição, de que o poder de espalhamento da nuvem de elétrons em torno de cada átomo, podia ser equiparada ao número próprio de elétrons concentrados no centro atômico. Mas o Fator de estrutura pode igualmente bem, ser considerado como a soma das ondas espalhadas por todos elementos infinitesimais da densidade eletrônica em uma cela unitária, sem suposições sendo feitas sobre a distribuição dessa densidade (STOUT; JENSEN, 1989).

Uma vez que a densidade eletrônica ρ é definida como o número de elétrons por unidade de volume, segue-se que o número de elétrons em qualquer elemento de volume dv é:

$$\rho(x, y, z)dv = \rho(r)dv. \qquad (2.28)$$

Na forma exponencial as ondas espalhadas por este elemento é

$$\rho(x, y, z) \exp\left[2\pi i \left(hx + ky + lz\right)\right] dv = \rho(r) \exp\left[2\pi i \left(h \cdot r\right)\right] dv$$
(2.29)

O resultante é a soma de todos elementos na cela unitária, isto é, a integral ao longo do seu volume:

$$F_{hkl} = \int_{V} \rho(x, y, z) \exp\left[2\pi i \left(hx + ky + lz\right)\right] dv = \int_{V} \rho(r) \exp\left[2\pi i \left(h \cdot r\right)\right] dv.$$
(2.30)

Enquanto os fatores de estrutura geralmente são calculados em termos do espalhamento por átomos discretos, computadores modernos são suficientemente

rápidos o que torna cálculos para a Equação 2.30 praticáveis para um tamanho razoável do volume elementar. No entanto, a introdução desta equação não decorre de considerações numéricas práticas, mas a partir de seu uso para obter uma expressão para a densidade eletrônica em sólidos cristalinos (STOUT; JENSEN, 1989).

A estrutura cristalina $L(\mathbf{r})$ e o padrão de difração $F(\mathbf{h})$ estão relacionados entre si pelo procedimento matemático da transformada de Fourier. Este teorema de grande utilidade e importância desenvolvido por Baron Jean Baptiste Fourier (1768 - 1830) estabelece que qualquer função de uma variável contínua de um valor simples pode ser expandida como uma série de harmônicos (senos ou cossenos). A transformada de Fourier de uma função periódica é a soma das transformadas da Fourier de suas componentes individuais, obtidas pela sua série de Fourier (STOUT; JENSEN, 1989; CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

O padrão de difração de um cristal é a análise de Fourier da estrutura cristalina, correspondendo ao padrão das ondas espalhadas por um feixe de raios X incidente em uma amostra cristalina. Por sua vez, a estrutura cristalina é a síntese de Fourier³ do padrão de difração e é expresso em termos da distribuição de densidade eletrônica concentrada em átomos (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Essa não é possível ser medida por nenhum método direto, devido a limitações conceituais, fundamentados na incompatibilidade do olho humano em enxergar no comprimento de onda da grandeza atômica da matéria, não seria possível desenvolver, por exemplo, um microscópio ótico com tal resolução, também não pode ser obtido diretamente por cálculos porque as fases relativas

³ A síntese de Fourier é um procedimento necessário para executar a operação inversa, que consiste em obter uma distribuição eletrônica para um dado conjunto de Fatores de Estrutura (F_{hkl}). Uma vez que cristais são estruturas periódicas, são naturalmente mais bem descritos por funções periódicas. Destas, uma série de termos senos e cossenos com coeficientes apropriados e com argumentos que são múltiplos sucessivos de x provou ser mais útil. Elas têm importantes aplicações teóricas e encontram ampla aplicação em problemas práticos na ciência e engenharia. [**Nota**: no caso de estruturas centrossimétricas, a função terá uma série envolvendo apenas termos cossenos, isto é, f(x) = f(-x) (propriedade de funções cosseno].

das ondas são desconhecidas. Porém, o padrão de difração pode ser medido pelo experimento de difração de raios-X. Durante o experimento, são obtidas as amplitudes por medidas diretas das intensidades considerando um número de correções. Entretanto, as fases relativas das ondas espalhadas são perdidas (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). O fator estrutura e a função de densidade eletrônica estão relacionados pela Equação 2.31, a seguir:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F_{hkl} \exp\left[-2\pi i \left(hx + ky + lz\right)\right].$$
(2.31)

Podendo também ser apresentada de uma forma mais compacta onde hx + ky + lz são dados por *h*·*r*. E desta forma pode-se reescrever a Equação 2.31 e obter a equação da densidade eletrônica Equação 2.32 da seguinte forma:

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} F(\mathbf{h}) \exp\left[-2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}\right] = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} \left|F(\mathbf{h})\right| \exp\left[-2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r} + i\phi(\mathbf{h})\right].$$
(2.32)

Onde, *V* é o volume da cela unitária e F(h) é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo /F(h)/ proporcional à intensidade da reflexão medida para direção *hkl*. A quantidade $h \cdot r$ corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco h e o vetor posição no espaço direto r, r que varia de 0 a 1 (ao longo das direções a, b e c) para que todo o espaço delimitado pela cela unitária seja contemplado e, caso o valor de $\varphi(h)$ fosse conhecido para cada reflexão, a estrutura seria resolvida. Porém o fator de estrutura é um número complexo e composto da amplitude e da fase.

O problema da fase fica explícito na Equação 2.32, uma vez que o conhecimento da função $\rho(\mathbf{r})$ para cada posição \mathbf{r} da cela unitária depende do conhecimento das fases $\varphi(\mathbf{h})$ que são perdidas no processo de medida. De uma forma geral, a solução do problema da fase em cristalografia de pequenas moléculas é obtida por Métodos Diretos ou Método de Patterson (GIACOVAZZO et al., 2011). Assim se os fatores de estrutura, $F(\mathbf{h})$, são conhecidos para pelo menos um grupo de reflexões *hkl*, desde que sejam elas as mais relevantes, então a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser calculada para cada ponto *xyz*, na cela unitária. O que permite a construção de um mapa de densidade eletrônica em 2 dimensões (2D) tal como apresentado na Figura 2.9.

Figura 2.9: Parte do mapa de densidade eletrônica com resolução compatível para a identificação de um provável anel aromático.



Fonte: adaptado de (ALMEIDA et al., 2014).

O termo Métodos Diretos é aplicado à metodologia cujo objetivo é encontrar as fases dos fatores de estrutura F(h) por meio de relações matemáticas, diretamente a partir de um conjunto de intensidades medidas experimentalmente. É um método amplamente utilizado na solução do problema da fase para pequenas moléculas (SHMUELI, 2007; CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). 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 estrutura |F(h)| e as fases $\varphi(h)$ estão relacionados por meio do conhecimento da função densidade eletrônica $\rho(r)$ conforme a Equação 2.36 (CLEGG, 2009; STOUT; JENSEN, 1989). Desta forma, se as fases são conhecidas, as amplitudes podem ser calculadas conforme a informação da densidade eletrônica, e similarmente, as fases podem ser calculadas a partir das amplitudes.

Desde que $\rho(\mathbf{r})$ está relacionado com o fator estrutura por um procedimento matemático (Transformada de Fourier), restrições na densidade eletrônica impõem restrições matemáticas correspondentes no fator estrutura. Como a amplitude é conhecida, a maioria das restrições limita os valores das fases dos fatores estrutura e em casos favoráveis, são suficientes para atribuir os valores da fase diretamente. A fim de entender como é possível relacionar estas duas grandezas, uma importante propriedade física da função de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ deve ser considerada: atomicidade ($\rho(\mathbf{r})$ é composta por átomos discretos) (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011).

Para a elaboração do mapa de densidade, os métodos de solução devem atender a alguns critérios impostos para função densidade, tal como:

- A densidade é sempre positiva;
- É construída de átomos discretos;

Para fazer uso da propriedade da atomicidade da função de densidade eletrônica, é necessário remover o efeito da forma do átomo do fator estrutura F(h) e convertê-lo para fatores estrutura normalizados E(h). A necessidade do fator estrutura normalizado vem do fato que, no início da resolução de estruturas se está interessado somente nas posições atômicas e não no detalhe da forma de distribuição da densidade eletrônica $\rho(r)$ (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Logo os Métodos Diretos são aqueles que buscam derivar as fases por meios dos fatores de estruturas coletados diretamente de um único conjunto de intensidades (STOUT; JENSEN, 1989).

No início de uma resolução estrutural, algumas fases são arbitradas dentro de certos critérios e as outras são obtidas por um processo decorrente das relações entre as fases. Posteriormente essas fases são refinadas por um processo interativo, culminando para as fases corretas. Com as informações de intensidades e fases, a densidade eletrônica pode ser calculada e a estrutura resolvida. Quando este problema da fase é considerado quase solucionado, por alguma aproximação, imagina-se que o mapa de densidade eletrônica mostrará a posição exata dos átomos na cela unitária (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Isto não é verdade, pois seria necessário estender a série de Fourier ao infinito, relação que se torna impossível (LADD; PALMER, 2013). Logo, qualquer mapa de densidade eletrônica apresenta um erro. A fim de aperfeiçoar este mapa utilizasse o refinamento dos parâmetros estruturais (Item 3.3 do CAPÍTULO III). O melhor conjunto de fases como indicados pelas figuras de mérito (Item 3.4 do CAPÍTULO III) serão usadas para cálculo dos mapas de densidade eletrônica Figura 2.10. Frequentemente, o melhor mapa de acordo com as figuras de mérito, revelam muitas das posições atômicas.



Figura 2.10: Esquema da construção do mapa de densidade eletrônica em 2D, conforme aumento da precisão dos dados refinados (1) 5.5 Å; (2) 2.5 Å; (3) 1.5 Å; (4) 0.8 Å.

Fonte: (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

CAPÍTULO III – Metodologia

3.1 Cristalização

A cristalização é uma importante ferramenta nos aspectos da metodologia em química, pois se destaca como técnica de separação e purificação de compostos. Em Cristalografia, consiste numa mudança espontânea, de estado solúvel para cristalino, fazendo que moléculas se ordenem de forma regular. É, assim, o primeiro importante passo do trabalho de determinação estrutural, pois a boa qualidade do cristal governa a difração, bem como os seus possíveis erros (CARVALHO-JR, 2011).

A formação de cristais se faz por etapas: nucleação, crescimento e o cessar do crescimento. A nucleação ocorre quando o sistema saturado atinge o estado de supersaturação e começa a gerar pequenos núcleos do soluto. Neste ponto, moléculas se aglomeram formando pequenos núcleos que são moldes para o cristal. Por se tratar de entes instáveis, a cristalização requer tempo e a mínima movimentação para que estes núcleos não se desfaçam. Uma vez formado pequenos centros em solução, a fase de crescimento ocorre sobre estes. Moléculas precipitam devido à interação e se agregam a estes. O cessar do crescimento se dá pela total evaporação do solvente ou ainda retirando-se o cristal da solução (BOYLE, 2011).



Figura 3.1: Métodos de Cristalização usados na obtenção de monocristais de chalconas e azinas: (a) Difusão indireta de vapores e (b) Evaporação Simples

Ao se preparar uma solução cria-se um sistema binário homogêneo que pode ter sua polaridade perturbada com o tempo. Este critério permite a criação de diferentes procedimentos experimentais, afim de obtenção da supersaturação da solução. Uma amostra cristalina do composto pode ser obtida por diversas técnicas (CUNHA, 2008). As mais utilizadas são a evaporação simples e difusão de vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades [Figura 3.1 (b) e (a) respectivamente].

3.2 Coleta de dados e Solução

Os dados obtidos por meio de experimentos de difração de raios X consistem nas intensidades e a posições dos feixes difratados, a partir dos quais se pode obter a amplitude dos fatores de estrutura |F(h)|. Toda informação

explícita das fases dos fatores de estrutura, $\varphi(\mathbf{h})$, é perdida durante o experimento, o que impossibilita a determinação analítica da estrutura a partir das intensidades medidas. As posições atômicas são determinadas pelos valores máximos da função de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ Equação 2.32 (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011), onde *V* é o volume da cela unitária e *F*(*h*) é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo |F(h)| proporcional à intensidade da reflexão medida para direção *hkl*. A quantidade *h*·*r* corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco *h* e o vetor posição no espaço direto *r* (GIACOVAZZO et al., 2011).

O problema da fase fica evidente por meio da Equação 2.32, uma vez que o conhecimento da função $\rho(\mathbf{r})$ para cada posição r da cela unitária depende do conhecimento das fases $\varphi(\mathbf{h})$. Com o objetivo da obtenção da fase se concentra a etapa de solução da estrutura. 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, conhecido como métodos direto. Sua solução para a cristalografia de pequenas moléculas em geral é obtida por meio dos Métodos Direto e/ou do Método de Patterson (SCHWARZENBACH, 1996). As posições atômicas são correspondentes aos pontos de máximo da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$. Os programas mais comumente utilizados na resolução da estrutura são SHELXS (SHELDRICK, 1990, 2008) SHELXT (SHELDRICK, 2015a), SIR92, SIR97, SIR2014 (ALTOMARE et al., 1994, 1999; BURLA et al., 2015), SUPERFLIP (PALATINUS, 2013) e/ou DIRDIF (ADMIRAAL et al., 1992). Estes programas estão todos disponíveis na plataforma WinGX (FARRUGIA, 1999, 2012) na qual permite sua utilização gratuitamente para fins de pesquisa.

3.3 Refinamento

O refinamento é o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados $|F(h)|_{obs}$ e calculados $|F(h)|_{cal}$, que realiza pequenas modificações nos parâmetros atômicos determinados para a estrutura aproximada. Átomos podem ainda ser acrescidos, por meio da síntese de Fourier (SCHWARZENBACH, 1996), e ter também seus parâmetros refinados. O princípio utilizado é o dos Mínimos Quadrados (SCHWARZENBACH, 1996), em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada por meio da função *M* dada pela Equação 3.1:

$$M = \sum_{\boldsymbol{h}} W_{\boldsymbol{h}} \left[\left| F\left(\boldsymbol{h}\right)_{obs} \right| - \left| F\left(\boldsymbol{h}\right)_{cal} \right| \right]^2$$
(3.1),

onde *w* é peso atribuído à cada reflexão, inversamente proporcional ao desvio padrão S_h que está associado à medida da reflexão *h*. O refinamento é um processo interativo na construção do modelo cristalográfico, guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Em geral, os programas utilizados são o SHELXL (SHELDRICK, 2015b) e/ou SIR2014 (BURLA et al., 2015).

Esperava-se que com a evolução da informática e dos equipamentos de coleta de dados fossem criadas estratégias automatizadas de refinamento de estruturas, mas um número crescente de estruturas tem requerido a intervenção e a percepção humana. Se o refinamento de uma estrutura não converge de um jeito normal, algumas possíveis ações podem ser executadas. Problemas durante o refinamento aparecem quando os fatores R crescem incontrolavelmente, ou mudanças de parâmetros fazem a estrutura irreconhecível. Exclusão de átomos válidos é geralmente menos prejudicial do que a inclusão de falsos, e em qualquer

caso, os átomos válidos reaparecem em mapas posteriores (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Após a finalização do trabalho de construção do modelo estrutural, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas em um arquivo-texto (formato txt*) comum, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991), adotado em 1991 pela *International Union of Crystallography* (IUCr). Nesta etapa é que o autor do trabalho será reconhecido como detentor da propriedade intelectual da estrutura trabalhada. Uma vez construído o modelo estrutural cristalográfico e tendo-se todas as informações no formato CIF, a etapa seguinte é a validação.

3.4 Validação da estrutura cristalina

A análise de possíveis erros referentes ao modelo construído é feita durante a etapa de validação que irá avaliar a exatidão e a precisão desses resultados sendo de grande importância para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Os critérios analisados são: coerência química na estrutura, o conjunto dos dados, a precisão nas distancias e ângulos de ligação, a qualidade dos índices estatísticos, a vibração térmica dos átomos, as interações intermoleculares, a desordem no cristal e a completeza do espaço tridimensional cristalino. Índices estatísticos são utilizados para avaliar a diferença entre o conjunto de dados teóricos $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{cal}$, gerado para o modelo construído, e o conjunto de dados experimentais $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{obs}$ medido a partir do cristal que contém o erro randômico (GIACOVAZZO et al., 2011; NAPOLITANO, 2005).

Uma avaliação estatística fazendo uso dos conjuntos $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{obs}$ e $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{cal}$ pode ser feita com Figuras de Mérito, que são índices estatísticos que indicam a qualidade de uma estrutura cristalográfica, sempre obtidos pela comparação entre os fatores de estrutura medidos experimentalmente e aqueles calculados teoricamente. O grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos

80

 $\Sigma |F(h)|_{obs}$ e $\Sigma |F(h)|_{cal}$ se ajusta aos valores esperados, afetados pelos erros randômicos, pode ser avaliado através do teste do χ^2 (chi-quadrado)⁴ (SCHWARZENBACH, 1996; GIACOVAZZO et al., 2011), dado pela expressão do *Goodness of Fit (Goof)* ou simplesmente *S* (para o SHELXL-97) Equação 3.2:

$$Goof = \left\{ \frac{\sum_{\mathbf{h}} w \left[F(\mathbf{h})_{obs}^{2} - F(\mathbf{h})_{cal}^{2} \right]^{2}}{(m-n)} \right\}^{\frac{1}{2}}$$
(3.2)

onde *m* corresponde ao número de observações e *n* ao número de parâmetros independentes refinados. *Goof* > 5 indica algum problema com um dos conjuntos $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{obs}$ ou $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{cal}$, e *Goof* significativamente menor do que a unidade, não tem significado físico e a unidade é seu valor ideal (MULLER et al., 2006). Teoricamente, por ajustes no fator peso, *w*, pode se chegar a valores de *S* próximos da unidade. O grau de precisão do modelo cristalográfico construído e a estrutura real podem ser avaliados pelos índices de discordância (*residual factors*), calculado a partir do quantitativo total desviado entre os conjuntos $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{obs}$ e $\Sigma |F(\mathbf{h})|_{cal}$, dado pela Equação 3.3:

⁴ O número chamado chi-quadrado pode ser definido como: $\chi^2 = \sum_{u=1}^{n} \frac{(O_u - E_u)^2}{E_u}$.

Este número é um indicador razoável da discordância entre as distribuições observadas (O_u) e esperadas (E_u). Se $\chi^2 = 0$, a concordância é perfeita; isto é, $O_u = E_u$ para todos u. Se $\chi^2 \le n$, a concordância entre a distribuição observada e a distribuição esperada é aceitável; se $\chi^2 \gg n$, há uma discordância significativa (TAYLOR, 2009).

$$R = \frac{\sum \left\| F(\boldsymbol{h})_{obs} \right\| - \left| F(\boldsymbol{h})_{cal} \right\|}{\sum \left| F(\boldsymbol{h})_{obs} \right|}.$$
(3.3)

Para uma estrutura confiável, o valor de *R* deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento (MULLER et al., 2006). 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. Pode-se, então, com a Equação (3.4) avaliar alternativamente o refinamento,

$$wR = \left\{ \frac{\sum w \left[\left| F(\boldsymbol{h})_{obs} \right|^2 - \left| F(\boldsymbol{h})_{cal} \right|^2 \right]^2}{\sum w \left| F(\boldsymbol{h})_{obs} \right|^2} \right\}^{\frac{1}{2}}.$$
(3.4)

O fator de ponderação w é derivado individualmente a partir das incertezas padrão das reflexões medidos e expressa a confiança que se tem em cada reflexão. Os limites máximos para o valor de R, Equação (3.3), baseados na distribuição randômica de átomos dentro da cela unitária, são 0,83 e 0,59 para estruturas centrossimétricas e não-centrossimétricas, respectivamente. Valores aceitáveis para R, wR e *Goof* indicam a convergência do refinamento e reforçam a confiança no modelo construído, mas não evidenciam de forma absoluta que os resultados obtidos estejam corretos.

O senso químico é um excelente indicador da qualidade estrutural, contudo os dados estatísticos e cristalográficos devem ser prioritários na análise.

3.5 Testes de validação

Os testes de validação são frequentemente executados com o PLATON (SPEK, 2003), um programa de amplo uso no trabalho cristalográfico que contém vários procedimentos computacionais e gráficos, para a análise dos resultados na determinação e/ou no refinamento da estrutura cristalina. Entre as várias ferramentas disponíveis (SPEK, 2003, 2009), podem-se citar aquelas relacionadas com redução de dados, desenhos gráficos, validação e construção do arquivo CIF.

Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas em um arquivo texto comum respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF), adotado em 1991 pela *International Union of crystallography* (IUCr). Esse formato de arquivo armazena cada informação cristalográfica através de um código para o item no formato ASCII (NAPOLITANO, 2005).

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 *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) mantido pelo CSD.

3.6 Métodos computacionais para superfícies de Hirshfeld

Todas as superfícies foram geradas pelo programa de cálculos computacionais TONTO, implementado dentro do programa CrystalExplorer 3.1 (WOLFF, 2012), para a superfície do tipo Hirshfeld com alta resolução (padrão), como propriedade o potencial eletrostático, cujo método de obtenção foi por meio do DFT, conjunto de bases 6-311G(d,p) (BLAUDEAU et al., 1997), potencial de troca Becke88 (BECKE, 1988, 1993) e potencial de correlação LYP (LEE; YANG; PARR, 1988).

3.7 Métodos computacionais da Teoria do Funcional de Densidade

Uma vez finalizado o trabalho cristalográfico e havendo interesse em conhecer propriedades energéticas, comparar parâmetros geométricos das estruturas referentes às azinas (com dados cristalográficos) e no caso da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ avaliar o comportamento de suas interações intermoleculares optouse pela realização dos cálculos teóricos via *Density functional theory* (DFT).

Os principais métodos desenvolvidos para solucionar problemas recorrentes nas equações de Mecânica Quântica são os semi-empíricos, que se utilizam de parâmetros nas equações para se ajustar aos dados experimentais, e os *ab initio*, que são baseados nos fundamentos da mecânica quântica e tem como principais opções os métodos de Hartree – Fock (HF) e a Teoria do Funcional de Densidade (DFT - *Density functional theory*) (FORESMAN; FRISCH; GAUSSIAN, 1996).

Partindo do princípio metodológico aplicado de investigação comparativa, a geometria inicial das moléculas para os cálculos teóricos, foi obtida diretamente dos dados experimentais da difração de raios-X e otimizada por meio da teoria do funcional de densidade (DFT - *Density Functional Theory*) implementada no pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH et al., 2010). Para a realização dos cálculos teóricos foi utilizado o funcional de correlação meta-GGA (GGA -*Generalized Gradient Approximation*) híbrido M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2007). Esse funcional é parametrizado para não metais e recomendado para aplicações envolvendo grupos termoquímicos, cinética, interações não-covalentes e energias de estado excitado. O funcional M06-2X apresenta o dobro da troca e correlação em relação ao funcional M06 além de ser parametrizado apenas para não-metais. Trata-se de um funcional híbrido definido pela Equação 3.5:

$$E_{xc}^{M06-2X} = \frac{X}{100} E_{x}^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_{x}^{DFT} + E_{c}^{DFT}, \qquad (3.5)$$

onde, E_x^{HF} é a energia de troca não-local Hartree-Fock (HF), X é a porcentagem de troca de Hartree-Fock no funcional híbrido, E_x^{DFT} é a energia de troca local DFT e E_c^{DFT} é a energia de correlação local DFT (ZHAO; TRUHLAR, 2007).

O conjunto de funções de base 6-311**G(d,p) (BLAUDEAU et al., 1997) é de desdobramento triplo dos orbitais de valência, em que os orbitais internos são compostos por uma contração de 6 orbitais primitivos do tipo gaussianos (PGTO – *Primitive Gaussian Type Orbitals*) e os orbitais de valência são desdobrados em três funções PGTOs representadas por 3, 1 e 1. Essa base possui ainda o acréscimo de funções difusas, além de uma função de polarização do tipo *d* para os átomos do segundo período e funções do tipo *p* para os átomos de hidrogênio.

Os cálculos de orbitais naturais de ligação (NBO)⁵ (WEINHOLD; CARPENTER, 1988) são orbitais localizados na molécula, ou seja, orbitais existentes entre determinadas ligações diferentemente dos orbitais moleculares, os quais se estendem por toda molécula. Esta foi uma metodologia escolhida para se estimar os valores de energia para as interações presentes na azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$, por meio de uma análise das interações atrativas e repulsivas existentes entre orbitais de cada ligação.

Tipo NBO	Centros	Camadas	Lewis/Não Lewis	Código
Core c_A	1-c	core	Lewis	CR
Não ligado (lone pair) n_A	1-c	valência	Lewis	LP
Ligante $\Omega_{\scriptscriptstyle AB}$	2-c	valência	Lewis	BD
Antiligante $\Omega^*_{_{AB}}$	2-c	valência	Não Lewis	BD*
Rydberg r_A	1-c	Rydberg	Não Lewis	RY^*
Não-preenchido não-ligante nonbonded n ₄ *	1-c	valência	Não Lewis	LP*
3-c ligante $ au_{ABC}$	3-с	valência	Lewis	3C
3-c antiligante τ^{*}_{ABC}	3-c	valência	Não Lewis	<i>3C</i> *

⁵ Tabela de identificação dos tipos de orbitais para análise Fock Matrix na base NBO.

Nota: NBOs de código CR no output são tipicamente de caráter próximo à um NAO (*Natural Atomic Orbital*).

O segmento referente a análise de NBO resume as estimativas de segundaordem de perturbação para interações entre doador e aceitador (liganteantiligante) na base NBO (*Natural bond orbital*): orbitais doadores são tipicamente NBOs preenchidos dos tipos CR (*core*), LP (*lone pair*), BD (*bond* ligante) da estrutura de Lewis; orbitais aceitadores são tipicamente NBOs não-Lewis não preenchidos dos tipos BD* (*antibond -* anti-ligante) e RY* (*Rydberg*). Esta análise é realizada examinado todas as possíveis interações entre NBOs tipo Lewis "preenchidos" (doadores) e NBOs não-Lewis "vazios" (aceitadores), para estimar sua importância energética por meio da Teoria da perturbação de segunda ordem.

A análise de orbitais naturais de ligação (NBO) produz valores confiáveis somente se a função de onda estiver totalmente definida, em outras palavras, para uso com qualquer função de onda Hartree-Fock ou teoria do funcional da densidade (DFT) (CHOCHOLOUSOVA; SPIRKO; HOBZA, 2004). No presente trabalho a análise NBO foi realizada no nível DFT / M062X / 6311G** usando como ponto de partida geometrias cristalográficas e tendo apenas as geometrias referentes aos átomos hidrogenoides otimizadas (opção opt=Readfreeze e atoms=H noatoms=C,N,O), conforme pode ser visto no input file (Anexo VI). A interação entre orbitais preenchidos de um subsistema e orbitais vagos (não preenchidos) de outro subsistema representa um desvio do complexo a partir da Lewis estrutura e pode ser utilizado como uma medida da deslocalização intermolecular, também chamada de hiperconjugação (CHOCHOLOUSOVA; SPIRKO; HOBZA, 2004). A energia de interação hiperconjugativa pode ser deduzida a partir da abordagem da segunda ordem de perturbação como (Equação 3.6):

$$E(2) = \Delta E_{ij} = -q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i}, \qquad (3.6)$$

86

onde $F(i,j)^2$ é o elemento da matriz Fock entre os orbitais (NBO) *i* e *j*, ε_i e ε_j são as energias dos NBOs, e q_i é a população de orbitais doadores. Deve ser enfatizado que a densidade eletrônica transferida entre subsistemas é pequena, mas seus valores são quimicamente significantes (CHOCHOLOUSOVA; SPIRKO; HOBZA, 2004; ARJUNAN et al., 2013). Todos os resultados referentes aos cálculos teóricos foram visualizados por meio do programa Gaussview (GaussView, 2004), ou obtidos diretamente do arquivo de saída (.out) do programa Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009).

CAPÍTULO IV – Resultados e Discussões

Até o momento, nenhum estudo estrutural completo usando difração de raios-X havia sido realizado para a aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$ [depositada pelo autor com número de depósito no CCDC: 1432625], no caso das azinas $C_{20}H_{24}N_2$ e $C_{17}H_{17}N_3O_2$ ainda não podem ser encontradas publicadas nem mesmo registradas no banco de dados CSD. O fato de serem estruturas inéditas permitiu a realização de um estudo sistemático a respeito de sua estrutura molecular, para adquirir conhecimento de suas características intra e intermoleculares bem como do arranjo supramolecular.

O monocristal da aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$ utilizado no experimento de difração de raios-X foi obtido em parceria com o Professor Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (IQ-UFG), os dados foram coletados em difratômetro BRUKER modelo APEX2DUO, durante o *ACA Summer Course in chemical crystallography*, em julho de 2014 na *University of Notre Dame* -Estados Unidos da América.

Os monocristais das azinas $C_{20}H_{24}N_2$ e $C_{17}H_{17}N_3O_2$ utilizados nos experimentos de difração de raios-X foram obtidos em parceria com o Professor Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino (UEG), os dados foram dados coletados em difratômetro BRUKER modelo Kappa CCD no Instituto de Física de São Carlos-SP (USP -Universidade de São Paulo).

4.1 Aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂

A estrutura foi resolvida pelo programa SHELXS (SHELDRICK, 1990, 2008) em um grupo espacial centrossimétrico monoclínico C2/c⁶ com a presença de uma molécula na unidade assimétrica. A mesma apresentou os seguintes

⁶ Grupo espacial C2/c, nº 15 da International Tables for Crystallography.

parâmetros: a = 29,4765(9) Å; b = 6,9753(7) Å e c = 13,5910(4) Å; $\beta = 112,526(2)^{\circ}$ a temperatura = 120(2) K.

Uma representação Ortep-3 ilustrando a estrutura obtida por difração de raios X da aminochalcona está exibida na Figura 4.1. Além disso, uma ligação de hidrogênio intramolecular forte (DESIRAJU; STEINER, 2001) envolvendo os átomos N1-H1b····O1 está ilustrada por linhas tracejadas. Sendo que a distância que separa H1b de O1 é de apenas 1,970(2) Å. O átomo H1b está covalentemente ligado a N1 a uma distância de 0,835(2) Å, além disso, a distância entre os átomos doadores (N1) e aceptores (O1) é de 2,6108(15) Å.

Figura 4.1: Representação do tipo Ortep-3 da aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$ mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%. Evidenciando ligação de hidrogênio intramolecular entre N1-H1b…O1.



Para uma análise detalhada dos parâmetros geométricos e discorrer com precisão sobre as principais interações que regem o empacotamento, a estrutura resolvida foi refinada pelo método dos mínimos quadrados usando o programa SHELXL (SHELDRICK, 2015b). Os dados referentes ao final do refinamento estrutural, junto com algumas informações sobre a coleta de dados e do cristal estão representados na Tabela 4.1.

Fórmula molecular	$C_{15}H_{12}BrNO_2$
Massa molecular	318,16 g/mol
Temperatura	120(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c
	a = 29,4765(9) Å
Dimensões da cela unitária	$b = 6,9753(2) \text{ Å}$ $\beta = 112,526(2)^{\circ}$
	c = 13,5910(4) Å
Volume	2581,21(14) Å ³
Z	1
Densidade calculada (g/cm ³)	$1,637 \text{ g/cm}^3$
Coeficiente de absorção	3,81 mm ⁻¹
F(000)	1280
Tamanho do cristal	0,152 x 0,102 x 0,065 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	1,496 a 31,600°
Intervalo dos índices	$-43 \le h \le 43, -10 \le k \le 10, -19 \le l \le 20$
Reflexões coletadas	52588
Reflexões independentes	4324 [R(int) = 0.0283]
Completeza para $\theta = 25,242^{\circ}$	100%
Dados / restrições / parâmetros	4324 / 0 / 181
S (Goodness-of-fit)	1,044
Índices R final $[I \ge 2\sigma(I)]$	R1 = 0,0233; wR2 = 0,0612
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0299; wR2 = 0,0642
$\Delta \rho_{\text{max.}} e \Delta \rho_{\text{min.}} (e.\text{\AA}^{-3})$	0,501 e -0,269 e.A ⁻³

Tabela 4.1: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento final da Aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$.

Para visualizar algumas características do arranjo supramolecular na cela, na Figura 4.2 está ilustrado o empacotamento da aminochalcona, como pode ser visto existem oito moléculas por cela unitária.



Figura 4.2: Representação do empacotamento na cela unitária da aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂.

Um aspecto estrutural interessante que foi observado logo no início desse estudo cristalográfico é o arranjo das moléculas da aminochalcona no espaço. As moléculas estão orientadas de maneira que formam uma cadeia infinita em *ziguezague* ao longo do eixo *c*, possivelmente estabilizada por interações do tipo π - π stacking entre os anéis aromáticos A (Cg1) e B (Cg2) com comprimento de ligação 3,6870(7) Å, tomando como base valores encontrados na literatura para chalconas (ABBAS et al., 2009; VAZQUEZ-VUELVAS et al., 2015).

Outro aspecto estrutural são as interações ou ligações de hidrogênio, combinadas com a interação π - π stacking, que podem ser observadas na Figura 4.3 estabilizando um arranjo supramolecular que inclui a existência de um trímero, baseados na inversão da orientação em que uma molécula está em relação a outra, e no padrão de ligações diferentes entre as moléculas I, II e III. Onde as moléculas I e II interagem por meio de duas ligações de hidrogênio do tipo O–H···O, enquanto as moléculas II e III interagem por meio de duas ligações de hidrogênio do tipo N–H···O, além de II e III interagirem por meio de uma interação π - π stacking entre Cg1 e Cg2.





A análise dos parâmetros geométricos da aminochalcona foi realizada por meio do programa *Mogul* (BRUNO et al., 2004). O *Mogul* é uma biblioteca de informações estruturais que permite um rápido acesso aos valores geométricos, tais como de comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos de torções para cada fragmento específico da estrutura. Para isso, o *Mogul* usa dados provenientes de moléculas similares que estão depositados na base de dados estruturais de Cambridge, chamada de *Cambridge Structural Database* (CSD). A análise do Mogul é um indicativo se o refinamento estrutural de uma molécula recém-determinada parcialmente refinada ou apresenta características geométricas que são incomuns ou mesmo suspeitas de erro por algum desvio muito acentuado com relação à outras estruturas similares bem determinadas e que se encontram depositadas na referida base de dados. Isso é útil tanto para realçar um eventual erro no refinamento estrutural, para sustentar a ocorrência de algum efeito incomum no arranjo molecular quanto também para determinar os valores preferidos para determinados parâmetros geométricos (Nota: o efeito estar relacionado com características de incomum pode interações intermoleculares que afetam os parâmetros comumente esperados). Na Tabela 4.2 estão listados os resultados estatísticos encontrados para os comprimentos de ligação da aminochalcona (2ª coluna). Os átomos de hidrogênio não são considerados na análise.

Ligação	Valor (Å)	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio	z-score
							padrao	
C12-C13	1,385	20000	0,882	1,798	1,383	1,383	0,018	0,114
C7-C6	1,368	20000	0,755	1,715	1,385	1,385	0,021	0,807
C8-C7	1,394	20000	0,588	1,751	1,376	1,378	0,026	0,710
C8-C9	1,372	20000	0,755	1,715	1,385	1,385	0,021	0,633
C9-C4	1,413	12798	1,160	1,700	1,394	1,394	0,017	1,087
C15-C10	1,400	10929	1,231	1,646	1,403	1,403	0,018	0,160
C13-C14	1,385	10868	1,100	1,599	1,377	1,378	0,023	0,374
O2-C11	1,357	10679	1,118	1,663	1,360	1,359	0,021	0,122
BR1-C14	1,894	10651	1,490	2,326	1,898	1,899	0,022	0,194
C12-C11	1,390	10472	1,134	1,563	1,391	1,390	0,018	0,054
C15-C14	1,379	7838	1,031	1,623	1,377	1,377	0,021	0,089
C2-C3	1,332	3582	0,793	1,544	1,324	1,328	0,028	0,265
01-C1	1,247	2473	1,050	1,464	1,240	1,235	0,023	0,324
C10-C11	1,406	2080	1,262	1,629	1,404	1,404	0,016	0,176
C5-N1	1,352	2058	1,130	1,795	1,375	1,374	0,034	0,684
C10-C3	1,456	1591	1,357	1,549	1,469	1,468	0,015	0,822
C6-C5	1,412	1554	0,985	1,702	1,401	1,400	0,025	0,438
C2-C1	1,475	923	1,355	1,691	1,470	1,473	0,019	0,281
C4-C5	1,425	403	1,321	1,486	1,413	1,414	0,015	0,760
C4-C1	1,455	254	1,445	1,578	1,486	1,485	0,019	1,594

Tabela 4.2: Análise com o *Mogul* para os comprimentos de ligação (Å) para a aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$.

Para cada comprimento de ligação desta chalcona existe um número de moléculas (3ª coluna) que apresentam fragmentos quimicamente semelhantes e que são utilizados na análise estatística. Entre os valores encontrados há extremos correspondentes ao comprimento de ligação mínimo (4ª coluna) e máximo (5ª coluna), que na grande maioria das vezes não correspondem aos valores adequados para tal tipo de ligação química. Nestes casos, provavelmente, a estrutura apresenta algum problema (desordem, má qualidade dos dados, geminações).

Para um tipo específico de comprimento de ligação química, existem diversos valores reportados. Estes valores fornecem uma distribuição onde existem alguns intervalos mais frequentes que correspondem aos valores de comprimento de ligação preferidos. Esta distribuição poder ser ajustada pela média (6ª coluna) e mediana (7ª coluna) dos valores reportados para moléculas estruturalmente similares. Com isso, a análise do *Mogul* gera um histograma de distribuição dos valores encontrados para os fragmentos de moléculas similares, e isto permite uma análise estatística para cada comprimento de ligação específico como está apresentado na Tabela 4.2.

A análise do *Mogul* revelou que tanto os comprimentos de ligação quanto os de ângulos de ligação (Anexo I) determinados experimentalmente para a aminochalcona estão de acordo com os valores esperados para uma estrutura com boa qualidade de dados e bom refinamento. Além disso, pelo *Mogul* puderam-se avaliar alguns comportamentos estruturais interessantes, como a possibilidade da presença de ressonância envolvendo os átomos O1=C1–C4–C5–N1–H1b esperada para sistemas deste tipo formando o pseudo-anel coplanar estabilizado por ligação de hidrogênio intramolecular forte. Pois, possivelmente devido à deslocalização eletrônica ou as interações intermoleculares como ligações de hidrogênio envolvendo os mesmos átomos O1, N1 algumas ligações apresentaram um ligeiro desvio. Um exemplo está representado na Figura 4.4 onde está ilustrado o histograma obtido para a ligação C1=O1 [1,2473(16) Å]. Neste caso, observa-se que o comprimento da ligação dupla C1=O1 é um pouco maior do que o valor esperado para uma ligação dupla entre carbono e oxigênio [1,22(2) Å]. O que levaria a presumir que essa ligação apresenta um caráter intermediário entre sp2-sp3 evidenciando o efeito da ressonância existente na estrutura. As demais ligações (N1–C5; C4–C5; C4–C1) envolvidas no sistema também sofrem pequenas variações (Tabela 4.3).



Figura 4.4: Histograma da análise do Mogul para o comprimento de ligação C1=O1.

Tabela 4.3: Comprimento de ligação dos átomos envolvidos na possível ressonância comparados com os valores médios encontrados pelo Mogul para aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$.

Ligação	Comprimento de ligação (Å)	Valor médio (Å)
O1=C1	1,2473(16)	1,240
N1-C5	1,3521(18)	1,375
C4–C5	1,4251(16)	1,413
C4–C1	1,4552(16)	1,486

Interessantemente, o hidrogênio H1b também participa do sistema fazendo uma "ponte" que fecha um pseudo-anel de seis membros (Figura 4.1). A deslocalização eletrônica em sistemas deste tipo é bastante comum e estabiliza esta ligação de hidrogênio intramolecular. Tal efeito recebe o nome de Ligação de Hidrogênio Assistida por Ressonância (LHAR) e tem sido alvo de muitos estudos, o que não é o caso para a aminochalcona. Pois, apesar deste efeito também ser esperado nesta molécula devido as informações apresentadas anteriormente, além de o efeito ser alvo em alguns trabalhos para sistemas iguais de moléculas estudadas isoladamente, como em estudos teóricos da LHAR (SANZ et al., 2007; WOODFORD, 2007; GRABOWSKI, 2009) ou mesmo para estruturas cristalinas (GILLI et al., 2000). Dentro do arranjo supramolecular a aminochalcona apresenta outras interações intermoleculares forte/fraca como as ligações de hidrogênio (Tabela 4.4) que sustentam argumentos contra a ocorrência do efeito de ressonância no sistema, pois ocorrem envolvendo os átomos do pseudo-anel N1, H1b e O1 com O2 e H2 das moléculas conjugadas diretamente (Figura 4.5). Logo, pode-se inferir que os pequenos desvios para os valores destas ligações também estão diretamente relacionados com essas interações intermoleculares, onde pode ser observada a formação de dímeros.

Tipo	D –H···A	D–H (Å)	H…A (Å)	D…A (Å)	D-H··· A (°)
Inter	N1–H1a····O2 ⁱ	0.826(2)	2.320(2)	3.0611(16)	149,5(19)
Intra	N1–H1b…O1	0.835(2)	1.970(2)	2.6108(15)	133(2)
Inter	$O2-H2\cdots O1^{ii}$	0.851(2)	1.786(2)	2.6331(14)	173(2)
	1 • . • •	••	1 7		

[Códigos de simetria: i = -x, -y, -z; ii = -x, -y+1, -z;].

As ligações de hidrogênio contribuem fortemente para a conformação da molécula, neste caso uma análise cuidadosa permite inferir que o efeito LHAR pode ser rejeitado para a aminochalcona, pela forma que o arranjo se acomodou e principalmente por estar diretamente ligado aos átomos envolvidos no sistema do pseudo-anel (Figura 4.5-A) que poderia apresentar a ressonância. Pode-se observar ainda um leve deslocamento entre os planos dos anéis exatamente onde há a ligação de hidrogênio O2–H2…O1 (Figura 4.5-B). Outro aspecto importante

a ser destacado é de que o átomo H2 que inicialmente foi adicionado de forma a ter sua posição afixada em relação ao átomo O2, como todos os demais átomos hidrogenoides, que após verificar que estavam envolvidos em ligações de hidrogênio por meio da análise dos programas PARST (NARDELLI, 1995) e PLATON (SPEK, 2003) estes foram liberados, e neste caso após o refinamento H2 teve sua posição direcionada no sentido do átomo O1 como efeito da interação e resulta em um valor de ângulo diedral entre Cg1 e Cg2 de 3,05(6)° equivalente ao ângulo entre os planos A e B delimitados pelos respectivos anéis conforme mostrado na Figura 4.5-C.

Figura 4.5: Representação das ligações de hidrogênio na perspectiva de padrão de vizinhança e arranjo supramolecular (A) e (B), ângulo diedral entre os anéis Cg1 e Cg2 (C) equivalente a diferença entre os planos dos anéis.



Essas presenças de ligações de hidrogênio intermoleculares contribuem para estabilizar o empacotamento cristalino, o que justifica a facilidade de se obter monocristais deste tipo de molécula, por se tratar de ligações relativamente fortes e que assim exercem grande influência no arranjo supramolecular. Outros tipos de interações que contribuem para estabilizar o empacotamento cristalino desta aminochalcona são as interações hidrofóbicas, principalmente os contatos π - π e C-H··· π . Estas interações, apesar de fracas, contribuem substancialmente para a agregação das moléculas dentro do cristal. As do tipo π - π se caracterizam pelo empilhamento de anéis aromáticos paralelamente e levemente deslocados de forma que os elétrons dos orbitais *p* que estão deslocalizados possam interagir (Figura 4.6). Vale a pena perceber uma alta complementaridade, bem como alta densidade molecular presente no arranjo cristalino, devido às várias combinações de interações intermoleculares que ocorreram no empacotamento.





[Código de simetria: Cg1-Cg2 = x,-1+y,z; C13–H13···Cg1 = x,1-y,1/2+z; C6–H6···Cg2 = x,-y,-1/2+z].

Considerando a separação entre os centróides, observam-se as moléculas conectadas paralelamente em *ziguezague* unidas por interações π – π . Estas interações ocorrem entre os centróides dos anéis A e B (Cg1 – Cg2) e estão separados por uma distância de 3,687(7) Å, com um deslocamento entre esses centróides de 24,1°.

Outro tipo de interação pode auxiliar, de maneira palpável, na compreensão dos aspectos de complementaridade e alta densidade com valor de 1,637 g/cm³. Esta interação, que está sendo observada pela primeira vez neste trabalho, é a interação C–H··· π , também conhecida como ligação de hidrogênio C–H/ π (*edge*to-face) ou também "interações T" (NISHIO et al., 2009; TIEKINK; ZUKERMAN-SCHPECTOR, 2012) que ocorre entre C6-H6…Cg2 e C13-H13…Cg1. Apresentando valores para C6–H6…Cg2 [H…Cg = 2,75(6) Å; $D \cdots Cg = 3,5324(13)$ Å; $D - H \cdots Cg = 141^{\circ}$] e C13-H13...Cg1 [H...Cg = 2,73(8)] Å; D····Cg = 3,5685(13) Å; D–H···Cg = 147°]. Apresentam valores de acordo com o que há reportado 3,63 Å, 3,52 Å, 3,80 Å (KOBKEATTHAWIN et al., 2013). Apesar de ser uma interação intermolecular fraca, nota-se que há uma leve diferença nos valores para as duas interações, uma sutil diminuição da distância de C13-H13····Cg1 em relação a C6-H6····Cg2, que possivelmente o pequeno alongamento foi afetado pela ligação de hidrogênio envolvendo o sistema O2-H2…O1 discutida anteriormente onde O2 está ligado covalentemente ao anel aromático do Cg2. Apesar de serem interações intermoleculares fracas combinadas com as ligações de hidrogênio intermoleculares, no aspecto global estas se orientam de tal maneira que propiciam uma alta complementaridade desta molécula dentro da estrutura cristalina como visto na Figura 4.6.

Utilizando o programa CrystalExplorer 3.1 (WOLFF et al., 2012) foram obtidos os gráficos referentes as superfícies de Hirshfeld, como metodologia adicional de estudo das interações intermoleculares. No caso das ligações de hidrogênio confirmando os locais das interações situadas nas regiões de cor vermelha para superfície normalizada, conforme Figura 4.7.

Figura 4.7: Superfície *dnorm* representando a ocorrência das ligações de hidrogênio N1–H1a···O2 e N1–H1b···O1, nas regiões de cor vermelha.



A superfície *dnorm* é derivada das superfícies *de* e *di* (Figura 4.8), e semelhantemente as regiões onde podem ser observadas os contatos são destacadas pela cor vermelha, onde os contatos tem menores distâncias, ou seja, são mais intensos em relação as regiões de coloração azul a branco.

Figura 4.8: Superfícies de Hirshfeld *dnorm*, *de* e *di* para a aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂.



Normalizada



Observa-se que na estrutura da aminochalcona o que prevalece são contatos mais fracos que se localizam ao redor das regiões hidrofóbicas das moléculas, em torno dos átomos de carbono e hidrogênio (em azul). A pequena parcela de contatos fortes (em vermelho) ocorre majoritariamente em torno dos grupos carbonila, hidroxila e amino. Estes grupos químicos participam de interações moleculares fortes.

A superfície de Hirshfeld mostra-se como uma ótima ferramenta visual para descrever as regiões dos contatos intermoleculares. No entanto, outra ferramenta do programa Crystal Explorer (WOLFF, 2012) aparenta ser mais informativa em termos de contatos entre os átomos. Esta ferramenta realiza a projeção das informações contidas na superfície de Hirshfeld em duas dimensões (Figura 4.9) (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). Tal projeção, chamada de *fingerprint*, é como se fosse uma impressão digital dos contatos intermoleculares de cada estrutura, ou seja, não existem estruturas diferentes com a mesma projeção.

O gráfico é construído pela projeção de *de* (ordenada), distância entre a superfície e o átomo externo, contra *di* (abscissa) que é a distância entre um átomo interno e a superfície. Para espécies quimicamente diferentes o *fingerprint* ilustra claramente a presença ou ausência de um determinado tipo de contato. Como por exemplo, a existência de ligações de hidrogênio clássicas que ocorre em pequenos valores de *de* e *di* (SPACKMAN; MCKINNON, 2002; MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). Mas o que vem atraindo grande interesse da comunidade científica é o uso desta ferramenta para ressaltar as diferenças que existem entre moléculas polimórficas.

Figura 4.9: *Fingerprint*, plotagem referente a *de* versus *di*, evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de interação no total das interações verificados para a aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$.



Na Figura 4.9 está ilustrado o *fingerprint* da aminochalcona detalhando as regiões preferidas onde ocorre cada contato. Os contados intermoleculares que podem ser extraídos do gráfico para a estrutura desta chalcona são: C…H, O…H, C…C, H…H, Br…H, O…O, C…O, Br…Br, Br…C, C…N, N…H e O…N. Cada um dos contatos pode ser representado em porcentagem, e os valores obtidos estão representados no Anexo II. No entanto, como se pode observar, apenas os de valores mais significantes estão apresentados na Figura 4.9.

Focando primeiramente sobre os contatos $H \cdots O$ (Figura 4.9-C) observa-se que os mesmos se localizam nos menores limites de *de* e de *di*, e formam uma cauda fina e bem alongada. Os compostos que exibem esta cauda alongada, normalmente apresentam ligação de hidrogênio intermolecular clássica. Os contatos remanescentes das interações $H \cdots O$ encontram-se nas regiões superiores e são inerentes às interações fracas (ligações de hidrogênio não clássicas). As ligações de hidrogênio não clássicas mesmo contribuindo energeticamente menos em relação às ligações de hidrogênio clássicas, são de extrema importância para estabilização do empacotamento tridimensional.

Convencionalmente, as interações hidrofóbicas são marcadas por contatos entre C…C, C…H e H…H e estes não são facilmente observados e mensurados, principalmente os dois últimos. Porém, através do *fingerprint* pode-se observar essas interações de um modo genérico.

Os contatos C····H (Figura 4.9-B) se localizam na grande maioria em regiões próximas dos anéis A e B com os átomos de carbono do sistema. Pelo *fingerprint* o que está mais salientado é o contado entre átomos de hidrogênio (H····H) (Figura 4.9-E). Nesta estrutura apesar do átomo de bromo não se envolverem em nenhuma interação intermolecular clássica, há um valor percentual considerável para a interação Br····H (Figura 4.9-F), provavelmente devido o raio de vdW para o bromo ser relativamente grande em relação aos

demais, e se encontra numa região próxima aos contatos $C \cdots H$, pois está ligado ao anel aromático B.

O último contato hidrofóbico relevante para a chalcona é entre átomos de carbono (C···C). Como pode ser observado na Figura 4.9-D este não é vasto, mas assume importância em relação a uma das interações intermoleculares que tem sido discutida, a interação π - π . A principal característica dos contatos C···C está na distribuição dos pontos em uma região mais concentrada do diagrama, no qual formam um triângulo (Figura 4.9-D). Indica basicamente a formação das interações π - π , pois são interações que ocorrem entre corpos rígidos, ou seja, suas distâncias não sofrem muitas variações. Esse tipo de interação apresenta algumas particularidades que já foram discutidas.

A última abordagem sobre as interações π - π pode ser feita utilizando a superfície de Hirshfeld de forma indexada. Através desta superfície as interações π - π podem ser identificadas pela junção de duas manchas complementares de formato triangular formando uma espécie de "gravata borboleta" (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). Na Figura 4.10 está ilustrada a superfície obtida para a aminochalcona vista de duas perspectivas distintas. Pode-se observar que existem triângulos destacados bem formados em cada lado, sendo que as regiões em azul interagem com as regiões em vermelho da molécula vizinha e vice-versa. Observa-se que pelo menos um dos lados da molécula participa das interações π - π , isso é um indício da formação de uma cadeia unida por esse tipo de interação.

Figura 4.10: Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações π – π .



Na superfície desenhada, pode-se observar que apenas os triângulos de Cg1 estão bem formados na parte superior, enquanto os triângulos de Cg2 não estão bem formados, e de maneira contrária na superfície da parte inferior. Isso reforça a hipótese de que nesta estrutura as interações π – π podem contribuir para formação de dímeros, porém, lembrando que a formação de dímeros foi observada por meio das ligações de hidrogênio já discutidas, no que não elimina a hipótese de que as interações π – π possam contribuir para este arranjo supramolecular.

4.2 Azina C₂₀H₂₄N₂

A estrutura foi resolvida pelo programa SHELXT (SHELDRICK, 2015a) em um grupo espacial centrossimétrico monoclínico P2₁/c⁷, com a presença de meia unidade molecular na unidade assimétrica. A mesma apresentou os seguintes parâmetros: a = 12,064(2) Å; b = 9,223(2) Å e c = 8,273(2) Å; $\beta = 94,208(2)^{\circ}$ a temperatura = 293(2) K. Uma representação Ortep-3 ilustrando os elipsoides térmicos para a estrutura obtida por difração de raios-X da azina C₂₀H₂₄N₂ pode ser vista na Figura 4.11.

Figura 4.11: Representação do tipo Ortep-3 da azina $C_{20}H_{24}N_2$ mostrando os elipsoides com probabilidade de 30%. Fica evidente na ligação entre N1 e N1 a presença do centro de simetria da molécula. [Código de simetria 1-x,1-y,2-z].



Para visualizar algumas características do arranjo supramolecular, na Figura 4.12 está ilustrado o empacotamento da azina $C_{20}H_{24}N_2$, como pode ser visto existem quatro moléculas por cela unitária.

⁷ Grupo espacial P2₁/c, nº 14 da International Tables for Crystallography.



Figura 4.12: Representação do empacotamento na cela unitária para a azina C₂₀H₂₄N₂.

Um aspecto estrutural interessante que foi observado é a presença de um centro de simetria na molécula entre os átomos N1 e N1b [1-x, 1-y, 2-z]. Outro fato curioso é que a estrutura em seu empacotamento não apresenta nenhum tipo de interação clássica, cujo as distâncias dos contatos sejam menores que a soma dos raios de vdW. A estrutura apresentou problemas na solução, onde foi resolvida primeiramente em grupo espacial centrossimétrico P2₁/c (com meia unidade molecular na unidade assimétrica) onde valores para R ficaram acima de 0,10 após o refinamento (quando espera-se um valor próximo ou menor que 0,05). A estrutura também apresentou solução com razoabilidade para grupo não centrossimétrico Pc (com uma unidade molecular na unidade assimétrica). Porém, após análise com PLATON (SPEK, 2003) não foi verificada nenhuma possibilidade de simetria adicional, ou que o grupo P2₁/c não fosse o melhor para este caso, sendo este por fim o resultado mantido.

Para uma análise detalhada dos parâmetros geométricos e discorrer com precisão sobre as interações que regem o empacotamento, a estrutura resolvida foi refinada pelo método dos mínimos quadrados usando o programa SHELXL (SHELDRICK, 2015b). Os dados referentes ao final do refinamento estrutural, junto com algumas informações sobre a coleta de dados e do cristal estão representados na Tabela 4.5.

Fórmula molecular	$C_{20}H_{24}N_2$
Massa molecular	292,41 g/mol
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1/c$
	a = 12,064(2) Å
Dimensões da cela unitária	$b = 9,223(2) \text{ Å}$ $\beta = 94,208(2)^{\circ}$
	c = 8,273(2) Å
Volume	918,1(3)Å ³
Z, Z	4, 2
Densidade calculada (g/cm ³)	$1,0578(3) \text{ g/cm}^3$
Coeficiente de absorção	0,062 mm ⁻¹
F(000)	316
Tamanho do cristal	0,1 x 0,1 x 0,1 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	3,313 a 24,998°
Intervalo dos índices	$-9 \le h \le 0, -11 \le k \le 11, 0 \le l \le 14$
Completeza para $\theta = 24,998^{\circ}$	98.3%
Dados / restrições / parâmetros	1583 / 0 / 101
S (Goodness-of-fit)	0,872
Índices R final $[I>2\sigma(I)]$	R1 = 0,1088; wR2 = 0,2650
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,1637; wR2 = 0,2979

Tabela 4.5: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento final da azina $C_{20}H_{24}N_2$.

A análise dos parâmetros geométricos desta estrutura foi realizada por meio do programa *Mogul* (BRUNO et al., 2004). Na Tabela 4.6 estão listados os resultados estatísticos encontrados para os comprimentos de ligação da azina $C_{20}H_{24}N_2$ (2^a coluna). Os átomos de hidrogênio não são considerados na análise.
Ligação	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio	z-score
	(Å)						padrão	
C3-C4	1,358(6)	10000	1,157	1,776	1,383	1,383	0,016	1,520
C3b-C4b	1,358(6)	10000	1,157	1,776	1,383	1,383	0,016	1,520
C7-C6	1,399(7)	10000	1,157	1,776	1,383	1,383	0,016	1,030
C7b-C6b	1,399(7)	10000	1,157	1,776	1,383	1,383	0,016	1,030
C10-C8	1,466(7)	4165	1,289	1,779	1,525	1,528	0,023	2,594
C10b-C8b	1,466(7)	4165	1,289	1,779	1,525	1,528	0,023	2,594
C9-C8	1,514(9)	4165	1,289	1,779	1,525	1,528	0,023	0,429
C9b-C8b	1,514(9)	4165	1,289	1,779	1,525	1,528	0,023	0,429
C4-C5	1,381(7)	2762	1,229	1,520	1,387	1,388	0,014	0,419
C4b-C5b	1,381(7)	2762	1,229	1,520	1,387	1,388	0,014	0,419
C6-C5	1,382(6)	2762	1,229	1,520	1,387	1,388	0,014	0,392
C6b-C5b	1,382(6)	2762	1,229	1,520	1,387	1,388	0,014	0,392
C3-C2	1,353(5)	1351	1,155	1,616	1,390	1,392	0,023	1,641
C3b-C2b	1,353(5)	1351	1,155	1,616	1,390	1,392	0,023	1,641
C7-C2	1,387(6)	1351	1,155	1,616	1,390	1,392	0,023	0,137
C7b-C2b	1,387(6)	1351	1,155	1,616	1,390	1,392	0,023	0,137
C5-C8	1,519(6)	141	1,461	1,581	1,522	1,522	0,016	0,194
C5b-C8b	1,519(6)	141	1,461	1,581	1,522	1,522	0,016	0,194
C2-C1	1,454(6)	140	1,399	1,527	1,465	1,465	0,016	0,707
C2b-C1b	1,454(6)	140	1,399	1,527	1,465	1,465	0,016	0,707
C1=N1	1,233(5)	44	1,013	1,338	1,265	1,272	0,044	0,717
C1b=N1b	1,233(5)	44	1,013	1,338	1,265	1,272	0,044	0,717
N1-N1b	1,409(5)	21	1,382	1,442	1,410	1,414	0,015	0,071

Tabela 4.6: Análise com o Mogul para os comprimentos de ligação (Å) para a azina C₂₀H₂₄N₂.

A análise do *Mogul* revelou que tanto os comprimentos de ligação quanto os de ângulos de ligação (Anexo I) determinados experimentalmente para a azina $C_{20}H_{24}N_2$ estão de acordo com os valores esperados para uma estrutura com boa qualidade de dados e bom refinamento. No entanto os valores para o refinamento, bem como os dados, apresentam problemas, pois não houve uma boa convergência para os índices estatísticos (figuras de mérito: *R*; *wR*; *Goof*), igualmente no processo de refinamento o fator peso *w* não foi refinado, o que indica problemas nos conjuntos de valores $F(h)_{obs} \in F(h)_{cal}$.

Os parâmetros geométricos da azina $C_{20}H_{24}N_2$, também foram comparados com valores obtidos por meio de cálculos teóricos (via DFT). Partindo da geometria obtida por meio dos raios-X, criou-se o arquivo de entrada (*input file*) na extensão .gjf para se realizar os cálculos utilizando o programa Gaussian 09 (FRISCH et al., 2010). No total foram criados dois arquivos de entrada, (1) com a opção de otimizar a molécula inteira; (2) com uma opção chamada Freeze na qual os parâmetros geométricos de todos os átomos não hidrogenoides foram mantidos os mesmos (congelados), sendo otimizada apenas as posições dos de hidrogênio. Como resultados, os parâmetros geométricos átomos (comprimentos de ligações, ângulos entre ligações e ângulos diedrais) foram comparados com os valores experimentais cristalográficos, por meio da análise do desvio da raiz quadrática média (RMSD - Root-Mean-Square Deviation)⁸. Esta análise foi feita por meio do programa Mercury (MACRAE et al., 2006, 2008), onde se deve selecionar as duas estruturas que deseja comparar, elas terão seus átomos equivalentes sobrepostos, e será feita a medida das distâncias entre eles (COHEN: STERNBERG. 1980: MAIOROV: CRIPPEN. 1994). Logicamente, quanto maiores os valores de RMSD, significa que há maior discordância entre as coordenadas atômicas de uma estrutura em relação a outra. Onde duas estruturas perfeitamente idênticas teriam o valor de RMSD igual a 0.

$$\Delta d = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} \frac{\left(d_{ij} - e_{ij}\right)^{2}}{n^{2}}} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i,j}^{N} \left(d_{ij} - e_{ij}\right)^{2}}.$$

Onde:

$$d = \left[\left(x_i - x_j \right)^2 + \left(y_i - y_j \right)^2 + \left(z_i - z_j \right)^2 \dots \left(n_i - n_j \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}};$$

 d_{ij} = distância interatômica entre os átomos da estrutura (1); e_{ij} = distância interatômica entre os átomos da estrutura (2); e n = número de ligações comparadas.

⁸ Método estatístico que visa comparar o desvio dos valores médios para coordenadas atômicas entre duas estruturas da mesma molécula (COHEN; STERNBERG, 1980; MAIOROV; CRIPPEN, 1994). Equação do RMSD definida como:

Figura 4.13: Resultados obtidos da análise de RMSD (Å) da azina $C_{20}H_{24}N_2$, para comparação entre as estruturas de raios-X, DFT (molécula toda otimizada) e DFT-F (molécula com freeze). Max. D = máxima distância entre dois átomos comparados (Å).



Como esperado foram pequenos os valores de RMSD apresentados para as estruturas, além de ser possível observar na Figura 4.13 que a sobreposição das moléculas ocorreu com leves diferenças estre as coordenadas atômicas comparadas. Sendo o menor valor de RMSD para as estruturas de raios-X/DFT-F igual a 0,0006 (Å) e máxima distância entre átomos equivalentes 0,0008 (Å), afinal neste caso apenas as coordenadas dos átomos de hidrogênio sofreram alterações no processo de otimização dos cálculos teóricos.

Utilizando o programa CrystalExplorer 3.1 (WOLFF et al., 2012) foram obtidos os gráficos referentes as superfícies de Hirshfeld, como metodologia adicional de estudo das interações intermoleculares. No caso desta molécula, foi utilizado com caráter confirmativo, para a não existência de interações intermoleculares na estrutura da azina $C_{20}H_{24}N_2$ (Figura 4.14).

Figura 4.14: Superfície dnorm representando a não ocorrência de interações intermoleculares.



dnorm

Observa-se que na estrutura da azina $C_{20}H_{24}N_2$, se houver algum contato intermolecular, o tipo que pode prevalecer são contatos mais fracos que se localizam ao redor das regiões hidrofóbicas das moléculas, em torno dos átomos de carbono e hidrogênio (em azul). A molécula não apresenta, grupos químicos que participam de interações moleculares fortes.

A superfície de Hirshfeld mostra-se como uma ótima ferramenta visual para descrever as regiões dos contatos intermoleculares. No entanto, para a azina $C_{20}H_{24}N_2$ não pode ser claramente explorada. Neste sentido, utilizou-se outra ferramenta do programa Crystal Explorer (WOLFF, 2012) que aparenta ser mais informativa em termos de contatos entre os átomos. A projeção das informações contidas na superfície de Hirshfeld em duas dimensões chamada de *fingerprint* (Figura 4.15) (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). O gráfico construído pela projeção de *de* (ordenada), distância entre a superfície e o átomo externo, contra *di* (abscissa) que é a distância entre um átomo interno e a superfície. Para espécies quimicamente diferentes o *fingerprint* ilustra claramente a presença ou ausência de um determinado tipo de contato.

Figura 4.15: *Fingerprint*, *de* versus *di* para a azina $C_{20}H_{24}N_2$ evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de possíveis interação no total das interações verificadas.



Na Figura 4.15 está ilustrado o *fingerprint* da azina C₂₀H₂₄N₂ detalhando as regiões preferidas onde possivelmente ocorre cada contato. Os contados intermoleculares que podem ser extraídos do gráfico para a estrutura desta azina são: C…H, C…C, H…H, C…N, N…N e N…H. Cada um dos contatos pode ser representado em porcentagem, e os valores obtidos estão representados no Anexo II. No entanto, como se pode observar, apenas os de valores mais significantes estão apresentados na Figura 4.15.

Convencionalmente, as interações hidrofóbicas são marcadas por contatos entre C…C, C…H e H…H e estes não são facilmente observados e mensurados, principalmente os dois últimos. Porém, através do *fingerprint* pode-se observar essas interações de um modo genérico. Os contatos C…H (Figura 4.15-B) se localizam na grande maioria em regiões próximas dos anéis aromáticos com os átomos de carbono do sistema. Pelo *fingerprint* o que está mais salientado é o contado entre átomos de hidrogênio (H…H) (Figura 4.15-C).

O último contato hidrofóbico relevante para a azina $C_{20}H_{24}N_2$ é entre átomos de carbono (C…C). Como pode ser observado na Figura 4.10d este não é vasto, mas assume importância em relação as interações intermoleculares π – π que tem sido discutida. A principal característica dos contatos C…C está na distribuição dos pontos em uma região mais concentrada do diagrama (Figura 4.15-A). Indicando basicamente a possível formação das interações π – π , interações que ocorrem entre corpos rígidos, e suas distâncias não sofrem muitas variações.

Apesar da análise qualitativa feita por meio das superfícies de Hirshfeld, não foi constatado de fato a ocorrência de interações intermoleculares para a azina $C_{20}H_{24}N_2$, o principal motivo para que esta abordagem tenha sido cautelosa, se deve ao fato dos valores de índices estatísticos não serem confiáveis, e talvez por isso desvios não perceptíveis na análise com *Mogul* podem ter comprometido as análises pelo PLATON, não sendo possível determinar a natureza de nenhum tipo de interação específica. Contudo, ainda considerando todas as incertezas sobre este aspecto, permite chegar à conclusão de que a molécula apresenta forte tendência em ter caráter predominantemente hidrofóbico.

4.3 Azina C₁₇H₁₇N₃O₂

A estrutura foi resolvida pelo programa SHELXT (SHELDRICK, 2015a) em um grupo espacial centrossimétrico triclínico P-1⁹, com a presença de uma molécula na unidade assimétrica. A mesma apresentou os seguintes parâmetros: a = 7,1953(2) Å; b = 8,1592(3) Å e c = 13,5753(7) Å; $\alpha = 94,9600(1)^{\circ}$; $\beta =$ $102,526(2)^{\circ}$ e $\gamma = 93,741(4)^{\circ}$ a temperatura = 293(2) K. Uma representação Ortep-3 ilustrando a estrutura obtida por difração de raios-X da azina C₁₇H₁₇N₃O₂ está exibida na Figura 4.16.





Para visualizar algumas características do arranjo supramolecular na cela, na Figura 4.17 está ilustrado o empacotamento da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$, como pode ser visto existem duas moléculas por cela unitária.

⁹ Grupo espacial P-1, nº 2 da International Tables for Crystallography.



Figura 4.17: Representação do empacotamento na cela unitária da azina C₁₇H₁₇N₃O₂.

Para uma análise detalhada dos parâmetros geométricos e discorrer com precisão sobre as principais interações que regem o empacotamento, a estrutura resolvida foi refinada pelo método dos mínimos quadrados usando o programa SHELXL (SHELDRICK, 2015b). Os dados referentes ao final do refinamento estrutural, junto com algumas informações sobre a coleta de dados e do cristal estão representados na Tabela 4.7.

Tabela 4.7: Dados do cristal, da estrutura e do refinamento final da azina C₁₇H₁₇N₃O₂.

Um aspecto estrutural interessante é o arranjo das moléculas da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ na cela unitária, que estão orientadas contribuindo para a formação de um dímero como visto na própria cela unitária, incluindo interação do tipo π - π *stacking* entre os anéis aromáticos A (Cg1) e B (Cg2) com comprimento de ligação 4,1623(8) Å [código de simetria -x,1-y,1-z; 1-x,1-y,1-z] (Figura 4.18) tomando como base valores na ordem de 4,78 Å para azinas (VANGALA; NANGIA; LYNCH, 2002).

Figura 4.18: Empacotamento cristalino da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ visualizado ao longo do eixo b*, com a formação de dímeros estabilizados por ligações de hidrogênio do tipo C–H…O, interações do tipo π - π stacking e blocos de dímeros ligados via interação não convencional C–H…H–C.



[Código de simetria: Cg1…Cg2 -x,1-y,1-z; Cg2…Cg1 1-x,1-y,1-z]

Outro aspecto estrutural são as interações ou ligações de hidrogênio (Figura 4.18) observadas estabilizando um arranjo supramolecular que inclui a dimerização da molécula e uma interação não convencional do tipo C–H····H–C.

A análise dos parâmetros geométricos da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ foi realizada por meio do programa *Mogul* (BRUNO et al., 2004). Na Tabela 4.8 estão listados os resultados estatísticos encontrados para os comprimentos de ligação (2^a coluna). Os átomos de hidrogênio não são considerados na análise.

Ligação	Valor (°)	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão	z-score
C11-C10	1.384(2)	20000	0.882	1.798	1.383	1.383	0.018	0.070
C14-C13	1.377(2)	20000	0.882	1.798	1.383	1.383	0.018	0.334
C3-C4	1,380(2)	20000	0,882	1,798	1,383	1,383	0,018	0,150
C6-C7	1,382(2)	20000	0,882	1,798	1,383	1,383	0,018	0,069
C16-C15	1,517(3)	17984	0,970	1,824	1,524	1,528	0,026	0,261
C17-C15	1,519(3)	17984	0,970	1,824	1,524	1,528	0,026	0,181
C11-C12	1,388(2)	13549	1,034	1,598	1,386	1,387	0,017	0,149
C13-C12	1,385(2)	13549	1,034	1,598	1,386	1,387	0,017	0,043
O2-N3	1,220(2)	12519	0,791	1,655	1,220	1,221	0,024	0,006
O1-N3	1,217(2)	12519	0,791	1,655	1,220	1,221	0,024	0,116
C10-C9	1,387(2)	11683	1,087	1,671	1,390	1,391	0,019	0,167
C14-C9	1,392(2)	11683	1,087	1,671	1,390	1,391	0,019	0,079
C3-C2	1,390(2)	11683	1,087	1,671	1,390	1,391	0,019	0,020
C7-C2	1,388(2)	11683	1,087	1,671	1,390	1,391	0,019	0,111
C4-C5	1,381(2)	10885	1,027	1,723	1,377	1,378	0,018	0,191
C6-C5	1,375(2)	10885	1,027	1,723	1,377	1,378	0,018	0,143
C5-N3	1,466(2)	10745	1,026	1,910	1,466	1,468	0,025	0,009
C12-C15	1,513(2)	4738	1,390	1,944	1,529	1,524	0,028	0,563
C2-C1	1,463(2)	4380	1,311	1,732	1,465	1,464	0,019	0,131
C9-C8	1,458(2)	4380	1,311	1,732	1,465	1,464	0,019	0,363
C1=N2	1,268(2)	810	1,003	1,383	1,271	1,273	0,019	0,175
C8=N1	1,264(2)	810	1,003	1,383	1,271	1,273	0,019	0,390
N2-N1	1,411(2)	494	1,138	1,477	1,410	1,410	0,017	0,056

Tabela 4.8: Análise com o Mogul para os comprimentos de ligação (Å) da azina C₁₇H₁₇N₃O₂.

A análise do *Mogul* revelou que tanto os comprimentos de ligação quanto os de ângulos de ligação (Anexo I) determinados experimentalmente para a azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ estão de acordo com os valores esperados para uma estrutura com boa qualidade de dados e bom refinamento.

Os parâmetros geométricos da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$, também foram comparados com valores obtidos por meio de cálculos teóricos (via DFT). Partindo da geometria obtida por meio dos raios-X, criou-se o arquivo de entrada (*input file*) na extensão .gjf para se realizar os cálculos utilizando o programa Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009). No total foram criados dois arquivos de entrada, (1) com a opção de otimizar a molécula inteira; (2) com uma opção chamada *Freeze* na qual os parâmetros geométricos de todos os átomos não hidrogenoides foram mantidos os mesmos (congelados), sendo otimizada apenas as posições dos átomos de hidrogênio. Como resultados, os parâmetros geométricos (comprimentos de ligações, ângulos entre ligações e ângulos diedrais) foram comparados com os valores experimentais cristalográficos, por meio da análise do desvio da raiz quadrática média (RMSD).

Figura 4.19: Resultados obtidos da análise de RMSD (Å) da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$, para comparação entre as estruturas de raios-X, DFT (molécula toda otimizada) e DFT-F (molécula com freeze). Max. D = máxima distância entre dois átomos comparados (Å).



Como esperado foram pequenos os valores de RMSD apresentados para as estruturas, além de ser possível observar na Figura 4.19 que a sobreposição das moléculas ocorreu com pequenas diferenças estre as coordenadas atômicas comparadas. Sendo o menor valor de RMSD para as estruturas de raios-X/DFT-F igual a 0,0019 (Å) e máxima distância entre átomos equivalentes 0,0041 (Å), afinal neste caso apenas as coordenadas dos átomos de hidrogênio sofreram alterações no processo de otimização dos cálculos teóricos.

Dentro do arranjo supramolecular a azina C₁₇H₁₇N₃O₂ apresenta outras interações intermoleculares como as ligações de hidrogênio não clássicas (Tabela 4.9) que ocorrem envolvendo os átomos do grupo nitro diretamente influenciando a estabilização do dímero (Figura 4.20). Logo, pode-se inferir que a ocorrência de pequenos desvios para os valores destas ligações está diretamente relacionada com essas interações intermoleculares. Porém no caso desta molécula por se tratarem de interações não clássicas a influência nos valores não foi verificada de forma relevante.

Tabela 4.9: Ligações de hidrogênio não clássicas da azina C₁₇H₁₇N₃O₂.

Tipo	D –H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D····A (Å)	D-H··· A (°)
Inter	C1– $H1$ ···O1 ⁱ	0,973(19)	2,497(21)	3,372(2)	149,61(2)
Inter	C16–H16A···O2 ⁱⁱ	1,049(21)	2,701(21)	3,574(2)	140,55(2)
$\begin{bmatrix} C & digos de simetris: i - y + y + 1 + z; ii - y + 1 + y + 1 + z + 1 \end{bmatrix}$					

[Códigos de simetria: i = x, +y+1, +z; ii = -x+1, -y+1, -z+1].

As ligações de hidrogênio contribuem fortemente para a conformação da molécula. Outro aspecto importante a ser destacado é de que os átomo H1 e H16A que inicialmente fora adicionada de forma a ter sua posição afixada em relação aos átomos C1 e C16 respectivamente, como todos os demais átomos hidrogenóides, que após verificar que estavam envolvidos em ligações de hidrogênio por meio de análise com os programas PARST (NARDELLI, 1995) e PLATON (SPEK, 2003) estes foram liberados pela retirada dos comandos HFIX, que fixam suas distâncias.

Figura 4.20: Representação das ligações de hidrogênio na perspectiva de padrão de vizinhança e do arranjo supramolecular com o dímero pelas interações entre C1–H1…O1 e C16–H16A…O2 respectivamente.



Essas presenças de ligações de hidrogênio intermoleculares contribuem para estabilizar o empacotamento cristalino, o que está diretamente relacionado com o processo de obtenção dos monocristais deste tipo de molécula, por se tratar de ligações relativamente fortes e que assim exercem grande influência no arranjo supramolecular.

O estudo de interações intermoleculares fracas têm atraído grande interesse nos últimos anos, devido sua importância na química e bioquímica (PYYKKÖ, 1997). Dentre estas interações, pode ser encontrada a interação do tipo CH…HC, cujo intervalo de distâncias entre os hidrogênios varia de 2,1 a 3,0 (Å) (BAKHMUTOV, 2008; ECHEVERRÍA et al., 2011; DANOVICH et al., 2013), e foi observada nesta azina com valor de 2,261 Å. Os parâmetros geométricos e uma representação do sistema envolvendo esta interação estão na Figura 4.21, onde podem ser observadas as 4 moléculas incluídas a partir do arquivo .cif no input para os cálculos teóricos.

Um aspecto de grande importância que merece ser discutido em relação as ligações de hidrogênio, em particular nesta estrutura, está no fato da verificação da interação entre os átomos de hidrogênio (H16B…H16B) dos grupos metil do

C16, onde as ligações de hidrogênio que ocorrem entre C16–H16A····O2 de ambas as moléculas envolvidas, forçam para uma possível redução de mobilidade nos grupos metil, mantendo os mesmos direcionados um ao outro (Figura 4.21). Este fato, se trata de algo bastante incomum, pois espera-se que os átomos de hidrogênio sejam repulsivos entre si, onde não seria possível que houvesse o contato. O que no caso desta estrutura, permite inferir que as energias envolvidas na repulsão entre os hidrogênios são menores em relação as energias das ligações de hidrogênio, que no caso deste sistema forçaram a rigidez do grupamento metil (C16).

Figura 4.21: Conectividade não convencional $H \cdots H$ entre dois grupos metil da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$. Parâmetros geométricos do sistema conectado pela interação $H \cdots H$, valores de raios-X e DFT-F (cálculo teórico otimizando apenas hidrogênios).



Os dados geométricos apresentados na Figura 4.21 para o sistema de interação $H \cdots H$, indicam uma concordância com os valores da literatura sobre a ocorrência do fenômeno observado nos dados cristalográficos, considerando que os cálculos idealizam sistemas no vácuo onde há maior liberdade química, e que

era de se esperar uma repulsão no sistema dos hidrogênios, os valores não estão em ordens de grandeza tão diferentes. Mas além dos parâmetros geométricos, os cálculos teóricos implementaram a discussão à cerca da descrição do sistema por meio de informações termodinâmicas (Tabela 4.10) como Energia com soma das energias eletrônicas no ponto zero (E+ZPVE), variação de Energia comparando uma única molécula da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ com o seu dímero formado, e os dois dímeros conjugados no sistema ligado por meio da interação H····H (Figura 4.21). Referente aos valores termodinâmicos: ΔE = variação da energia total; ΔH = variação da entalpia; e ΔG = variação da energia livre de Gibbs. Os cálculos se procedem em simulação de ambiente de vácuo e a temperatura (T) de 298,15 K.

Os valores de E+ZPVE foram obtidos diretamente no arquivo de saída (.out) dos resultados para cada sistema analisado. Primeiramente é necessário estabelecer que ΔE , ΔH e ΔG foram calculados como uma analogia a reações químicas, logo podem ser definidos como: $\Delta E = E(Produtos) - E(Reagentes); \Delta H$ = H(Produtos) - H(Reagentes) e $\Delta G = G(Produtos) - G(Reagentes).$

Tabela 4.10: Valores de Energia com soma das energias eletrônicas e no ponto zero (E+ZPVE), Variação de energia ΔE , Variação de entalpia ΔH e Energia livre de gibbs ΔG . Calculados com nível de teoria M06-2X/6-311+G**, para azina C₁₇H₁₇N₃O₂.

	E+ZPVE			
	(Hartree)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	ΔH (kcal.mol ⁻¹)	ΔG (kcal.mol ⁻¹)
C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ _Freeze ^a	-972,2531	-	-	-
$C_{17}H_{17}N_3O_2{}^{b}$	-972,1413	-	-	-
Dímero_Freeze ^c	-1944,5359	-18,6082	-21,2462	0,2359
Dímero ^d	-1944,3191	-22,9016	-21,4684	-2,1731
H-H_Contact_Freeze ^e	-3889,0716	0,1086	-2,1392	20,6043

Nota: Quanto a otimização das geometrias - ^auma molécula com apenas os hidrogênios otimizados; ^buma molécula completamente otimizada; ^cduas moléculas com apenas os hidrogênios otimizados; ^dduas moléculas completamente otimizadas; ^eduas moléculas completamente otimizadas.

Ao comparar os valores de ΔE , ΔH e ΔG para o Dímero_Freeze [-18,6082 kcal.mol⁻¹; -21,2462 kcal.mol⁻¹; 0,2359 kcal.mol⁻¹] e para o Dímero [-22,9016 124

kcal.mol⁻¹; -21,4684 kcal.mol⁻¹; -2,1731 kcal.mol⁻¹], é possível inferir que o Dímero se acomodou em um sistema de menor energia, provavelmente mais estável que aquele onde apenas as geometrias dos hidrogênio foram otimizadas, destacando o seu valor de ΔG que é negativo, e sugere que para a ocorrências das interações envolvidas no Dímero_Freeze sejam necessárias algumas das influências semelhante à que ocorre no ambiente cristalino, considerando que de uma maneira geral sua geometria não sofreu grandes alterações, conforme discutido anteriormente.

O ponto principal a ser discutido sobre as informações termodinâmicas ΔE , $\Delta H \in \Delta G$ são o suporte para a argumentação de que o sistema envolvendo a interação entre C16–H16B····H16B–C16, depende de condições do ambiente cristalino. Isso fica claro, do ponto de vista teórico, ao observar a razoável diferença entre os valores para de ΔE , $\Delta H \in \Delta G$ quando se compara H-H_Contact_Freeze [0,1086 kcal.mol⁻¹; -2,1392 kcal.mol⁻¹; 20,6043 kcal.mol⁻¹] com Dímero_Freeze [-18,6082 kcal.mol⁻¹; -21,2462 kcal.mol⁻¹; 0,2359 kcal.mol⁻¹], permite inferir que a interação não convencional (H···H) não ocorre de maneira espontânea quando o sistema está no vácuo. Provavelmente esta interação seja resultado do ambiente cristalino ou de toda influência supramolecular, no que diz respeito a isso, outras interações em potencial podem exercem influência neste arranjo resultando na ocorrência desta interação.

Para interpretar e fornecer uma melhor explicação sobre a formação do dímero, estabilizado pela ligação de hidrogênio C16–H16A····O2 e o arranjo supramolecular estabilizado pela interação C16–H16B····H16B–C16, foram realizados cálculos de NBO com nível de teoria M062x/6-311G**, que permitem quantificar os valores energéticos destas interações, o que torna possível avaliar se existe alguma delas que seja energicamente dominante e que determina tal arranjo para o sistema. Os resultados dos cálculos de NBO estão na Tabela 4.11,

onde se observa os tipos de orbitais envolvidos, em um sistema doador (i) e aceitador (j), com seus respectivos valores de energia.

Doador NBO (i)	Aceitador NBO (j)	E(kcal.mol ⁻¹)			
Entre Unidade 1 e Unidade 2					
BD(1) C16-H16B	RY*(1) H16B	0,25			
BD(1) C16-H16B	RY*(2) H16B	0,15			
BD(1) C16-H16B	BD*(1) C16-H16B	0,10			
	Soma =	0,50			
Entre Unidade 3 e Unidade 1					
BD(1) C16- H16A	LP(3) O1	0,06			
LP(2) O1	BD*(1) C16-H16A	0,18			
LP(3) O1	BD*(1) C16- H16A	0,05			
LP(2) O2	BD*(1) C16- H16A	0,12			
	Soma =	0,41			

Tabela 4.11: Energias de interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria $m062x/6-311G^{**}$ para H-H Contact_Freeze da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$.

Pode-se perceber, que os valores de energia associados aos orbitais destas ligações são relativamente baixos individualmente. Considerando a soma dos valores entre Unidade 1 e Unidade 2 referentes a interação C16–H16B···H16B–C16 totalizam os valores energéticos em 0,50 kcal.mol⁻¹. Enquanto a soma dos valores entre Unidade 3 e Unidade 1 referente a interação C16–H16A···O2 totalizam os valores energéticos em 0,41 kcal.mol⁻¹ (estes valores são equivalentes as interações entre Unidade 2 e Unidade 4). É possível perceber que os cálculos teóricos contabilizaram valores envolvendo o átomo O1, isso talvez pelo fato de o grupo NO₂ estar simetricamente disposto em relação ao C–H da metila, o que permitiu a ocorrência de interações com ambos os átomos de oxigênio. Por fim, os valores energéticos permitem concluir que no sistema com as 4 moléculas, apesar de aparentemente contribuírem no arranjo supramolecular as ligações de hidrogênio do tipo C–H···O são discretamente menos energéticas em relação a interação do tipo CH···HC.

Para se avaliar especificamente as ligações de hidrogênio envolvendo C16–H16A····O2, foi criado um arquivo input apenas com 1 dímero, o qual estaria estabilizado por esta interação, para permitir a comparação dos valores energéticos nos diferentes sistemas. Dois inputs foram criados a partir das coordenadas cristalográficas onde: para Dímero toda a molécula foi otimizada; e para Dímero_Freeze apenas os hidrogênios. Os resultados dos cálculos de NBO estão na Tabela 4.12.

Tabela 4.12: Energias de interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria $m062x/6-311G^{**}$ para o Dímero e Dímero_Freeze da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$.

Dímero							
Doador NBO (i)	Aceitador NBO (j)	E(kcal.mol ⁻¹)					
Entre Unidade 1 e U	Entre Unidade 1 e Unidade 2						
BD(1) C16-H16A	LP(3) O1	0,22					
LP(1) O1	BD*(1) C16-H16A	0,33					
LP(2) O1	BD*(1) C16-H16A	0,73					
LP(3) O2	BD*(1) C16-H16A	0,47					
	Soma =	1,75					
Dímero_Freeze							
Entre Unidade 1 e Unidade 2							
BD(1) C16-H16A	LP(3) O1	0,07					
LP(2) O1	BD*(1) C16-H16A	0,26					
LP(3) O1	BD*(1) C16-H16A	0,07					
LP(2) O2	BD*(1) C16-H16A	0,14					
	Soma =	0,54					

Primeiramente se observa que houveram diferenças entre os valores energéticos, do sistema todo otimizado e do sistema com apenas os hidrogênios otimizados. O que era de se esperar, ao considerar que um sistema com maior liberdade tende a assumir valores energéticos maiores. Com a exceção das interações com orbitais tipo ligante BD(1) C16-H16A doador para Lone pair LP(3) O1, observadas em ambos os sistemas, todas as demais envolvem orbitais doadores do tipo Lone pair LP com orbitais antiligantes BD*. A soma dos valores para o sistema Dímero é igual a 1,75 kcal.mol⁻¹, enquanto para Dímero_Freeze é

igual a 0,54 kcal.mol⁻¹, o que significa que estas ligações tendem a apresentarem maiores valores de energia quando os dímero não estão ligados por meio da interação envolvendo C16–H16B····H16B–C16. Apesar de se tratarem de pequenas diferenças entre os valores energéticos, isso sugere que esta interação de fato contribui significativamente para uma estabilização mais estável no empacotamento cristalino.

Outros tipos de interações que contribuem para estabilizar o empacotamento cristalino desta azina são as interações hidrofóbicas, contatos π – π . Estas interações, apesar de fracas, podem contribuir substancialmente para a agregação das moléculas dentro do cristal. Caracterizadas pelo empilhamento de anéis aromáticos paralelamente e levemente deslocados de forma que os elétrons dos orbitais *p* que estão deslocalizados possam interagir (Figura 4.22).



Figura 4.22: Representação das interações hidrofóbicas π - π para azina C₁₇H₁₇N₃O₂.

[Código de simetria: i = -x, 1-y, 1-z; ii = 1-x, 1-y, 1-z].

Considerando a separação entre os centróides, observam-se as moléculas conectadas paralelamente em *ziguezague* unidas por interações π - π . Estas

interações ocorrem entre os centroides dos anéis A e B [Cg1 (A, B e C) – Cg2 (A, B e C)] e estão separados por uma distância de 4,6731(8) Å [Cg1 e Cg2 (A)] em relação a [Cg1 e Cg2 (B)], 4,1623(8) Å para [Cg1 e Cg2 (B)] em relação a [Cg1 e Cg2 (C)] e com ângulo diedral entre os planos dos centroides de 6,88° (Figura 4.23). Os valores estão dentro do normal para azinas (VANGALA; NANGIA; LYNCH, 2002).

Figura 4.23: Ângulo diedral entre os planos dos centroides da azina C₁₇H₁₇N₃O₂.



Apesar de ser uma interação intermolecular fraca, nota-se que há uma diferença nas distâncias para as interações π – π , comparando os centroides Cg(A) e Cg(B) em relação a Cg(B)–Cg(C). Nesta estrutura as diferenças nos valores das distâncias podem estar relacionadas às ligações de hidrogênio C16–H16A····O2 que são observadas envolvendo os sistemas B e C no qual a distância é menor e, que não ocorrem entre os sistemas A e B.

Apesar de serem interações intermoleculares fracas combinadas com as ligações de hidrogênio intermoleculares, no aspecto global estas se orientam de tal maneira que propiciam uma boa complementaridade desta molécula dentro da estrutura cristalina, haja visto que a mesma apresenta poucas tendências hidrofílicas, mas que foram suficientes para uma maior estabilização do arranjo supramolecular, diferentemente do que foi visto na azina $C_{20}H_{24}N_2$ que apenas apresenta tendências hidrofóbicas como discutido anteriormente.

Utilizando o programa CrystalExplorer 3.1 (WOLFF et al., 2012) foram obtidos os gráficos referentes as superfícies de Hirshfeld, como metodologia adicional de estudo das interações intermoleculares. No caso das ligações de hidrogênio (C–H···O e C–H···H–C) confirmando os locais das interações situadas nas regiões de cor vermelha para superfície normalizada, conforme Figura 4.24.

Figura 4.24: Superfície *dnorm* representando a ocorrência das ligações de hidrogênio (A), nas regiões de cor vermelha demonstradas em B e C os pontos na superfície onde há contatos intermoleculares.



A superfície *dnorm* é derivada das superfícies *de* e *di*, e semelhantemente as regiões onde podem ser observadas os contatos são destacadas pela cor vermelha, onde os contatos tem menores distâncias, ou seja, são mais intensos em relação as regiões de coloração azul a branco.

Observa-se que na estrutura da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ o que prevalece são contatos mais fracos que se localizam ao redor das regiões hidrofóbicas das

moléculas, em torno dos átomos de carbono e hidrogênio (em azul). A pequena parcela de contatos fortes (em vermelho) ocorre majoritariamente em torno dos grupos nitro (NO₂) e CH envolvido na ligação de hidrogênio com O2.

A superfície de Hirshfeld mostra-se como uma ótima ferramenta visual para descrever as regiões dos contatos intermoleculares na estrutura da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$. No entanto, a ferramenta que realiza a projeção das informações contidas na superfície de Hirshfeld em duas dimensões, chamada de *fingerprint*, também foi explorada como uma ótima ferramenta para analisar detalhadamente alguns dos contatos intermoleculares individualmente analisados por espécies atômicas (Figura 4.25).



Figura 4.25: Fingerprint, evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de interação no total das interações verificadas para a azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$.

Na Figura 4.25 está ilustrado o *fingerprint* da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ detalhando as regiões preferidas onde ocorre cada contato (apenas os de valores mais significantes). Os contados intermoleculares que podem ser extraídos do gráfico para a estrutura desta azina são: C···H, O···H, C···C, H···H, O···O, C···O, C···N,

 $N \cdots H$, $O \cdots N$ e $N \cdots N$. Cada um dos contatos pode ser representado em porcentagem, e os valores obtidos estão representados no Anexo II.

Focando primeiramente sobre os contatos H…O (Figura 4.25-F) observase que os mesmos se localizam nos menores limites de *de* e de *di*, e formam uma cauda fina e pouco alongada, mas encontram-se principalmente nas regiões superiores e são inerentes às interações fracas (ligações de hidrogênio não clássicas). As ligações de hidrogênio não clássicas mesmo contribuindo energeticamente menos em relação às ligações de hidrogênio clássicas, são de extrema importância para estabilização do empacotamento tridimensional.

Convencionalmente, as interações hidrofóbicas são marcadas por contatos entre C…C, C…H e H…H e estes não são facilmente observados e mensurados, principalmente os dois últimos. Porém, através do *fingerprint* pode-se observar essas interações apenas de um modo genérico. Os contatos C…H (Figura 4.25-B) se localizam na grande maioria em regiões próximas dos anéis A e B com os átomos de carbono do sistema. Pelo *fingerprint* o que está mais salientado é o contado entre átomos de hidrogênio (H…H) (Figura 4.25-C).

O último contato hidrofóbico relevante para a chalcona é entre átomos de carbono (C···C). Como pode ser observado (Figura 4.25-E) este não é vasto, mas assume importância em relação a uma das interações intermoleculares que tem sido discutida, a interação π - π . A principal característica dos contatos C···C está na distribuição dos pontos em uma região mais concentrada do diagrama (Figura 4.25-E). Indica basicamente a formação das interações π - π , pois são interações que ocorrem entre corpos rígidos, ou seja, suas distâncias não sofrem muitas variações. Esse tipo de interação apresenta algumas particularidades que já foram discutidas.

A última abordagem sobre as interações π - π pode ser feita utilizando a superfície de Hirshfeld de forma indexada. Através desta superfície as interações π - π podem ser identificadas pela junção de duas manchas complementares de

formato triangular (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004). Na Figura 4.26 está ilustrada a superfície obtida para a azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ vista de duas perspectivas distintas.

Figura 4.26: Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações π - π na azina C₁₇H₁₇N₃O₂.



Pode-se observar que existem triângulos destacados bem formados em A, sendo que as regiões em azul interagem com as regiões em vermelho da molécula vizinha e vice-versa. Observa-se que em B as manchas não estão muito bem definidas, isso pode ser devido ao fato que já foi discutido anteriormente, a respeito da diferença entre as interações π - π , causada pela ligação de hidrogênio envolvendo o sistema de duas em duas unidades moleculares. Isso reforça a hipótese de que nesta estrutura as interações π - π podem contribuir para formação de dímeros.

CAPÍTULO V – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho dedicou-se à caracterização estrutural de três moléculas com interesse biológico, sendo todas elas provenientes de sínteses. Os compostos estudados se cristalizaram em grupos espaciais centrossimétricos (C2/c, $P2_1/c$ e P-1), e os dados obtidos por meio da difração de raios-X permitiram a determinação da estrutura molecular, bem como, o arranjo supramolecular para a aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$ e azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ sem problemas. A exceção, ficou por conta da azina $C_{20}H_{24}N_2$ que aparentemente apresentou problemas nos dados, dificultando o refinamento e a obtenção de melhores índices estatísticos para as figuras de mérito. Contudo, sua estrutura e composição puderam ser determinados de forma inequívoca. Em relação aos aspectos intramoleculares, os parâmetros geométricos de comprimentos e ângulos entre ligações foram analisados através do programa Mogul, e no caso das azinas C₂₀H₂₄N₂ e $C_{17}H_{17}N_3O_2$ tais resultados foram comparados com dados obtidos por meio de cálculos via DFT, utilizando RMSD. De maneira geral, ambas as estruturas, tiveram as interações intermoleculares mapeadas através da superfície de Hirshfeld e pelo *Fingerprint* teve-se acesso aos tipos de contatos e o percentual de sua ocorrência nas estruturas.

Observa-se na estrutura da aminochalcona $C_{15}H_{12}BrNO_2$ um sistema trimérico estabilizado principalmente por ligações de hidrogênio não clássicas dos tipos N–H···O e O–H··O, também interações hidrofóbicas π – π e C–H··· π . Apresentou pequenos valores para torsão em relação aos planos dos anéis aromáticos, ou seja, sua conformação é levemente distorcida. O que provavelmente, seja devido efeito de interações intermoleculares fracas sobre a molécula (Almeida et. al, 2014).

Em relação à azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$ foi enfatizada a presença de ligações de hidrogênio não clássicas C–H···O, dos contatos hidrofóbicos π – π e sobretudo que

o arranjo supramolecular sugere também ser estabilizado por interação do tipo C– H···H–C, envolvendo os átomos C16–H16B····H16B–C16. Tal sistema foi estudado do ponto de vista geométrico e energético, onde no segundo por meio de cálculos teóricos se teve acesso a valores obtidos por análise de NBOs e parâmetros termodinâmicos ΔE , $\Delta H e \Delta G$.

Este trabalho contribuiu para o melhor entendimento dos aspectos estruturais no estado sólido das presentes moléculas. Durante o estudo sobre cada estrutura, deparou-se com várias situações estruturais interessantes. Uma etapa futura consiste em obter informações espectroscópicas teóricas e experimentais para complementar o conjunto de informações à cerca destas moléculas. No caso da azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$, ainda há de ser finalizado um estudo considerando um maior número de moléculas e dispersão nos cálculos teóricos (incluindo Dinâmica Molecular de Car-Parrinello), para um melhor entendimento à cerca do sistema C–H···H–C. Outra etapa consistiria na realização de ensaios biológicos, para permitir avaliar a relação entre estrutura cristalina e atividade biológica.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.; KHAWAR RAUF, M.; BOLTE, M.; HASAN, A. (E)-3-[4-(Pentyloxy)phenyl]-1-phenylprop-2-en-1-one. Acta Crystallographica Section E, v. 65, n. 6, p. o1280, jun. 2009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S1600536809016754>.

ADMIRAAL, G.; BEURSKENS, G.; BOSMAN, W. P.; GARCIA-GRANDA, S.; GOULD, R. O.; SMITS, J. M. M.; SMYKALLA, C.; OTHERS. The DIRDIF program system. In: **Technical Report of the Crystallography Laboratory**. [s.l.] University of Nijmegen The Netherlands, 1992.

ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. Acta Crystallographica Section B, v. 58, n. 3 Part 1, p. 380–388, jun. 2002. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0108768102003890>.

ALMEIDA, L. R.; SILVA, J. J.; DUARTE, V. S.; SANTOS, T. N. S.; NAPOLITANO, H. B. Cristalografia : 100 Anos no Caminho da Inovação. **Revista Processos Químicos**, v. 8, n. 16, p. 75–86, 2014.

ALMEIDA, L. R.; ANJOS, M. M.; RIBEIRO, G. C.; VALVERDE, C.; MACHADO, D. F. S.; OLIVEIRA, G. R.; NAPOLITANO, H. B.; OLIVEIRA. H. C. B. (Artigo Submetido, Nov-2014) Synthesis, Structural Characterization and Computational Study of a Novel Amino Chalcone: a Potential Nonlinear Optical Material. **New Journal of Chemistry**.

ALTOMARE, A.; BURLA, M. C.; CAMALLI, M.; CASCARANO, G. L.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; MOLITERNI, A. G. G.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 1, p. 115–119, 1999. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0021889898007717>.

ALTOMARE, A.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; BURLA, M. C.; POLIDORI, G.; CAMALLI, M. SIR92: a program for automatic solution of crystal structures by direct methods. **Journal of Applied Crystallography**, v. 27, n. 3, p. 435, jun. 1994. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S002188989400021X>.

AMOROS, J. L. The laue method. [s.l.] Elsevier Science, 2012.

ARDARAVICIENE, J.; BARVAINIENE, B.; MALINAUSKAS, T.; JANKAUSKAS, V.; ARLAUSKAS, K.; GETAUTIS, V. Symmetrical azine-based polymers possessing 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline moieties as materials for optoelectronics. Reactive and Functional 71, 1016-1022, Disponível **Polymers**, v. n. 10, p. out. 2011. em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381514811001428>. Acesso em: 21 ago. 2015.

ARJUNAN, V.; SANTHANAM, R.; SAKILADEVI, S.; MARCHEWKA, M. K.; MOHAN, S. Synthesis and characterization of an anticoagulant 4-hydroxy-1-thiocoumarin by FTIR, FT-Raman, NMR, DFT, NBO and HOMO–LUMO analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1037, p. 305–316, abr. 2013. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286013000252>. Acesso em: 24 ago. 2015.

ATKINS, P. W.; DE PAULA, J. Físico-química. [s.l.] Livros T{é}cnicos e Cient{í}ficos, 2008.

BAKHMUTOV, V. I. **Dihydrogen bond: principles, experiments, and applications**. 1. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, 2008.

BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V; KHOBRAGADE, C. N. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, antiinflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 18, n. 3, p. 1364– 70, fev. 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808960901092X>. Acesso em: 27 abr. 2015.

BARROS, A. I. R. N. A.; SILVA, A. M. S.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. **Tetrahedron**, v. 60, n. 31, p. 6513–6521, jul. 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402004008476>. Acesso em: 6 jun. 2015.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Phys. Rev. A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1988. Disponível em: http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.38.3098>.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648, 1 abr. 1993. Disponível em: http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/98/7/10.1063/1.464913>. Acesso em: 10 jul. 2014.

BLAUDEAU, J.-P.; MCGRATH, M. P.; CURTISS, L. A.; RADOM, L. Extension of Gaussian-2 (G2) theory to molecules containing third-row atoms K and Ca. The Journal of Chemical 13, Physics, 107, 5016, 1 1997. Disponível v. n. p. out. em: http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/107/13/10.1063/1.474865>. Acesso em: 31 maio. 2015.

BORN, M. Max Born - Nobel Lecture: The Statistical Interpretations of Quantum Mechanics. Disponível em: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1954/born-lecture.html>. Acesso em: 26 ago. 2015.

BOYLE, P. D. Growing Crystals That Will Make Your Crystallographer Happy. Department of Chemistry. North Carolina State University. Disponível em: http://xray.chem.ualberta.ca/xray/growxtal.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2015.

BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; KESSLER, M.; LUO, J.; MOTHERWELL, W. D. S.; PURKIS, L. H.; SMITH, B. R.; TAYLOR, R.; COOPER, R. I.; HARRIS, S. E.; ORPEN, A. G. Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, v. 44, n. 6, p. 2133–2144, 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/ci049780b>.

BURLA, M. C.; CALIANDRO, R.; CARROZZINI, B.; CASCARANO, G. L.; CUOCCI, C.; GIACOVAZZO, C.; MALLAMO, M.; MAZZONE, A.; POLIDORI, G. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. **Journal of Applied Crystallography**, v. 48, n. 1, p. 306–309, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S1600576715001132>.

CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; PURIFICAÇÃO, M.; VERNAL, J.; CORDEIRO, M. N. S.; ZENTENO, M. E.; VILLARINO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; TERENZI, H. Synthetic chalcones as efficient inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 18, n. 23, p. 6227–30, 1 dez. 2008. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X08012006>. Acesso em: 21 ago. 2015.

CHOCHOLOUSOVA, J.; SPIRKO, V.; HOBZA, P. First local minimum of the formic acid dimer exhibits simultaneously red-shifted O-H···O and improper blue-shifted C-H···O hydrogen bonds. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 6, n. 1, p. 37–41, 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/B314148A>.

CLEGG, W.; BLAKE, A. J.; COLE, J. M. Crystal structure analysis: principles and practice. [s.l.] Oxford University Press, 2009.

CLIMENT, M. .; CORMA, A.; IBORRA, S.; VELTY, A. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. **Journal of Catalysis**, v. 221, n. 2, p. 474–482, 25 jan. 2004. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021951703003671. Acesso em: 6 jun. 2015.

COCKROFT,J.K.Point-GroupDiagrams.Disponívelem:<http://pd.chem.ucl.ac.uk/pdnn/symm2/pntgrp1.htm#table>.Acesso em: 26 jan. 2013.

COHEN, F. E.; STERNBERG, M. J. E. On the prediction of protein structure: The significance of the root-mean-square deviation. **Journal of Molecular Biology**, v. 138, n. 2, p. 321–333, abr. 1980. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022283680902892>. Acesso em: 20 ago. 2015.

CULLITY, B. D. Elements of x ray diffraction. [s.l.] BiblioBazaar, 2011.

CUNHA, S. Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 906–909, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000400031&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 8 jun. 2015.

DANISH, I. A.; PRASAD, K. J. R. Syntheses and characterisation of N,N'-biscarbazolyl azine and N,N'-carbazolyl hydrazine derivatives and their antimicrobial studies. Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia), v. 54, n. 2, p. 133–42, 1 jun. 2004. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/8434535_Syntheses_and_characterisation_of_NN'-biscarbazolyl_azine_and_NN'-"

carbazolyl_hydrazine_derivatives_and_their_antimicrobial_studies>. Acesso em: 6 jun. 2015.

DANOVICH, D.; SHAIK, S.; NEESE, F.; ECHEVERRÍA, J.; AULLÓN, G.; ALVAREZ, S. Understanding the Nature of the CH···HC Interactions in Alkanes. Journal of Chemical Theory and Computation, v. 9, n. 4, p. 1977–1991, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/ct400070j>.

DAS, B. C.; MARIAPPAN, G.; SAHA, S.; BHOWMIK, D.; CHIRANJIB. Anthelmintic and anti-microbial activity of some novel chalcone derivatives. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 1, p. 113–120, 2010. Disponível em: http://jocpr.com/second-issue/J. Chem. Pharm. Res., 2010, 2(1) 113-120.pdf>.

DESIRAJU, G. R.; STEINER, T. The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology. [s.l.] Oxford University Press, 2001.

DEVIA, A. C.; FERRETTI, F. H.; PONCE, C. A.; TOMÁS, F. Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'X and 4X substituted 2'(OH)chalcones. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 493, n. 1-3, p. 187–197, dez. 1999. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166128099002390>. Acesso em: 6 jun.

2015.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivities of chalcones. **Current medicinal chemistry**, v. 6, n. 12, p. 1125–49, dez. 1999. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519918>. Acesso em: 21 ago. 2015.

DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G.; GAMBOA DE DOMÍNGUEZ, N.; MORENO, M. M.; RIGGIONE, F.; SANCHEZ, E.; OLSON, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis of quinolinyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 36, n. 6, p. 555–60, jun. 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525846>. Acesso em: 6 jun. 2015.

ECHEVERRÍA, J.; AULLÓN, G.; DANOVICH, D.; SHAIK, S.; ALVAREZ, S. Dihydrogen contacts in alkanes are subtle but not faint. **Nat Chem**, v. 3, n. 4, p. 323–330, abr. 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/nchem.1004>.

ELSOHLY, H. N.; JOSHI, A. S.; NIMROD, A. C.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. Antifungal chalcones from Maclura tinctoria. **Planta medica**, v. 67, n. 1, p. 87–9, fev. 2001. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11270732. Acesso em: 6 jun. 2015.

EMSLEY, J. Very strong hydrogen bonding. **Chem. Soc. Rev.**, v. 9, n. 1, p. 91–124, 1980. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/CS9800900091>.

FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 4, p. 837–838, 1999. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0021889899006020>.

FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. Journal of Applied Crystallography, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0021889812029111>.

FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. E.; GAUSSIAN, I. **Exploring chemistry with electronic** structure methods. [s.l.] Gaussian, Inc., 1996.

FRIEDRICH, W.; KNIPPING, P.; LAUE, M. Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen. **Annalen der Physik**, v. 346, n. 10, p. 971–988, 1 jan. 1913. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/andp.19133461004>.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian09 Revision D.01Gaussian, Inc., Wallingford CT, , 2009.

GARCÍA-BÁEZ, E. V; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, F. J.; HÖPFL, H.; PADILLA-MARTÍNEZ, I. I. π -Stacking Interactions and CH···X (X = O, Aryl) Hydrogen Bonding as Directing Features

of the Supramolecular Self-Association in 3-Carboxy and 3-Amido Coumarin Derivatives. **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 1, p. 35–45, 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/cg0255826>.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; ARTIOLI, G.; VITERBO, D.; MILANESIO, M.; GILLI, G.; GILLI, P.; ZANOTTI, G.; FERRARIS, G.; CATTI, M. Fundamentals of crystallography. [s.l.] OUP Oxford, 2011.

GILLI, P.; BERTOLASI, V.; FERRETTI, V.; GILLI, G. Evidence for Intramolecular N–H···O Resonance-Assisted Hydrogen Bonding in β -Enaminones and Related Heterodienes. A Combined Crystal-Structural, IR and NMR Spectroscopic, and Quantum-Mechanical Investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 42, p. 10405–10417, 2000. Disponível em: ">http://dx.doi.org/10.1021/ja000921+>.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. Crystal structure analysis: a primer. [s.l.] OUP Oxford, 2010.

GRABOWSKI, S. J. Covalent Character of Hydrogen Bonds Enhanced by π -Electron Delocalization. **Croatica Chemica Acta**, v. 82, n. 1, p. 185–192, 30 jun. 2009. Disponível em: http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=60694>. Acesso em: 9 jun. 2015.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 12 jun. 2015.

HALL, S. R.; ALLEN, F. H.; BROWN, I. D. The crystallographic information file (CIF): a new standard archive file for crystallography. **Acta Crystallographica Section A**, v. 47, n. 6, p. 655–685, nov. 1991. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S010876739101067X>.

HAMMOND, C. **The basics of crystallography and diffraction: fourth edition**. [s.l.] Oxford University Press, 2015.

HARRISON, W. T. A.; YATHIRAJAN, H. S.; SAROJINI, B. K.; NARAYANA, B.; ANILKUMAR, H. G. Do C-H···O and C-H··· π interactions help to stabilize a noncentrosymmetric structure for racemic 2,3-dibromo-1,3-diphenyl-propan-1-one? Acta **Crystallographica Section C**, v. 61, n. 12, p. o728–o730, 2005. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0108270105036942>.

HOUBEN, J.; WEYL, T.; MÜLLER, E. **Methoden der organischen chemie (houben-weyl)**. [s.l.] G. Thieme, 1967.

HUNTER, C. A.; SANDERS, J. K. M. The nature of π - π interactions. Journal of the American Chemical Society, v. 112, n. 14, p. 5525–5534, 1990. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/ja00170a016>.

JAYABHARATHI, J.; THANIKACHALAM, V.; THANGAMANI, A.; PADMAVATHY, M. Synthesis, AM1 calculation, and biological studies of thiopyran-4-one and their azine derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 16, n. 6, p. 266–279, 16 out. 2007. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s00044-007-9029-4. Acesso em: 21 ago. 2015.

KHODAIR, A. I.; BERTRAND, P. A new approach to the synthesis of substituted 4imidazolidinones as potential antiviral and antitumor agents. **Tetrahedron**, v. 54, n. 19, p. 4859–4872, maio 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402098001707>. Acesso em: 21 ago. 2015.

KOBKEATTHAWIN, T.; CHANTRAPROMMA, S.; CHIDAN KUMAR, C. S.; FUN, H.-K. N-(4-Acetylphenyl)-4-methoxybenzenesulfonamide. Acta Crystallographica Section E, v. 69, n. 12, p. o1750–o1751, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S1600536813029875>.

KOLB, V. M.; HUA, D. H. syn-Anti isomerism in the opiate hydrazones and azines derived from naloxone, naltrexone, and oxymorphone. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 49, n. 20, p. 3824–3828, 1984. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/jo00194a029>.

KOLB, V. M.; HUA, D. H.; DUAX, W. L. Stereochemistry of long-lasting opiates. 2. δ-Selective opiate antagonists and their agonist analogs. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 14, p. 3003–3010, 1987. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/jo00390a011>.

KOVALCHUK, M. V. Crystallography as a methodology for scientific development in the 21st Century: A review. **Crystallography Reports**, v. 56, n. 4, p. 539–552, 28 jul. 2011. Disponível em: http://link.springer.com/10.1134/S1063774511040092>. Acesso em: 26 ago. 2015.

KURTEVA, V. B.; SIMEONOV, S. P.; STOILOVA-DISHEVA, M. Symmetrical Acyclic Aryl Aldazines with Antibacterial and Antifungal Activity. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 02, n. 01, p. 1–9, 19 jan. 2011. Disponível em: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=3628&#abstract>. Acesso em: 6 jun. 2015.

LADD, M.; PALMER, R. Structure determination by x-ray crystallography: analysis by x-rays and neutrons. [s.l.] Springer, 2013.

LAUE, M. Eine quantitative Prüfung der Theorie für die Interferenzerscheinungen bei Röntgenstrahlen. **Annalen der Physik**, v. 346, n. 10, p. 989–1002, 1 jan. 1913. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/andp.19133461005>.

LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D.; MCGOWN, A. T.; DUCKI, S.; GUL, L. A.; HADFIELD, J. A.; KHAN, N. Linked parallel synthesis and MTT bioassay screening of substituted chalcones. **Journal of combinatorial chemistry**, v. 3, n. 5, p. 421–6, jan. 2001. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549359>. Acesso em: 6 jun. 2015.

LEBEAU, J.; FURMAN, C.; BERNIER, J. L.; DURIEZ, P.; TEISSIER, E.; COTELLE, N. Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids. **Free radical biology & medicine**, v. 29, n. 9, p. 900–12, 1 nov. 2000. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063915>. Acesso em: 21 ago. 2015.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Phys. Rev. B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, jan. 1988. Disponível em: http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.37.785>.

MACRAE, C. F.; BRUNO, I. J.; CHISHOLM, J. A.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; RODRIGUEZ-MONGE, L.; TAYLOR, R.; VAN DE STREEK, J.; WOOD, P. A. Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, p. 466–470, 2008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0021889807067908>.

MACRAE, C. F.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; VAN DE STREEK, J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, jun. 2006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S002188980600731X>.

MAIOROV, V. N.; CRIPPEN, G. M. Significance of root-mean-square deviation in comparing three-dimensional structures of globular proteins. **Journal of molecular biology**, v. 235, n. 2, p. 625–34, 14 jan. 1994. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283684710175>. Acesso em: 20 ago. 2015.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. Acta Crystallographica Section **B**, v. 60, n. 6, p. 627–668, 2004. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0108768104020300>.

MULLER, P.; HERBST-IRMER, R.; SPEK, A.; SCHNEIDER, T.; SAWAYA, M. Crystal structure refinement: a crystallographer's guide to shelxl. [s.l.] OUP Oxford, 2006.

NARDELLI, M. PARST95 - an update to PARST: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses. **Journal of Applied Crystallography**, v. 28, n. 5, p. 659, 1995. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0021889895007138>.

NARSINGHANI, T.; SHARMA, M. C.; BHARGAV, S. Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 9, p. 4059–4068, 19 dez. 2012. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s00044-012-0413-3>. Acesso em: 21 ago. 2015.

NASIR ABBAS BUKHARI, S. Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, 31 jan. 2015. Disponível em: http://benthamscience.com/journal/abstracts.php?journalID=mroc&articleID=108211. Acesso em: 6 jun. 2015.

NISHIO, M.; UMEZAWA, Y.; HONDA, K.; TSUBOYAMA, S.; SUEZAWA, H. CH/[small pi] hydrogen bonds in organic and organometallic chemistry. **CrystEngComm**, v. 11, n. 9, p. 1757–1788, 2009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/B902318F>.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European journal of medicinal chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–37, fev. 2007. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523406003540. Acesso em: 18 mar. 2015.

PALATINUS, L. The Charge-Flipping Algorithm in Crystallography. Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials, v. 69, n. 1, p. 1–16, 19 jan. 2013. Disponível em: http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?sn5119. Acesso em: 4 jun. 2015.

PATAI, S. Patai chemistry of functional groups: chemistry of carbon nitrogen double bonds. [s.l.] Wiley, 1970.

PATIL, C. B.; MAHAJAN, S. K.; KATTI, S. a. Chalcone: A versatile molecule. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, v. 1, n. 3, p. 11–22, 2009.

PAULING, L. The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry. [s.l.] Cornell University Press, 1960.

PICÓN-FERRER, I.; HUESO-UREÑA, F.; ILLÁN-CABEZA, N. A.; JIMÉNEZ-PULIDO, S. B.; MARTÍNEZ-MARTOS, J. M.; RAMÍREZ-EXPÓSITO, M. J.; MORENO-CARRETERO, M. N. Chloro-fac-tricarbonylrhenium(I) complexes of asymmetric azines derived from 6-acetyl-1,3,7-trimethylpteridine-2,4(1H,3H)-dione with hydrazine and aromatic aldehydes:

preparation, structural characterization and biological activity against several human t. **Journal** of inorganic biochemistry, v. 103, n. 1, p. 94–100, jan. 2009. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19019451. Acesso em: 21 ago. 2015.

PIMENTEL, G. C.; MCCLELLAN, A. A. L. The hydrogen bond. [s.l.] Freeman, 1960.

PYYKKÖ, P. Strong Closed-Shell Interactions in Inorganic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 97, n. 3, p. 597–636, 1997. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/cr940396v>.

RABINOVICH, D. Topochemistry. Part XXX. Crystal and molecular structures of chalcone. J. Chem. Soc. B, n. 0, p. 11–16, 1970. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/J29700000011>.

SAFARI, J.; GANDOMI-RAVANDI, S. Highly Efficient Practical Procedure for the Synthesis of Azine Derivatives Under Solvent-Free Conditions. **Synthetic Communications**, v. 41, n. 5, p. 645–651, 2011. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/00397911003629523>.

SAFARI, J.; GANDOMI-RAVANDI, S. Structure, Synthesis and Application of Azines: A Historical Perspective. **RSC Adv.**, v. 4, n. 86, p. 46224–46249, 25 set. 2014. Disponível em: http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2014/ra/c4ra04870a>. Acesso em: 21 ago. 2015.

SANZ, P.; MÓ, O.; YÁÑEZ, M.; ELGUERO, J. Resonance-Assisted Hydrogen Bonds: A Critical Examination. Structure and Stability of the Enols of β -Diketones and β -Enaminones. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 18, p. 3585–3591, 2007. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/jp067514q>.

SCHRÖDINGER, E. Erwin Schrödinger - Nobel Lecture: The Fundamental Idea of Wave Mechanics. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1933/schrodinger-lecture.html>. Acesso em: 26 ago. 2015.

SCHWARZENBACH, D. Crystallography. [s.l] Wiley, 1996.

SHELDRICK, G. M. Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. Acta Crystallographica Section A, v. 46, n. 6, p. 467–473, jun. 1990. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0108767390000277>.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. Acta Crystallographica Section A, v. 64, n. 1, p. 112–122, jan. 2008. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0108767307043930>.

SHELDRICK, G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. Acta Crystallographica Section A, v. 71, n. 1, p. 3–8, jan. 2015a. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S2053273314026370>.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. Acta Crystallographica Section C, v. 71, n. 1, p. 3–8, jan. 2015b. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S2053229614024218>.

SHMUELI, U. Theories and techniques of crystal structure determination. [s.l.] OUP Oxford, 2007.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/B818330A>.

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/B203191B>.

SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. Journal of
Applied Crystallography, v. 36, n. 1, p. 7–13, 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S0021889802022112>.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. Acta Crystallographica Section D, v. 65, n. 2, p. 148–155, 2009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S090744490804362X>.

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L. Supramolecular chemistry. [s.l.] Wiley, 2013.

STEINER, T.; SAENGER, W. Role of C–H···O hydrogen bonds in the coordination of water molecules. Analysis of neutron diffraction data. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 11, p. 4540–4547, 1993. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/ja00064a016>.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of molecular modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173–213, dez. 2007. Disponível em: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2039871&tool=pmcentrez&rend ertype=abstract>. Acesso em: 10 jul. 2014.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. X-ray structure determination: a practical guide. [s.l.] Wiley, 1989.

TADIGOPPULA, N.; KORTHIKUNTA, V.; GUPTA, S.; KANCHARLA, P.; KHALIQ, T.; SONI, A.; SRIVASTAVA, R. K.; SRIVASTAVA, K.; PURI, S. K.; RAJU, K. S. R.; WAHAJUDDIN; SIJWALI, P. S.; KUMAR, V.; MOHAMMAD, I. S. Synthesis and Insight into the Structure-Activity Relationships of Chalcones as Antimalarial Agents. Journal of Medicinal Chemistry, 56, 1. 31-45, 2013. Disponível v. n. p. em: .

TAYLOR, J. R. Introdução à análise de erros: o estudo de incertezas em medições físicas. [s.l.] Bookman, 2009.

TIEKINK, E. R. T.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. The importance of pi-interactions in crystal engineering: frontiers in crystal engineering. [s.l.] Wiley, 2012.

VANGALA, V. R.; NANGIA, A.; LYNCH, V. M. Interplay of phenyl-perfluorophenyl stacking, C–H…F, C–F… π and F…F interactions in some crystalline aromatic azines. **Chem. Commun.**, n. 12, p. 1304–1305, 2002. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1039/B202181A>.

VAZQUEZ-VUELVAS, O. F.; ENRIQUEZ-FIGUEROA, R. A.; GARCIA-ORTEGA, H.; FLORES-ALAMO, M.; PINEDA-CONTRERAS, A. Crystal structure of the chalcone (E)-3-(furan-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one. **Acta Crystallographica Section E**, v. 71, n. 2, p. 161–164, 1 fev. 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1107/S205698901500047X>.

WARDAKHAN, W. W.; SHERIF, S. M.; MOHAREB, R. M.; ABOUZIED, A. S. The Reaction of Cyanoacetylhdrazine with Furan-2-Aldehyde: Novel Synthesis of Thiophene, Azole, Azine and Coumarin Derivatives and Their Antitumor Evaluation. International Journal of Organic 04, 321-331, Chemistry, v. 02, n. p. 27 dez. 2012. Disponível em: http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=25853&#abstract>. Acesso em: 6 jun. 2015.

WATTENBERG, L. W.; COCCIA, J. B.; GALBRAITH, A. R. Inhibition of carcinogeninduced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure. **Cancer Letters**, v. 83, n. 1-2, p. 165–169, ago. 1994. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030438359490314X. Acesso em: 6 jun. 2015. WEINHOLD, F. W.; CARPENTER, J. E. **The structure of small molecules and ions**. Boston, MA: Springer US, 1988.

WOODFORD, J. N. Density Functional Theory and Atoms-in-Molecules Investigation of Intramolecular Hydrogen Bonding in Derivatives of Malonaldehyde and Implications for Resonance-Assisted Hydrogen Bonding. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 34, p. 8519–8530, 2007. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1021/jp073098d>.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1-3, p. 215–241, 12 jul. 2007. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s00214-007-0310-x. Acesso em: 9 jul. 2014.

APÊNDICES

Apêndice I

Sumário das várias funções de distância e curvatura mapeadas pela superfície de Hirshfeld

Função	Símbolo e definição	Espectro do mapa
Distância a partir de um ponto sobre a superfície, com o núcleo mais próximo fora da superfície	de	Vermelho (distâncias curtas), de verde para azul (longas distâncias)
Distância a partir de um ponto sobre a superfície, com o núcleo mais próximo dentro da superfície	di	Vermelho (distâncias curtas), de verde para azul (longas distâncias)
Shape index, S, uma medida de "qual" forma, definida em termos das principais curvaturas k ₁ e k ₂	$S = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2}\right)$	-1.0 (côncava), de 0.0 (superfície mínima) para +1.0 (convexa)
<i>Curvedness</i> , C, uma medida de "quanto " forma, definida em termos das principais curvaturas k ₁ e k ₂	$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{k_1^2 + \frac{k_2^2}{2}}$	4.0 (plano), de 0,0 (esfera unitária) para 0,4 (singular)
Contato para distância normalizada, definida em termos de <i>de</i> , <i>di</i> e os raios vdW dos átomos	$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$	Vermelho (distâncias inferiores a soma dos raios de vdW), de branco para azul (distâncias superiores a soma dos raios de vdW)

Apêndice II

Sistema Cristalino	32 Grupos Pontuais Cristalográficos						
Triclínico			T d o o				
Monoclínico		m T	<u>2/m</u> ত ত				
Ortorrômbico	222		mmm UUU UUU				
Tetragonal			4/m ভা ভা ভা ভা				
	422	4mm					
		4/mmm To To To To To To To To To					

Diagramas estereográficos para os 32 grupos pontuais (COCKROFT, 2006)

Trigonal		G G G		
	3m T T T T T T T T T T T T T T T T T T T			3m
Hexagonal		IT C	T	6/m T T T T T T T T
		6m		
		6/m		
Cúbico		a a a a a a a a a a a a a a a a a a a	3 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8 8	$\begin{array}{c} 432 \\ \circ & \circ & \circ \\ \circ & \circ & \circ \\ \circ & \circ & \circ \\ \circ & \circ &$
	43m			m3m with the second se

Continuação: Diagramas estereográficos para os 32 grupos pontuais (COCKROFT, 2006)

ANEXOS

Anexo I

Análise *Mogul* para ângulos entre ligações – Aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂

Fragmento	Valor (°)	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio	z-score
_							padrão	
C7-C8-C9	118,942	20000	62,866	143,545	120,186	120,178	1,464	0,850
C8-C7-C6	120,968	20000	62,866	143,545	120,186	120,178	1,464	0,535
C8-C9-C4	122,296	12448	78,949	134,915	119,874	120,134	1,932	1,254
BR1-C14-C13	118,600	10868	84,097	147,260	119,275	119,301	1,582	0,427
C12-C13-C14	119,049	10795	96,167	135,687	119,171	119,164	1,451	0,084
O2-C11-C12	121,491	10472	82,721	143,906	119,346	118,742	2,748	0,781
BR1-C14-C15	119,728	6881	106,463	134,118	119,275	119,267	1,457	0,311
C13-C12-C11	120,248	3687	111,236	128,871	120,492	120,484	1,026	0,237
C13-C14-C15	121,669	3456	112,117	132,425	121,440	121,381	1,517	0,151
O2-C11-C10	117,849	1783	104,913	127,116	121,213	121,500	1,722	1,954
C10-C15-C14	119,925	1731	111,948	130,239	120,294	120,268	1,428	0,259
C12-C11-C10	120,653	1520	110,978	130,595	119,819	119,805	1,055	0,790
C6-C5-N1	118,693	1374	108,982	138,966	120,149	120,046	2,006	0,725
C7-C6-C5	121,297	1055	100,396	141,537	121,009	121,137	1,567	0,184
O1-C1-C2	119,062	827	106,434	128,287	120,884	120,952	1,684	1,082
C3-C2-C1	120,959	638	110,000	128,018	121,466	121,321	1,670	0,304
C15-C10-C11	118,428	567	115,606	125,226	118,870	118,872	0,812	0,544
C15-C10-C3	122,820	477	106,633	129,690	120,718	121,109	2,391	0,879
C10-C3-C2	127,045	398	115,063	134,201	126,866	126,839	1,990	0,090
C4-C5-N1	122,916	353	115,000	130,742	122,741	122,812	1,277	0,137
C6-C5-C4	118,386	301	112,818	122,135	118,059	118,094	1,014	0,323
C9-C4-C5	118,104	287	115,979	125,124	119,012	118,951	1,171	0,775
O1-C1-C4	120,367	225	114,205	123,139	119,268	119,259	1,336	0,823
C9-C4-C1	120,956	177	115,687	124,128	120,264	121,224	2,610	0,265
C4-C1-C2	120,570	173	115,580	128,685	119,960	120,070	1,477	0,413
C11-C10-C3	118,713	66	117,972	135,819	121,309	120,207	3,318	0,782
C5-C4-C1	120,937	32	120,060	129,651	121,292	120,933	1,618	0,219

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio	z-score
	(Å)						padrão	
C10-C8-C9	113,0(5)	2083	90,698	128,340	110,281	110,190	2,010	1,362
C10b-C8b-C9b	113,0(5)	2083	90,698	128,340	110,281	110,190	2,010	1,362
C6-C5-C4	116,1(4)	1324	111,395	123,129	118,259	118,256	1,005	2,157
C6b-C5b-C4b	116,1(4)	1324	111,395	123,129	118,259	118,256	1,005	2,157
C3-C4-C5	122,7(4)	819	117,422	126,722	121,179	121,157	0,833	1,794
C3b-C4b-C5b	122,7(4)	819	117,422	126,722	121,179	121,157	0,833	1,794
C7-C6-C5	121,2(4)	819	117,422	126,722	121,179	121,157	0,833	0,073
C7b-C6b-C5b	121,2(4)	819	117,422	126,722	121,179	121,157	0,833	0,073
C7-C2-C3	117,7(4)	611	112,180	123,364	117,476	117,397	1,299	0,181
C7b-C2b-C3b	117,7(4)	611	112,180	123,364	117,476	117,397	1,299	0,181
C4-C3-C2	121,9(4)	493	107,094	132,709	121,356	121,303	1,554	0,320
C4b-C3b-C2b	121,9(4)	493	107,094	132,709	121,356	121,303	1,554	0,320
C6-C7-C2	120,4(4)	493	107,094	132,709	121,356	121,303	1,554	0,628
C6b-C7b-C2b	120,4(4)	493	107,094	132,709	121,356	121,303	1,554	0,628
C10-C8-C5	112,9(5)	282	104,774	125,358	112,157	112,045	2,509	0,300
C10b-C8b-C5b	112,9(5)	282	104,774	125,358	112,157	112,045	2,509	0,300
C9-C8-C5	111,6(4)	282	104,774	125,358	112,157	112,045	2,509	0,219
C9b-C8b-C5b	111,6(4)	282	104,774	125,358	112,157	112,045	2,509	0,219
C3-C2-C1	121,2(4)	226	111,211	128,467	120,808	120,693	2,104	0,162
C3b-C2b-C1b	121,2(4)	226	111,211	128,467	120,808	120,693	2,104	0,162
C7-C2-C1	121,1(4)	226	111,211	128,467	120,808	120,693	2,104	0,156
C7b-C2b-C1b	121,1(4)	226	111,211	128,467	120,808	120,693	2,104	0,156
C4-C5-C8	123,0(4)	69	118,512	125,624	121,286	121,181	1,521	1,098
C4b-C5b-C8b	123,0(4)	69	118,512	125,624	121,286	121,181	1,521	1,098
C6-C5-C8	120,9(4)	69	118,512	125,624	121,286	121,181	1,521	0,229
C6b-C5b-C8b	120,9(4)	69	118,512	125,624	121,286	121,181	1,521	0,229
C2-C1-N1	124,7(4)	38	116,002	124,732	120,512	120,624	1,874	2,209
C2b-C1b-N1b	124,7(4)	38	116,002	124,732	120,512	120,624	1,874	2,209
C1-N1-N1b	115,0(5)	37	108,378	132,399	112,843	111,908	4,477	0,482
C1b-N1b-N1	115,0(5)	37	108,378	132,399	112,843	111,908	4,477	0,482

Análise Mogul para ângulos entre ligações – Azina $C_{20}H_{24}N_2$

Fragmento	Valor (Å)	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio	z-score
							padrão	
C17-C15-C16	111,603(2)	13992	72,797	146,792	110,331	110,185	2,429	0,524
C11-C12-C13	117,580(2)	11703	82,647	131,476	118,308	118,316	1,275	0,571
O2-N3-C5	118,361(2)	11486	72,183	143,235	118,152	118,222	1,756	0,119
O1-N3-C5	118,720(2)	11486	72,183	143,235	118,152	118,222	1,756	0,324
O1-N3-O001	122,918(2)	11263	61,781	166,623	123,345	123,439	2,413	0,177
C10-C11-C12	121,184(2)	10900	101,604	134,420	121,204	121,194	1,028	0,020
C14-C13-C12	121,622(2)	10900	101,604	134,420	121,204	121,194	1,028	0,406
C4-C5-N3	119,042(2)	10885	94,826	146,113	118,918	118,887	1,506	0,083
C6-C5-N3	118,795(2)	10885	94,826	146,113	118,918	118,887	1,506	0,081
C11-C10-C9	120,889(2)	10833	99,734	136,088	121,287	121,273	1,250	0,318
C13-C14-C9	120,766(2)	10833	99,734	136,088	121,287	121,273	1,250	0,417
C4-C3-C2	120,929(2)	10833	99,734	136,088	121,287	121,273	1,250	0,287
C6-C7-C2	120,826(2)	10833	99,734	136,088	121,287	121,273	1,250	0,369
C3-C4-C5	118,427(2)	10804	83,910	135,074	118,733	118,666	1,125	0,272
C7-C6-C5	118,642(2)	10804	83,910	135,074	118,733	118,666	1,125	0,081
C10-C9-C14	117,943(2)	10765	101,940	145,605	117,644	117,615	1,527	0,196
C3-C2-C7	118,996(2)	10765	101,940	145,605	117,644	117,615	1,527	0,885
C6-C5-C4	122,162(2)	7977	110,576	135,288	122,224	122,290	1,239	0,050
C16-C15-C12	112,457(2)	7847	80,307	131,595	112,142	112,003	2,996	0,105
C17-C15-C12	110,515(2)	7847	80,307	131,595	112,142	112,003	2,996	0,543
C10-C9-C8	120,305(2)	5996	97,159	142,621	120,840	120,901	2,027	0,264
C14-C9-C8	121,743(2)	5996	97,159	142,621	120,840	120,901	2,027	0,446
C3-C2-C1	122,066(2)	5996	97,159	142,621	120,840	120,901	2,027	0,605
C7-C2-C1	118,937(2)	5996	97,159	142,621	120,840	120,901	2,027	0,939
C11-C12-C15	121,711(2)	1549	99,912	139,694	121,155	121,181	2,706	0,206
C13-C12-C15	120,699(2)	1549	99,912	139,694	121,155	121,181	2,706	0,168
C2-C1-N2	122,145(2)	543	98,555	132,152	121,191	121,191	1,891	0,505
C9-C8-N1	122,296(2)	543	98,555	132,152	121,191	121,191	1,891	0,584
C1-N2-N1	111,774(2)	521	101,356	128,167	112,149	111,899	1,777	0,211
C8-N1-N2	112,548(2)	521	101,356	128,167	112,149	111,899	1,777	0,225

Análise *Mogul* para ângulos entre ligações – Azina $C_{17}H_{17}N_3O_2$

Anexo II

Percentual de contatos intermoleculares de versus di-fingerprint

Aminochalcona		Azin	a I	Azin	Azina II		
Contato	%	Contato	%	Contato	%		
С…Н	27,1	С…Н	21.5	С…Н	6.3		
С…С	8,7	С…С	0.8	С…С	7.4		
$\mathbf{C} \cdots \mathbf{N}$	0,4	C····N	0.0	C…N	6.3		
Н…Н	30.0	Н…Н	69.8	Н…Н	54.8		
N····H	1,8	N····H	7.9	N····H	3.6		
$N{\cdots}N$	0.0	$N \cdots N$	0.0	$N \cdots N$	0.7		
C…O	0,2			C…O	3.5		
О…Н	11,7			О…Н	17.3		
N·…O	0,1			N····O	0.1		
00	0,7			00	0,0		
Br…Br	0,2						
Br···C	0,2						
Br…H	18,9						

Anexo III - CIF Aminochalcona C₁₅H₁₂BrNO₂

#\#CIF_1.1

CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE # Created on 2015-04-23 at 14:40:59 # Using CIFtbx version 3.0.4 1 Sep 2006 # Dictionary name : cif_core.dic # Dictionary vers : 2.4.3 # Request file : c:\wingx\files\archive.reqdat # CIF files read : test 0m data_global #------# _audit_creation_date 2015-04-23 'WinGX routine CIF_UPDATE' _audit_creation_method _audit_conform_dict_name cif_core.dic _audit_conform_dict_version 2.4 _audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic _audit_update_record #______ # **# SUBMISSION DETAILS** # Name and address of author for correspondence _publ_contact_author_name 'Almeida, Leonardo' _publ_contact_author_address 'leonardochem@hotmail.com' _publ_contact_author_email _publ_contact_author_fax _publ_contact_author_phone '(62) 93462239' _publ_contact_letter Submission dated :2015-04-23 Please consider this CIF for submission to the Cambridge Crystallographic Data Centre. I certify that all authors have seen and approved of this submission, that all have made significant scientific contributions to the work reported, and that all share responsibility and accountability for the results.

This CIF is submitted as a personal communication

This CIF is submitted as part of a journal submission <Insert Journal details here>

<Insert NAME here> ;

;

#= ______ _____ # # TITLE AND AUTHOR LIST _publ_section_title ;? ; _publ_section_title_footnote ;? ; # The loop structure below should contain the names and addresses of all # authors, in the required order of publication. Repeat as necessary. loop_ _publ_author_name _publ_author_footnote _publ_author_address ? ? ;? ; #-----# data_test_0m audit creation date 2015-04-23T14:40:59-00:00 _audit_creation_method 'WinGX routine CIF_UPDATE' #-----# # CHEMICAL INFORMATION # # _____ # _chemical_formula_sum 'C120 H96 Br8 N8 O16' _chemical_formula_weight 2545.32 ---# # UNIT CELL INFORMATION # #-----# _symmetry_cell_setting monoclinic _symmetry_space_group_name_H-M 'C 2/c' _symmetry_space_group_name_Hall '-C 2yc' _symmetry_Int_Tables_number 15 loop _symmetry_equiv_pos_as_xyz 'x, y, z' '-x, y, -z+1/2' 'x+1/2, y+1/2, z' '-x+1/2, y+1/2, -z+1/2' '-x, -y, -z' 'x, -y, z-1/2' '-x+1/2, -y+1/2, -z' 'x+1/2, -y+1/2, z-1/2' _cell_length_a 29.4765(9) _cell_length_b 6.9753(2) _cell_length_c 13.5910(4)

_cell_angle_alpha	90	
_cell_angle_beta	112.526(2)	
_cell_angle_gamma	90	
cell volume	2581.21(14)	
cell formula units Z	1	
cell measurement temperature	re 120(2)	
<u>-</u> FF		
#		#
# CRYSTAL INFOR	RMATION	"#
#		#
avotl crystal siza may	0.152	
_expti_erystal_size_max	0.102	
_expti_crystal_size_min	0.102	
_expti_crystal_size_iiiii	1.627	
_expti_crystal_density_diffin	1280	
_expti_crystal_F_000	1280	
#		#
# ABSORPTION CO	ORRECTION	
#		#
_exptl_absorpt_coefficient_mu	3.181	
_shelx_estimated_absorpt_T_m	nin 0.643	
_shelx_estimated_absorpt_T_m	nax 0.82	
_		
#		#
# DATA COLLECT	TION	#
#		#
diffrn ambient temperature	120(2)	
diffrn radiation wavelength	0.71073	
diffrn radiation type	MoK\2	
diffren rofles av P oquivalant	$t_{\alpha} = 0.0283$	
	0.0127	
_ullill_lellis_av_ullell/lell	52500	
	32388	
	-43	
_diffrn_refins_limit_n_max	43	
_diffrn_reflns_limit_k_min	-10	
_diffrn_reflns_limit_k_max	10	
_diffrn_reflns_limit_l_min	-19	
_diffrn_reflns_limit_l_max	20	
_diffrn_reflns_theta_min	1.496	
_diffrn_reflns_theta_max	31.6	
_diffrn_reflns_theta_full	25.242	
_diffrn_measured_fraction_thet	ta_full	
1		
diffrn measured fraction thet	ta max	
0.996		
diffrn reflns Laue measured	fraction full	
diffrn reflns I aue measured	fraction max	
	_machon_max	
diffra roflas point group mo	assured fraction full	
	asured_fraction_fun	
1.00	and the formation	
_aitfrn_refins_point_group_me	easured_fraction_max	
0.996		
_reflns_Friedel_coverage	0	
_reflns_number_total	4324	
	7527	
_reflns_number_gt	3786	

#

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

_computing_structure_refinement 'SHELXL-2014/6 (Sheldrick, 2014)'

#		#
#	STRUCTURE SOLUTION	#
#		#

_atom_sites_solution_hydrogens mixed

#		#
#	REFINEMENT INFORMATION	#
#		#

refine ls structure factor coef	Fsad			
refine ls matrix type	full			
refine ls weighting scheme	calc			
refine ls weighting details				
$w=1/[\sqrt{6^2}] + (0.0)$)347P)^2^+	2.0129P] wher	e P=(Fo^2/	^+2Fc^2^)/3'
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed			
_refine_ls_extinction_method	none			
_refine_ls_number_reflns	4324			
_refine_ls_number_parameters	181			
_refine_ls_number_restraints	0			
_refine_ls_R_factor_all	0.0299			
_refine_ls_R_factor_gt	0.0233			
_refine_ls_wR_factor_ref	0.0642			
_refine_ls_wR_factor_gt	0.0613			
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.044			
_refine_ls_restrained_S_all	1.044			
_refine_ls_shift/su_max	0.001			
_refine_ls_shift/su_mean	0			
_refine_diff_density_max	0.501			
_refine_diff_density_min	-0.269			
_refine_diff_density_rms	0.065			
#			#	
# CONSTRAINTS AN	ND RESTR	AINTS		#
#			#	

#

#-----# ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS # #-----#

loop

_atom_type_symbol _atom_type_description _atom_type_scat_dispersion_real _atom_type_scat_dispersion_imag _atom_type_scat_source C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

Br Br -0.2901 2.4595 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

loop_ _atom_site_label _atom_site_type_symbol _atom_site_fract_x _atom_site_fract_y _atom_site_fract_z atom site U iso or equiv atom site adp type atom site occupancy _atom_site_site_symmetry_order atom site calc flag _atom_site_refinement_flags_posn _atom_site_refinement_flags_adp atom site refinement flags occupancy atom site disorder assembly atom_site_disorder_group Br1 Br 0.23042(2) 0.82603(2) 0.33807(2) 0.02669(5) Uani 1 1 d C1 C 0.06435(4) 0.67737(17) 0.17427(9) 0.0165(2) Uani 1 1 d C2 C 0.11625(4) -0.07880(16) -0.00143(9) 0.01431(19) Uani 1 1 d C6 C 0.09409(4) -0.24441(17) -0.06237(9) 0.0164(2) Uani 1 1 d C7 C 0.08637(4) 0.07905(16) 0.01007(10) 0.0164(2) Uani 1 1 d C9 C 0.08193(4) 0.37526(17) 0.10195(10) 0.0173(2) Uani 1 1 d H9 H 0.0474 0.3558 0.072 0.021 Uiso 1 1 calc R U . . . C10 C 0.09922(4) 0.54758(16) 0.16590(9) 0.0149(2) Uani 1 1 d C13 C 0.16293(4) 0.76397(18) 0.27087(9) 0.0173(2) Uani 1 1 d C14 C 0.12856(5) 0.89397(18) 0.27715(9) 0.0188(2) Uani 1 1 d H14 H 0.1388 1.0121 0.3138 0.023 Uiso 1 1 calc R U ... C15 C 0.07913(5) 0.84905(18) 0.22921(10) 0.0189(2) Uani 1 1 d H15 H 0.0552 0.936 0.2339 0.023 Uiso 1 1 calc R U . . . C16 C 0.12499(5) -0.39123(18) -0.07243(10) 0.0195(2) Uani 1 1 d H16 H 0.1108 -0.5027 -0.1126 0.023 Uiso 1 1 calc R U . . . C17 C 0.10932(4) 0.24208(17) 0.08088(10) 0.0190(2) Uani 1 1 d H17 H 0.1441 0.2522 0.1119 0.023 Uiso 1 1 calc R U ... C18 C 0.14910(4) 0.59339(17) 0.21640(9) 0.0164(2) Uani 1 1 d H18 H 0.1734 0.5069 0.2131 0.02 Uiso 1 1 calc R U ... C5 C 0.17503(5) -0.37623(19) -0.02554(10) 0.0211(2) Uani 1 1 d H5 H 0.1949 -0.4766 -0.0344 0.025 Uiso 1 1 calc R U ... C3 C 0.16805(4) -0.07130(17) 0.04635(9) 0.0168(2) Uani 1 1 d H3 H 0.1832 0.0377 0.0878 0.02 Uiso 1 1 calc R U . . . C4 C 0.19723(5) -0.2159(2) 0.03498(10) 0.0209(2) Uani 1 1 d H4 H 0.232 -0.207 0.0678 0.025 Uiso 1 1 calc R U . . . O1 O 0.04100(3) 0.07842(14) -0.04002(9) 0.0262(2) Uani 1 1 d O2 O 0.01623(3) 0.62794(14) 0.12854(8) 0.02244(19) Uani 1 1 d H2 H -0.0006(8) 0.726(3) 0.1039(16) 0.034 Uiso 1 1 d . U . . . N8 N 0.04494(4) -0.26576(18) -0.11180(10) 0.0254(2) Uani 1 1 d H8A H 0.0335(7) -0.375(3) -0.1322(15) 0.03 Uiso 1 1 d . U . . . H8B H 0.0274(7) -0.184(3) -0.0982(15) 0.03 Uiso 1 1 d . U . . .

loop_

_atom_site_aniso_label _atom_site_aniso_U_11 _atom_site_aniso_U_22 _atom_site_aniso_U_33 _atom_site_aniso_U_23 _atom_site_aniso_U_13 _atom_site_aniso_U_12 Br1 0.01690(7) 0.03075(8) 0.02630(8) -0.00725(5) 0.00147(5) -0.00363(5) C1 0.0157(5) 0.0162(5) 0.0170(5) 0.0004(4) 0.0057(4) 0.0010(4) C2 0.0143(4) 0.0127(5) 0.0153(5) 0.0004(4) 0.0050(4) 0.0000(4) C6 0.0185(5) 0.0139(5) 0.0156(5) 0.0008(4) 0.0051(4) -0.0013(4) $\begin{array}{l} {\rm C7}\ 0.0150(5)\ 0.0120(5)\ 0.0216(5)\ 0.0003(4)\ 0.0062(4)\ -0.0007(4)\\ {\rm C9}\ 0.0162(5)\ 0.0153(5)\ 0.0197(5)\ -0.0007(4)\ 0.0061(4)\ -0.0006(4)\\ {\rm C10}\ 0.0165(5)\ 0.0136(5)\ 0.0142(5)\ 0.0007(4)\ 0.0056(4)\ 0.0009(4)\\ {\rm C13}\ 0.0158(5)\ 0.0197(5)\ 0.0136(5)\ -0.0002(4)\ 0.0026(4)\ -0.0014(4)\\ {\rm C14}\ 0.0218(5)\ 0.0174(5)\ 0.0160(5)\ -0.0032(4)\ 0.0058(4)\ -0.0010(4)\\ {\rm C15}\ 0.0197(5)\ 0.0174(5)\ 0.0196(5)\ -0.0022(4)\ 0.0077(4)\ 0.0027(4)\\ {\rm C16}\ 0.0262(6)\ 0.0154(5)\ 0.0170(5)\ -0.0022(4)\ 0.0086(4)\ 0.0002(4)\\ {\rm C17}\ 0.0155(5)\ 0.0143(5)\ 0.0251(6)\ -0.0026(4)\ 0.0055(4)\ 0.0002(4)\\ {\rm C18}\ 0.0165(5)\ 0.0166(5)\ 0.0153(5)\ 0.0008(4)\ 0.0055(4)\ 0.0021(4)\\ {\rm C5}\ 0.0246(6)\ 0.0211(6)\ 0.0199(5)\ -0.0011(4)\ 0.0110(5)\ 0.0064(5)\\ {\rm C3}\ 0.0151(5)\ 0.0167(5)\ 0.0181(5)\ -0.0021(5)\ 0.0078(4)\ 0.0031(4)\\ {\rm O1}\ 0.0133(4)\ 0.0186(4)\ 0.0403(6)\ -0.0059(4)\ 0.0030(4)\ 0.0006(3)\\ {\rm O2}\ 0.0139(4)\ 0.0181(4)\ 0.0323(5)\ -0.0032(4)\ 0.0055(4)\ 0.0009(3)\\ {\rm N8}\ 0.0187(5)\ 0.0173(5)\ 0.0334(6)\ -0.0068(5)\ 0.0025(4)\ -0.0038(4)\\ \end{array}$

#	#	
π		
#	MOLECULAR GEOMETRY	#
<u>#</u>		

_geom_special_details

;

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

, loop_

_geom_bond_atom_site_label_1 _geom_bond_atom_site_label_2 _geom_bond_distance _geom_bond_site_symmetry_2 _geom_bond_publ_flag Br1 C13 1.8940(12) . ? C1 O2 1.3569(14).? C1 C15 1.3900(17).? C1 C10 1.4068(16).? C2 C3 1.4126(15) . ? C2 C6 1.4257(16).? C2 C7 1.4554(16) . ? C6 N8 1.3517(16).? C6 C16 1.4116(17) . ? C7 O1 1.2469(14).? C7 C17 1.4758(16).? C9 C17 1.3318(17).? C9 C10 1.4562(16) . ? C10 C18 1.4005(16).? C13 C18 1.3780(17) . ? C13 C14 1.3863(17).? C14 C15 1.3851(17).? C16 C5 1.3684(18) . ? C5 C4 1.3936(19) . ? C3 C4 1.3724(17).?

loop_

_geom_angle_atom_site_label_1 _geom_angle_atom_site_label_2

_geom_angle_atom_site_label_3 _geom_angle _geom_angle_site_symmetry_1 _geom_angle_site_symmetry_3 _geom_angle_publ_flag O2 C1 C15 121.50(11) . . ? O2 C1 C10 117.87(10) . . ? C15 C1 C10 120.62(11) . . ? C3 C2 C6 118.10(10) . . ? C3 C2 C7 120.97(10) . . ? C6 C2 C7 120.92(10) . . ? N8 C6 C16 118.72(11) . . ? N8 C6 C2 122.91(11) . . ? C16 C6 C2 118.37(11) . . ? O1 C7 C2 120.36(11) . . ? O1 C7 C17 119.11(11) . . ? C2 C7 C17 120.53(10) . . ? C17 C9 C10 126.99(11) . . ? C18 C10 C1 118.43(11) . . ? C18 C10 C9 122.85(10) . . ? C1 C10 C9 118.68(10) . . ? C18 C13 C14 121.68(11) . . ? C18 C13 Br1 119.75(9) . . ? C14 C13 Br1 118.56(9) . . ? C15 C14 C13 119.00(11) ...? C14 C15 C1 120.29(11) . . ? C5 C16 C6 121.32(11) . . ? C9 C17 C7 120.90(11) . . ? C13 C18 C10 119.95(11) . . ? C16 C5 C4 120.98(12) . . ? C4 C3 C2 122.31(11) . . ? C3 C4 C5 118.92(12) . . ?

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

END of CIF

Anexo IV - CIF Azina C₂₀H₂₄N₂

#\#CIF_1.1

CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE # Created on 2015-08-26 at 07:43:28 # Using CIFtbx version 3.0.4 1 Sep 2006 # Dictionary name : cif_core.dic # Dictionary vers : 2.4.3 # Request file : c:\wingx\files\archive.reqdat # CIF files read : azina 1 import data_global #-----# _audit_creation_date 2015-08-26 'WinGX routine CIF_UPDATE' _audit_creation_method _audit_conform_dict_name cif_core.dic _audit_conform_dict_version 2.4 _audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic _audit_update_record #______ # **# SUBMISSION DETAILS** # Name and address of author for correspondence _publ_contact_author_name 'Almeida, Leonardo' _publ_contact_author_address ; _publ_contact_author_email 'leonardochem@hotmail.com' _publ_contact_author_fax _publ_contact_author_phone '(62) 93462239' _publ_contact_letter Submission dated :2015-08-26 Please consider this CIF for submission to the Cambridge Crystallographic Data Centre. I certify that all authors have seen and approved of this submission, that all have made significant scientific contributions to the work reported, and that all share responsibility and accountability for the results.

This CIF is submitted as a personal communication

This CIF is submitted as part of a journal submission <Insert Journal details here>

<Insert NAME here>;

#-_____ # # TITLE AND AUTHOR LIST _publ_section_title ;? ; _publ_section_title_footnote ;? ; # The loop structure below should contain the names and addresses of all # authors, in the required order of publication. Repeat as necessary. loop_ _publ_author_name _publ_author_footnote _publ_author_address ? ? ;? ; #-----# data_azina_1 audit creation date 2015-08-26T07:43:28-00:00 _audit_creation_method 'WinGX routine CIF_UPDATE' #-----# # CHEMICAL INFORMATION # #. # ? _chemical_name_common _chemical_formula_sum 'C13.33 H16 N1.33' _chemical_formula_weight 194.94 #--_____ --# # UNIT CELL INFORMATION # #-----# _symmetry_cell_setting monoclinic _symmetry_space_group_name_H-M 'P 21/c' symmetry space group name Hall '-P 2ybc' _symmetry_Int_Tables_number 14 loop _symmetry_equiv_pos_as_xyz 'x, y, z' '-x, y+1/2, -z+1/2' '-x, -y, -z' 'x, -y-1/2, z-1/2' _cell_length_a 12.064(2) _cell_length_b 9.2236(18) _cell_length_c 8.2730(15) _cell_angle_alpha 90 _cell_angle_beta 94.208(12)

90

_cell_angle_gamma

_cell_volume 918.1(3) _cell_formula_units_Z 3 _cell_measurement_temperature 293(2) _cell_measurement_reflns_used 2930 #-----# # **CRYSTAL INFORMATION** # #-.-----# _exptl_crystal_density_diffrn 1.058 _exptl_crystal_F_000 316 loop_ _exptl_crystal_face_index_h _exptl_crystal_face_index_k _exptl_crystal_face_index_l _exptl_crystal_face_perp_dist 0010.128 0 0 -1 0.127 1000.247 -1000.2250100.17 0 -1 0 0.146 -1 4 0 0.226 #-----# ABSORPTION CORRECTION # # _____ _exptl_absorpt_coefficient_mu 0.062 _exptl_absorpt_correction_type none -# # # DATA COLLECTION #-----# _diffrn_ambient_temperature 293(2) diffrn radiation wavelength 0.71073 _diffrn_radiation_type MoK\a _diffrn_radiation_monochromator 'horizonally mounted graphite crystal' _diffrn_detector_area_resol_mean 9 _diffrn_orient_matrix_type 'by Bruker AXS Collect from scalepack cell' _diffrn_orient_matrix_ub_11 0.0923117 _diffrn_orient_matrix_ub_12 0.0702482 diffrn orient matrix ub 13 0.003892 diffrn orient matrix ub 21 -0.0779532 diffrn orient matrix ub 22 0.0817651 diffrn orient matrix ub 23 -0.0149078_diffrn_orient_matrix_ub_31 -0.0095778_diffrn_orient_matrix_ub_32 0.011577 _diffrn_orient_matrix_ub_33 0.0816733 _diffrn_measurement_device '95mm CCD camera on \k-goniostat' _diffrn_measurement_device_type **KappaCCD** _diffrn_measurement_method CCD _diffrn_reflns_av_unetI/netI 0.0928 _diffrn_reflns_number 1583 _diffrn_reflns_theta_min 3.313 _diffrn_reflns_theta_max 24.998 _diffrn_reflns_theta_full 25.242

_diffrn_measured_fraction_theta_full 0.96 _diffrn_measured_fraction_theta_max 0.983 _diffrn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.96 diffrn reflns Laue measured fraction max 0.983 _diffrn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.96 _diffrn_reflns_point_group_measured_fraction_max 0.983 _reflns_Friedel_coverage 0 reflns number total 1583 _reflns_number_gt 803 _reflns_threshold_expression I > 2 (I)# COMPUTER PROGRAMS USED # #-----# _computing_data_collection 'Collect (Bruker AXS BV, 1997-2004)' _computing_cell_refinement 'HKL Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)' _computing_data_reduction 'HKL Denzo and Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)' _computing_structure_refinement 'SHELXL-2014/6 (Sheldrick, 2014)' -----# # _____ # STRUCTURE SOLUTION # #-# _atom_sites_solution_hydrogens geom ## # **REFINEMENT INFORMATION** # #_____ .# _refine_ls_structure_factor_coef Fsqd _refine_ls_matrix_type full _refine_ls_weighting_scheme calc _refine_ls_weighting_details $w=1/[\sqrt{2^{(Fo^{2})}+(0.1000P)^{2}+0.6000P}]$ where P=(Fo^{2}+2Fc^{2})/3' _refine_ls_hydrogen_treatment constr _refine_ls_extinction_method none refine ls number reflns 1583 refine ls number parameters 101 refine ls number restraints 0 refine ls R factor all 0.1637 refine ls R factor gt 0.1088 _refine_ls_wR_factor_ref 0.2979 refine ls wR factor gt 0.265 _refine_ls_goodness_of_fit_ref 0.872 _refine_ls_restrained_S_all 0.872 _refine_ls_shift/su_max 0.005 _refine_ls_shift/su_mean 0.001 _refine_diff_density_max 0.226 _refine_diff_density_min -0.193 _refine_diff_density_rms 0.054

#	#	
#	CONSTRAINTS AND RESTRAINTS	#
#	#	

#-----# # ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS #------#

#

loop_

_atom_type_symbol _atom_type_description _atom_type_scat_dispersion_real _atom_type_scat_dispersion_imag _atom_type_scat_source C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4' H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4' N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

loop_

_atom_site_label _atom_site_type_symbol _atom_site_fract_x _atom_site_fract_y _atom_site_fract_z atom site U iso or equiv atom site adp type atom site occupancy atom site site symmetry order atom site calc flag _atom_site_refinement_flags_posn _atom_site_refinement_flags_adp _atom_site_refinement_flags_occupancy _atom_site_disorder_assembly atom site disorder group N1 N 0.5424(3) 0.5150(4) 0.0608(4) 0.1153(12) Uani 1 1 d C4 C 0.6818(4) 0.3784(5) 0.5902(5) 0.1193(14) Uani 1 1 d H4 H 0.6717 0.3185 0.6783 0.143 Uiso 1 1 calc R U . . . C5 C 0.7737(4) 0.4681(4) 0.5961(5) 0.1105(13) Uani 1 1 d C2 C 0.6148(4) 0.4590(4) 0.3292(4) 0.1035(12) Uani 1 1 d C6 C 0.7826(4) 0.5579(5) 0.4640(6) 0.1330(16) Uani 1 1 d H6 H 0.8422 0.6219 0.4633 0.16 Uiso 1 1 calc R U . . . C1 C 0.5347(3) 0.4494(4) 0.1894(5) 0.1135(13) Uani 1 1 d H1 H 0.4734 0.3895 0.1975 0.136 Uiso 1 1 calc R U . . . C3 C 0.6057(4) 0.3742(4) 0.4609(5) 0.1163(13) Uani 1 1 d H3 H 0.5456 0.3112 0.463 0.14 Uiso 1 1 calc R U . . . C7 C 0.7038(4) 0.5544(5) 0.3313(5) 0.1316(16) Uani 1 1 d H7 H 0.711 0.6164 0.244 0.158 Uiso 1 1 calc R U . . . C9 C 0.9251(5) 0.3254(8) 0.7471(7) 0.198(3) Uani 1 1 d H9A H 0.9513 0.3024 0.6433 0.296 Uiso 1 1 calc R U ... H9B H 0.9873 0.3336 0.8259 0.296 Uiso 1 1 calc R U . . . H9C H 0.8765 0.2498 0.779 0.296 Uiso 1 1 calc R U ... C8 C 0.8624(5) 0.4677(6) 0.7362(5) 0.1422(18) Uani 1 1 d H8 H 0.9166 0.5419 0.711 0.171 Uiso 1 1 calc R U ... C10 C 0.8194(5) 0.5109(8) 0.8902(6) 0.194(3) Uani 1 1 d H10A H 0.8804 0.5252 0.97 0.292 Uiso 1 1 calc R U . . . H10B H 0.7716 0.4362 0.9262 0.292 Uiso 1 1 calc R U . . . H10C H 0.7783 0.5996 0.8754 0.292 Uiso 1 1 calc R U . . .

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
N1 0.137(3) 0.114(2) 0.093(2) 0.0150(19) -0.0002(16) 0.017(2)
C4 0.150(4) 0.111(3) 0.094(3) 0.016(2) -0.004(2) -0.005(3)
C5 0.134(3) 0.097(3) 0.099(3) 0.002(2) -0.002(2) -0.002(2)
C2 0.120(3) 0.095(3) 0.095(3) -0.005(2) 0.001(2) 0.008(2)
C6 0.150(4) 0.124(3) 0.123(3) 0.014(3) -0.001(3) -0.032(3)
C1 0.125(3) 0.103(3) 0.112(3) -0.002(2) -0.001(2) 0.011(2)
C3 0.136(3) 0.103(3) 0.109(3) 0.010(2) -0.001(2) -0.010(2)
C7 0.176(4) 0.119(3) 0.099(3) 0.026(2) 0.003(3) 0.004(3)
C9 0.192(5) 0.217(6) 0.174(5) -0.033(5) -0.054(4) 0.079(5)
C8 0.173(4) 0.146(4) 0.103(3) 0.004(3) -0.023(3) -0.011(3)
C10 0.194(5) 0.250(7) 0.131(4) -0.061(4) -0.041(4) 0.035(5)

1	##	
1	T II	
4	# MOLECHIAD GEOMETRY	#
1	# MOLECULAR GEOMETRI	#
4	# #	
1	#	

_geom_special_details

;

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

, loop_

```
_geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
N1 C1 1.233(5) . ?
N1 N1 1.409(6) 3_665 ?
C4 C3 1.359(5).?
C4 C5 1.381(5).?
C4 H4 0.93 . ?
C5 C6 1.382(6) . ?
C5 C8 1.519(6).?
C2 C3 1.352(5).?
C2 C7 1.387(6).?
C2 C1 1.454(5).?
C6 C7 1.400(6) . ?
C6 H6 0.93 . ?
C1 H1 0.93 . ?
C3 H3 0.93 . ?
C7 H7 0.93 . ?
C9 C8 1.515(7).?
C9 H9A 0.96 . ?
C9 H9B 0.96 . ?
C9 H9C 0.96.?
C8 C10 1.465(7) . ?
C8 H8 0.98.?
```

C10 H10A 0.96 . ? C10 H10B 0.96 . ? C10 H10C 0.96 . ?

loop_

_geom_angle_atom_site_label_1 _geom_angle_atom_site_label 2 geom angle atom site label 3 _geom_angle _geom_angle_site_symmetry_1 _geom_angle_site_symmetry_3 _geom_angle_publ_flag C1 N1 N1 115.0(5) . 3_665 ? C3 C4 C5 122.7(4) . . ? C3 C4 H4 118.7 . . ? C5 C4 H4 118.7 . . ? C4 C5 C6 116.1(4) . . ? C4 C5 C8 123.0(4) . . ? C6 C5 C8 120.9(4) . . ? C3 C2 C7 117.7(4) . . ? C3 C2 C1 121.2(4) . . ? C7 C2 C1 121.1(4) . . ? C5 C6 C7 121.2(4) . . ? C5 C6 H6 119.4 . . ? C7 C6 H6 119.4 . . ? N1 C1 C2 124.7(4) . . ? N1 C1 H1 117.7 . . ? C2 C1 H1 117.7 . . ? C2 C3 C4 121.9(4) . . ? C2 C3 H3 119.1 . . ? C4 C3 H3 119.1 . . ? C2 C7 C6 120.4(4) . . ? C2 C7 H7 119.8 . . ? C6 C7 H7 119.8 . . ? C8 C9 H9A 109.5 . . ? C8 C9 H9B 109.5 . . ? H9A C9 H9B 109.5 . . ? C8 C9 H9C 109.5 . . ? H9A C9 H9C 109.5 . . ? H9B C9 H9C 109.5 . . ? C10 C8 C9 113.0(5) . . ? C10 C8 C5 112.9(5) . . ? C9 C8 C5 111.6(4) . . ? C10 C8 H8 106.2 . . ? C9 C8 H8 106.2 . . ? C5 C8 H8 106.2 . . ? C8 C10 H10A 109.5 . . ? C8 C10 H10B 109.5 . . ? H10A C10 H10B 109.5..? C8 C10 H10C 109.5 . . ? H10A C10 H10C 109.5 . . ? H10B C10 H10C 109.5 . . ?

loop_

_geom_torsion_atom_site_label_1 _geom_torsion_atom_site_label_2 _geom_torsion_atom_site_label_3 _geom_torsion_atom_site_label_4 _geom_torsion _geom_torsion_site_symmetry_1

_geom_torsion_site_symmetry_2 _geom_torsion_site_symmetry_3 _geom_torsion_site_symmetry_4 _geom_torsion_publ_flag $C3 C4 C5 C6 2.0(6) \dots ?$ C3 C4 C5 C8 -176.7(4) ? C4 C5 C6 C7 -1.4(7) . . . ? C8 C5 C6 C7 177.2(4) ? N1 N1 C1 C2 177.6(4) 3 665 ...? C3 C2 C1 N1 -174.2(4)? C7 C2 C1 N1 5.1(6)? C7 C2 C3 C4 -1.6(6) ? C1 C2 C3 C4 177.7(4) ? C5 C4 C3 C2 -0.5(7) ? C3 C2 C7 C6 2.0(6) . . . ? C1 C2 C7 C6 -177.3(4)? C5 C6 C7 C2 -0.5(7) ? C4 C5 C8 C10 -62.9(6)? C6 C5 C8 C10 118.5(6) ? C4 C5 C8 C9 65.7(6) ? C6 C5 C8 C9 -112.9(5) ?

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

END of CIF

Anexo V - CIF Azina C₁₇H₁₇N₃O₂

#\#CIF_1.1

CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE # Created on 2015-08-26 at 07:45:26 # Using CIFtbx version 3.0.4 1 Sep 2006 # Dictionary name : cif_core.dic # Dictionary vers : 2.4.3 # Request file : c:\wingx\files\archive.reqdat # CIF files read : shelx import data_global #------# _audit_creation_date 2015-08-26 'WinGX routine CIF_UPDATE' _audit_creation_method _audit_conform_dict_name cif_core.dic _audit_conform_dict_version 2.4 _audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic _audit_update_record #______ # **# SUBMISSION DETAILS** # Name and address of author for correspondence _publ_contact_author_name 'Almeida, Leonardo' _publ_contact_author_address ; 'leonardochem@hotmail.com' _publ_contact_author_email _publ_contact_author_fax _publ_contact_author_phone '(62) 93462239' _publ_contact_letter Submission dated :2015-08-26 Please consider this CIF for submission to the Cambridge Crystallographic Data Centre. I certify that all authors have seen and approved of this submission, that all have made significant scientific contributions to the work reported, and that all share responsibility and accountability for the results.

This CIF is submitted as a personal communication

This CIF is submitted as part of a journal submission <Insert Journal details here>

<Insert NAME here>;

#-_____ # # TITLE AND AUTHOR LIST _publ_section_title ;? ; _publ_section_title_footnote ;? ; # The loop structure below should contain the names and addresses of all # authors, in the required order of publication. Repeat as necessary. loop_ _publ_author_name _publ_author_footnote _publ_author_address ? ? ;? ; #-----# data_shelx audit creation date 2015-08-26T07:45:26-00:00 _audit_creation_method 'WinGX routine CIF_UPDATE' #_____ .# # CHEMICAL INFORMATION # # ? _chemical_name_common ? 'C17 H17 N3 O2' 'C17 H17 N3 O2' 295.33 _chemical_formula_moiety _chemical_formula_sum _chemical_formula_weight #-----# # UNIT CELL INFORMATION # #-----# _symmetry_cell_setting triclinic _symmetry_space_group_name_H-M 'P -1' '-P 1' _symmetry_space_group_name_Hall _symmetry_Int_Tables_number 2 loop _symmetry_equiv_pos_as_xyz 'x, y, z' '-x, -y, -z' 7.1953(2) _cell_length_a _cell_length_b 8.1592(3) _cell_length_c 13.5753(7) _cell_angle_alpha 94.9600(10) _cell_angle_beta 102.3800(10) _cell_angle_gamma 93.741(4)

772.65(5)

_cell_volume

_cell_formula_units_Z 2 _cell_measurement_temperature 293(2) _cell_measurement_reflns_used 3137 #-----# CRYSTAL INFORMATION # # #-----# exptl crystal density diffrn 1.269 _exptl_crystal_F_000 312 loop _exptl_crystal_face_index_h _exptl_crystal_face_index_k _exptl_crystal_face_index_1 _exptl_crystal_face_perp_dist 0010.147 00-10.158 1000.21 -1000.173 0 -1 0 0.23 0100.222 #-----# ABSORPTION CORRECTION # #_____ exptl absorpt coefficient mu 0.085 _exptl_absorpt_correction_type none _____ ___# # DATA COLLECTION # #--# _diffrn_ambient_temperature 293(2) _diffrn_radiation_wavelength 0.71073 _diffrn_radiation_type MoK\a diffrn radiation monochromator 'horizonally mounted graphite crystal' _diffrn_detector_area_resol_mean 9 _diffrn_orient_matrix_type 'by Bruker AXS Collect from scalepack cell' _diffrn_orient_matrix_ub_11 -0.0972648 _diffrn_orient_matrix_ub_12 -0.002919 _diffrn_orient_matrix_ub_13 -0.0650818 _diffrn_orient_matrix_ub_21 0.1041368 diffrn orient matrix ub 22 0.0004728 diffrn orient matrix ub 23 -0.0383645 diffrn orient matrix ub 31 -0.0096008 diffrn orient matrix ub 32 -0.1234448diffrn orient matrix ub 33 -0.0064241 _diffrn_measurement_device '95mm CCD camera on \k-goniostat' diffrn measurement device type KappaCCD _diffrn_measurement_method CCD _diffrn_reflns_av_unetI/netI 0.0337 _diffrn_reflns_number 2712 _diffrn_reflns_theta_min 2.977 _diffrn_reflns_theta_max 24.996 _diffrn_reflns_theta_full 25.242 _diffrn_measured_fraction_theta_full 0.968

_diffrn_measured_fraction_theta_max 0.995 _diffrn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.968 _diffrn_reflns_Laue_measured_fraction_max 0.995 _diffrn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.968 diffrn reflns point group measured fraction max 0.995 reflns Friedel coverage 0 _reflns_number_total 2712 _reflns_number_gt 1919 _reflns_threshold_expression I > 2 (I)# COMPUTER PROGRAMS USED # #. _computing_data_collection 'Collect (Bruker AXS BV, 1997-2004)' _computing_cell_refinement 'HKL Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)' _computing_data_reduction 'HKL Denzo and Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)' 'SHELXL-2014/6 (Sheldrick, 2014)' _computing_structure_refinement computing molecular graphics 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)' _computing_publication_material 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)' -----# # STRUCTURE SOLUTION # #-# _atom_sites_solution_hydrogens mixed # **REFINEMENT INFORMATION** # #--_____ _refine_ls_structure_factor_coef Fsqd _refine_ls_matrix_type full _refine_ls_weighting_scheme calc _refine_ls_weighting_details $w=1/[\sqrt{2^{(Fo^{2})}+(0.1033P)^{2}}]$ where P=(Fo^{2}+2Fc^{2})/3' _refine_ls_hydrogen_treatment mixed _refine_ls_extinction_method SHELXL refine ls extinction expression $Fc^*=kFc[1+0.001xFc^2^{1/3}/sin(2q)]^{-1/4}$ refine ls extinction coef 0.03(2)refine ls number reflns 2712 refine ls number parameters 227 _refine_ls_number_restraints 0 _refine_ls_R_factor_all 0.0723 _refine_ls_R_factor_gt 0.0535 _refine_ls_wR_factor_ref 0.1528 _refine_ls_wR_factor_gt 0.1407 _refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.048 _refine_ls_restrained_S_all 1.048 _refine_ls_shift/su_max 0 refine ls shift/su mean 0 _refine_diff_density_max 0.261

_refine_diff_density_min -0.198_refine_diff_density_rms 0.039

#_____# #

CONSTRAINTS AND RESTRAINTS

#------#

#

#

#-----# # ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS #_ -----#

loop_

_atom_type_symbol _atom_type_description _atom_type_scat_dispersion_real _atom_type_scat_dispersion_imag atom type scat source C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4' H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4' N N 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4' O O 0.0106 0.006 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

loop_

_atom_site_label atom site type symbol atom site fract x atom site fract y atom site fract z atom_site_U_iso_or_equiv _atom_site_adp_type atom site occupancy _atom_site_site_symmetry_order _atom_site_calc_flag atom site refinement flags posn _atom_site_refinement_flags_adp _atom_site_refinement_flags_occupancy atom site disorder assembly atom site disorder group O001 O 0.17353(18) 0.00511(14) 0.85534(9) 0.0865(4) Uani 1 1 d N1 N 0.28744(16) 0.69872(14) 0.43217(9) 0.0596(4) Uani 1 1 d O1 O 0.13861(18) -0.15306(13) 0.71721(9) 0.0856(4) Uani 1 1 d N3 N 0.16362(16) -0.01663(15) 0.76426(9) 0.0620(4) Uani 1 1 d N2 N 0.26150(16) 0.54060(14) 0.46418(9) 0.0592(4) Uani 1 1 d C2 C 0.22040(17) 0.40098(16) 0.60691(10) 0.0507(4) Uani 1 1 d C5 C 0.18207(17) 0.12835(16) 0.70930(10) 0.0508(4) Uani 1 1 d C7 C 0.2171(2) 0.41918(17) 0.70913(11) 0.0592(4) Uani 1 1 d H008 H 0.2273 0.5245 0.7431 0.071 Uiso 1 1 calc R U . . . C4 C 0.18169(19) 0.10550(17) 0.60726(10) 0.0562(4) Uani 1 1 d H009 H 0.169 -0.0001 0.5735 0.067 Uiso 1 1 calc R U . . . C1 C 0.24593(18) 0.54869(17) 0.55575(11) 0.0559(4) Uani 1 1 d C9 C 0.30593(18) 0.84194(17) 0.28811(10) 0.0514(4) Uani 1 1 d C3 C 0.20052(19) 0.24299(17) 0.55661(11) 0.0568(4) Uani 1 1 d H00C H 0.1999 0.2297 0.4878 0.068 Uiso 1 1 calc R U . . . C13 C 0.3534(2) 1.13733(17) 0.29192(11) 0.0594(4) Uani 1 1 d H00D H 0.3765 1.2405 0.3293 0.071 Uiso 1 1 calc R U . . . C8 C 0.28522(19) 0.69332(17) 0.33856(11) 0.0561(4) Uani 1 1 d H00E H 0.2698 0.591 0.3006 0.067 Uiso 1 1 calc R U . . . C12 C 0.3318(2) 1.12756(17) 0.18767(11) 0.0564(4) Uani 1 1 d C6 C 0.1990(2) 0.28284(18) 0.76108(11) 0.0604(4) Uani 1 1 d

H00G H 0.1983 0.2954 0.8297 0.072 Uiso 1 1 calc R U . . . C14 C 0.34161(19) 0.99819(17) 0.34159(10) 0.0579(4) Uani 1 1 d H00H H 0.3577 1.0088 0.4117 0.069 Uiso 1 1 calc R U . . . C10 C 0.2869(2) 0.83099(17) 0.18383(11) 0.0644(4) Uani 1 1 d H00I H 0.2655 0.7278 0.1465 0.077 Uiso 1 1 calc R U ... C11 C 0.2992(2) 0.97153(18) 0.13454(11) 0.0671(4) Uani 1 1 d H00J H 0.2853 0.9612 0.0645 0.081 Uiso 1 1 calc R U . . . C15 C 0.3402(2) 1.28236(18) 0.13440(12) 0.0675(5) Uani 1 1 d H8 H 0.387 1.3749 0.1868 0.081 Uiso 1 1 calc R U . . . C16 C 0.4783(3) 1.2768(3) 0.06422(17) 0.0844(6) Uani 1 1 d C17 C 0.1416(3) 1.3156(3) 0.0788(2) 0.0990(7) Uani 1 1 d H1A H 0.253(3) 0.657(3) 0.5932(16) 0.119 Uiso 1 1 d . U . . . H16A H 0.487(2) 1.379(2) 0.0331(14) 0.097(5) Uiso 1 1 d H17A H 0.151(3) 1.415(2) 0.0433(14) 0.102(6) Uiso 1 1 d H17B H 0.065(3) 1.337(2) 0.1343(15) 0.099(6) Uiso 1 1 d H16B H 0.438(3) 1.202(3) 0.0094(16) 0.111(7) Uiso 1 1 d H16C H 0.612(3) 1.251(3) 0.1058(16) 0.119(7) Uiso 1 1 d H17C H 0.086(3) 1.217(3) 0.0282(15) 0.109(7) Uiso 1 1 d

loop _atom_site_aniso_label _atom_site_aniso_U_11 _atom_site_aniso_U_22 _atom_site_aniso_U_33 _atom_site_aniso_U_23 atom site aniso U 13 atom site aniso U 12 O001 0.1203(10) 0.0792(8) 0.0640(8) 0.0226(6) 0.0221(6) 0.0121(7) N1 0.0654(7) 0.0516(7) 0.0645(8) 0.0139(6) 0.0173(6) 0.0052(5) O1 0.1190(10) 0.0524(7) 0.0916(9) 0.0120(6) 0.0347(7) 0.0106(6) N3 0.0651(7) 0.0593(8) 0.0644(9) 0.0154(7) 0.0153(6) 0.0118(6) N2 0.0661(7) 0.0495(7) 0.0642(8) 0.0125(6) 0.0165(6) 0.0068(5) C2 0.0465(7) 0.0499(8) 0.0549(8) 0.0064(6) 0.0084(6) 0.0054(6) C5 0.0479(7) 0.0492(8) 0.0558(8) 0.0107(6) 0.0100(6) 0.0067(5) C7 0.0703(9) 0.0479(8) 0.0562(9) -0.0002(6) 0.0098(7) 0.0032(6) C4 0.0617(8) 0.0485(8) 0.0570(9) 0.0016(6) 0.0108(6) 0.0060(6) C1 0.0572(8) 0.0503(9) 0.0599(9) 0.0073(7) 0.0118(6) 0.0048(6) C9 0.0499(7) 0.0509(8) 0.0561(9) 0.0077(6) 0.0157(6) 0.0083(6) C3 0.0653(8) 0.0560(9) 0.0501(8) 0.0053(6) 0.0139(6) 0.0082(6) C13 0.0701(9) 0.0488(9) 0.0588(9) -0.0005(7) 0.0164(7) 0.0032(6) C8 0.0591(8) 0.0501(8) 0.0627(10) 0.0080(7) 0.0188(6) 0.0100(6) C12 0.0628(8) 0.0499(8) 0.0588(9) 0.0074(6) 0.0172(6) 0.0062(6) C6 0.0698(9) 0.0634(9) 0.0471(8) 0.0049(7) 0.0110(6) 0.0066(7) C14 0.0656(8) 0.0592(9) 0.0503(8) 0.0052(7) 0.0152(6) 0.0086(6) C10 0.0858(10) 0.0481(9) 0.0602(10) 0.0000(7) 0.0207(7) 0.0046(7) C11 0.0935(11) 0.0584(10) 0.0512(9) 0.0056(7) 0.0206(7) 0.0039(8) C15 0.0874(11) 0.0501(9) 0.0645(10) 0.0084(7) 0.0145(8) 0.0055(7) C16 0.1112(16) 0.0680(12) 0.0819(13) 0.0278(11) 0.0330(11) 0.0019(11) C17 0.1031(14) 0.0745(14) 0.1208(18) 0.0337(13) 0.0147(14) 0.0216(11)

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

_geom_special_details

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles

and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

loop_

_geom_bond_atom_site_label_1 _geom_bond_atom_site_label 2 geom bond distance _geom_bond_site_symmetry_2 _geom_bond_publ_flag O001 N3 1.2198(15) . ? N1 N2 1.4101(16) . ? N1 C8 1.2643(18) . ? O1 N3 1.2170(15) . ? N3 C5 1.4657(17).? N2 C1 1.2683(17) . ? C2 C7 1.3881(19).? C2 C1 1.4626(18) . ? C2 C3 1.389(2).? C5 C4 1.3810(19) . ? C5 C6 1.374(2) . ? C7 H008 0.93 . ? C7 C6 1.381(2).? C4 H009 0.93 . ? C4 C3 1.3795(19).? C1 H1A 0.97(2).? C9 C8 1.4579(18) . ? C9 C14 1.3913(19) . ? C9 C10 1.3871(18) . ? C3 H00C 0.93.? C13 H00D 0.93.? C13 C12 1.3848(19).? C13 C14 1.3766(19).? C8 H00E 0.93 . ? C12 C11 1.388(2) . ? C12 C15 1.513(2) . ? C6 H00G 0.93 . ? C14 H00H 0.93 . ? C10 H00I 0.93.? C10 C11 1.384(2) . ? C11 H00J 0.93 . ? C15 H8 0.98 . ? C15 C16 1.517(2) . ? C15 C17 1.519(3) . ? C16 H16A 0.971(19).? C16 H16B 0.90(2).? C16 H16C 1.05(2).? C17 H17A 0.985(19).? C17 H17B 1.04(2).? C17 H17C 1.01(2).?

loop_

_geom_angle_atom_site_label_1 _geom_angle_atom_site_label_2 _geom_angle_atom_site_label_3 _geom_angle_site_symmetry_1 _geom_angle_site_symmetry_3 _geom_angle_publ_flag C8 N1 N2 112.55(12) . . ? O001 N3 C5 118.35(12) ...? O1 N3 O001 122.91(12) . . ? O1 N3 C5 118.74(12) . . ? C1 N2 N1 111.78(12) . . ? C7 C2 C1 118.95(12) . . ? C7 C2 C3 118.95(12) . . ? C3 C2 C1 122.09(13) . . ? C4 C5 N3 119.05(12) . . ? C6 C5 N3 118.84(13) . . ? C6 C5 C4 122.10(13) . . ? C2 C7 H008 119.6 . . ? C6 C7 C2 120.83(13) . . ? C6 C7 H008 119.6 . . ? C5 C4 H009 120.8 . . ? C3 C4 C5 118.46(13) . . ? C3 C4 H009 120.8 . . ? N2 C1 C2 122.17(13) . . ? N2 C1 H1A 118.6(13) . . ? C2 C1 H1A 119.2(13) . . ? C14 C9 C8 121.77(13) . . ? C10 C9 C8 120.32(12) . . ? C10 C9 C14 117.90(12) . . ? C2 C3 H00C 119.5 . . ? C4 C3 C2 120.95(13) . . ? C4 C3 H00C 119.5 . . ? C12 C13 H00D 119.2 . . ? C14 C13 H00D 119.2..? C14 C13 C12 121.64(12) . . ? N1 C8 C9 122.31(13) . . ? N1 C8 H00E 118.8..? C9 C8 H00E 118.8 . . ? C13 C12 C11 117.54(13) ...? C13 C12 C15 120.72(12) . . ? C11 C12 C15 121.73(13) . . ? C5 C6 C7 118.68(13) . . ? C5 C6 H00G 120.7 . . ? C7 C6 H00G 120.7 . . ? C9 C14 H00H 119.6 . . ? C13 C14 C9 120.79(13) . . ? C13 C14 H00H 119.6 . . ? C9 C10 H00I 119.5 . . ? C11 C10 C9 120.90(13) . . ? C11 C10 H00I 119.5 . . ? C12 C11 H00J 119.4 . . ? C10 C11 C12 121.21(13) . . ? C10 C11 H00J 119.4 . . ? C12 C15 H8 107.3 . . ? C12 C15 C16 112.48(13) . . ? C12 C15 C17 110.51(14) . . ? C16 C15 H8 107.3 . . ? C16 C15 C17 111.58(17) . . ? C17 C15 H8 107.3 . . ? C15 C16 H16A 111.8(11) . . ? C15 C16 H16B 113.0(13) . . ? C15 C16 H16C 108.5(11) . . ? H16A C16 H16B 101.7(17)..? H16A C16 H16C 111.3(16) . . ? H16B C16 H16C 110.5(17) ...? C15 C17 H17A 109.1(11) . . ? C15 C17 H17B 105.8(11) ...?

C15 C17 H17C 108.6(11) . . ? H17A C17 H17B 109.7(15) . . ? H17A C17 H17C 110.0(15) . . ? H17B C17 H17C 113.3(16) . . ?

loop_

_geom_torsion_atom_site label 1 geom torsion atom site label 2 geom torsion atom site label 3 _geom_torsion_atom_site_label_4 _geom_torsion _geom_torsion_site_symmetry_1 _geom_torsion_site_symmetry_2 _geom_torsion_site_symmetry_3 _geom_torsion_site_symmetry_4 _geom_torsion_publ_flag O001 N3 C5 C4 176.47(12)? O001 N3 C5 C6 -3.59(19)? N1 N2 C1 C2 -179.19(10)? O1 N3 C5 C4 -3.73(19)? O1 N3 C5 C6 176.21(12)? N3 C5 C4 C3 -179.55(10)? N3 C5 C6 C7 179.75(11)? N2 N1 C8 C9 178.89(10)? $C2 C7 C6 C5 - 0.7(2) \dots ?$ $C5 C4 C3 C2 0.3(2) \dots ?$ C7 C2 C1 N2 175.76(12)? C7 C2 C3 C4 -1.3(2) . . . ? $C4 C5 C6 C7 - 0.3(2) \dots ?$ C1 C2 C7 C6 -178.07(11) . . . ? C1 C2 C3 C4 178.26(11)? C9 C10 C11 C12 0.3(2)? C3 C2 C7 C6 1.5(2)? C3 C2 C1 N2 -3.8(2)? C13 C12 C11 C10 0.6(2)? C13 C12 C15 C16 128.94(16)? C13 C12 C15 C17 -105.62(18)? C8 N1 N2 C1 -173.76(11)? C8 C9 C14 C13 -177.51(11) . . . ? C8 C9 C10 C11 177.60(12)? C12 C13 C14 C9 -0.5(2) ? C6 C5 C4 C3 0.5(2) . . . ? C14 C9 C8 N1 4.2(2)? C14 C9 C10 C11 -1.3(2)? C14 C13 C12 C11 -0.5(2) . . . ? C14 C13 C12 C15 178.39(12)? C10 C9 C8 N1 -174.65(12)? C10 C9 C14 C13 1.4(2)? C11 C12 C15 C16 -52.2(2) . . . ? C11 C12 C15 C17 73.3(2)? C15 C12 C11 C10 -178.30(13)?

loop_

_geom_hbond_atom_site_label_D _geom_hbond_atom_site_label_H _geom_hbond_atom_site_label_A _geom_hbond_distance_DH _geom_hbond_distance_HA _geom_hbond_distance_DA _geom_hbond_angle_DHA _geom_hbond_site_symmetry_A C1 H1A O1 0.97(2) 2.50(2) 3.3721(19) 149.8(17) 1_565 C1 H1A O1 0.97(2) 2.50(2) 3.3721(19) 149.8(17) 1_565

The following lines are used to test the character set of files sent by# network email or other means. They are not part of the CIF data set# abcdefghijklmnopqrstuvwxyzABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ0123456789

!@#\$%^&*()_+{}:"~<>?|\-=[];",./

END of CIF

Anexo VI - Input files cálculos

%chk=azina_1.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt=Readfreeze freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_1

01			
N	6.50660000	4.75020000	0.50160000
С	7.86700000	3.49020000	4.86960000
Н	7.69160000	2.93770000	5.59640000
С	8.97210000	4.31760000	4.91820000
С	7.21710000	4.23360000	2.71610000
С	9.15960000	5.14580000	3.82830000
Н	9.87910000	5.73620000	3.82250000
С	6.33560000	4.14510000	1.56270000
Н	5.59120000	3.59260000	1.62950000
С	7.02740000	3.45150000	3.80270000
Н	6.30110000	2.87040000	3.82010000
С	8.28950000	5.11360000	2.73350000
Н	8.42940000	5.68540000	2.01320000
С	10.70690000	3.00140000	6.16410000
Н	11.08600000	2.78920000	5.30770000
Н	11.40940000	3.07700000	6.81430000
Н	10.10120000	2.30410000	6.42730000
С	9.95710000	4.31390000	6.07420000
Н	10.62620000	4.99830000	5.86620000
С	9.34480000	4.71230000	7.34480000
Н	10.03230000	4.84420000	8.00320000
Н	8.74630000	4.02330000	7.64180000
Н	8.85800000	5.53050000	7.22270000
Ν	5.55740000	4.47340000	-0.50160000
С	4.19700000	5.73340000	-4.86960000
Н	4.37240000	6.28590000	-5.59640000
С	3.09190000	4.90600000	-4.91820000
С	4.84690000	4.99000000	-2.71610000
С	2.90440000	4.07780000	-3.82830000
Н	2.18490000	3.48740000	-3.82250000
С	5.72840000	5.07850000	-1.56270000
Н	6.47280000	5.63100000	-1.62950000
С	5.03660000	5.77210000	-3.80270000
Н	5.76290000	6.35320000	-3.82010000
С	3.77450000	4.11000000	-2.73350000
Н	3.63460000	3.53820000	-2.01320000
С	1.35710000	6.22220000	-6.16410000
Н	0.97800000	6.43440000	-5.30770000
Н	0.65460000	6.14660000	-6.81430000
Н	1.96280000	6.91950000	-6.42730000
C	2.10690000	4.90970000	-6.07420000
Н	1.43780000	4.22530000	-5.86620000
С	2.71920000	4.51130000	-7.34480000
Н	2.03170000	4.37940000	-8.00320000
Н	3.31770000	5.20030000	-7.64180000
Н	3.20600000	3.69310000	-7.22270000

1 8 2.0 24 1.0 2 3 1.0 4 1.5 10 1.5

atoms=H notatoms=C,N \$nbo bndidx \$end
%chk=azina_1_sem_Readfreeze.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_1_sem_Readfreeze

01			
Ν	6.50660000	4.75020000	0.50160000
С	7.86700000	3.49020000	4.86960000
Н	7.69160000	2.93770000	5.59640000
С	8.97210000	4.31760000	4.91820000
Ċ	7.21710000	4.23360000	2.71610000
Č	9 15960000	5 14580000	3 82830000
н	9 87910000	5 73620000	3 82250000
C	6 33560000	4 14510000	1 56270000
ч	5 59120000	3 50260000	1.62950000
II C	7.02740000	3.39200000	2 80270000
U U	6 20110000	2 87040000	3.80270000
п	0.30110000	2.87040000	3.82010000
C	8.28950000	5.11360000	2.73350000
H	8.42940000	5.68540000	2.01320000
C	10.70690000	3.00140000	6.16410000
Н	11.08600000	2.78920000	5.30770000
Н	11.40940000	3.07700000	6.81430000
Н	10.10120000	2.30410000	6.42730000
С	9.95710000	4.31390000	6.07420000
Н	10.62620000	4.99830000	5.86620000
С	9.34480000	4.71230000	7.34480000
Н	10.03230000	4.84420000	8.00320000
Н	8.74630000	4.02330000	7.64180000
Н	8.85800000	5.53050000	7.22270000
Ν	5.55740000	4.47340000	-0.50160000
С	4.19700000	5.73340000	-4.86960000
H	4.37240000	6.28590000	-5.59640000
C	3 09190000	4 90600000	-4 91820000
Č	4 84690000	4 99000000	-2 71610000
C	2 90440000	4 07780000	-3 82830000
н	2.20440000	3 / 87/0000	-3 82250000
II C	5 72840000	5.07850000	1 56270000
С u	5.72840000	5.63100000	1 62050000
II C	0.47280000 5 02660000	5.05100000	-1.02930000
C II	5.05000000	5.77210000	-3.80270000
H	5.76290000	0.35320000	-3.82010000
C	3.77450000	4.11000000	-2.73350000
H	3.63460000	3.53820000	-2.01320000
C	1.35710000	6.22220000	-6.16410000
Н	0.97800000	6.43440000	-5.30770000
Н	0.65460000	6.14660000	-6.81430000
Н	1.96280000	6.91950000	-6.42730000
С	2.10690000	4.90970000	-6.07420000
Н	1.43780000	4.22530000	-5.86620000
С	2.71920000	4.51130000	-7.34480000
Н	2.03170000	4.37940000	-8.00320000
Н	3.31770000	5.20030000	-7.64180000
Н	3.20600000	3.69310000	-7.22270000

 $\begin{array}{c}1 & 8 & 2.0 & 24 & 1.0 \\2 & 3 & 1.0 & 4 & 2.0 & 10 & 2.0 \\3 & 4 & 6 & 2.0 & 18 & 1.0 \\5 & 8 & 1.0 & 10 & 2.0 & 12 & 1.5\end{array}$

\$nbo bndidx \$end

%chk=azina_2.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt=Readfreeze freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_2

01			
0	-1.24260000	-1.12690000	11.28300000
Ν	0.43760000	5.09970000	5.70090000
0	-1.00760000	-2.22780000	9.45950000
Ν	-1.03820000	-1.18000000	10.07930000
Ν	0.24180000	3.76600000	6.12140000
С	-0.39340000	2.43390000	8.00480000
С	-0.82240000	0.07760000	9.35330000
С	-0.72430000	2.44450000	9.35350000
Н	-0.80640000	3.25560000	9.80110000
С	-0.51670000	0.02990000	8.00890000
Н	-0.45440000	-0.78410000	7.56330000
С	-0.13940000	3.70390000	7.32850000
Н	-0.26460000	4.50420000	7.80600000
С	0.91350000	6.46110000	3.79820000
С	-0.30580000	1.21760000	7.34190000
Н	-0.10190000	1.20390000	6.43460000
С	1.08880000	8.86090000	3.84960000
Н	1.09240000	9.64960000	4.34230000
С	0.69710000	5.18240000	4.46380000
Н	0.75160000	4.40060000	3.96310000
С	1.24170000	8.92260000	2.47420000
С	-0.93290000	1.26160000	10.03730000
Н	-1.14400000	1.26810000	10.94300000
С	0.93170000	7.66130000	4.50440000
Н	0.83660000	7.65170000	5.42940000
С	1.08590000	6.51630000	2.42450000
Н	1.09520000	5.72730000	1.93230000
С	1.24430000	7.72700000	1.77340000
Н	1.35440000	7.73860000	0.85000000
С	1.37520000	10.25730000	1.77290000
Н	1.51200000	10.93850000	2.46410000
С	2.57550000	10.30650000	0.84440000
Н	3.43470000	10.05690000	1.39400000
Н	2.67840000	11.18830000	0.45080000
Н	2.47740000	9.77580000	0.10010000
С	0.08690000	10.60560000	1.04030000
Н	-0.10770000	9.92360000	0.39330000
Н	0.19040000	11.44950000	0.59450000
Н	-0.63440000	10.66340000	1.67120000

1 4 2.0

atoms=H notatoms=C,N,O \$nbo bndidx \$end %chk=azina_2_sem_Readfreeze.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_2

01			
0	-1.24260000	-1.12690000	11.28300000
Ν	0.43760000	5.09970000	5.70090000
0	-1.00760000	-2.22780000	9.45950000
Ν	-1.03820000	-1.18000000	10.07930000
Ν	0.24180000	3.76600000	6.12140000
С	-0.39340000	2.43390000	8.00480000
С	-0.82240000	0.07760000	9.35330000
С	-0.72430000	2.44450000	9.35350000
Н	-0.80640000	3.25560000	9.80110000
С	-0.51670000	0.02990000	8.00890000
Н	-0.45440000	-0.78410000	7.56330000
С	-0.13940000	3.70390000	7.32850000
Η	-0.26460000	4.50420000	7.80600000
С	0.91350000	6.46110000	3.79820000
С	-0.30580000	1.21760000	7.34190000
Н	-0.10190000	1.20390000	6.43460000
С	1.08880000	8.86090000	3.84960000
Н	1.09240000	9.64960000	4.34230000
С	0.69710000	5.18240000	4.46380000
Н	0.75160000	4.40060000	3.96310000
С	1.24170000	8.92260000	2.47420000
С	-0.93290000	1.26160000	10.03730000
Н	-1.14400000	1.26810000	10.94300000
С	0.93170000	7.66130000	4.50440000
Η	0.83660000	7.65170000	5.42940000
С	1.08590000	6.51630000	2.42450000
Η	1.09520000	5.72730000	1.93230000
С	1.24430000	7.72700000	1.77340000
Н	1.35440000	7.73860000	0.85000000
С	1.37520000	10.25730000	1.77290000
Н	1.51200000	10.93850000	2.46410000
С	2.57550000	10.30650000	0.84440000
Η	3.43470000	10.05690000	1.39400000
Н	2.67840000	11.18830000	0.45080000
Η	2.47740000	9.77580000	0.10010000
С	0.08690000	10.60560000	1.04030000
Н	-0.10770000	9.92360000	0.39330000
Н	0.19040000	11.44950000	0.59450000
Η	-0.63440000	10.66340000	1.67120000

1 4 2.0

36 37 1.0 38 1.0 39 1.0

\$nbo bndidx \$end

%chk=azina_2_dimero.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt=Readfreeze freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_2_dimero

01			
0	-1.24260000	-1.12690000	11.28300000
Ν	0.43760000	5.09970000	5.70090000
0	-1.00760000	-2.22780000	9.45950000
Ν	-1.03820000	-1.18000000	10.07930000
Ν	0.24180000	3.76600000	6.12140000
С	-0.39340000	2.43390000	8.00480000
Ċ	-0.82240000	0.07760000	9.35330000
С	-0.72430000	2.44450000	9.35350000
H	-0.80640000	3.25560000	9.80110000
C	-0.51670000	0.02990000	8.00890000
Ĥ	-0.45440000	-0.78410000	7.56330000
C	-0 13940000	3 70390000	7 32850000
н	-0 26460000	4 50420000	7 80600000
C	0.91350000	6 461 10000	3 79820000
C	-0.30580000	1 21760000	7 34190000
ч	0.1010000	1.21700000	6 43460000
C	1 08880000	8 86000000	3 8/960000
с u	1.00340000	0.64060000	1 34230000
C II	1.09240000	5 18240000	4.34230000
с u	0.09710000	3.18240000	4.40380000
П	1.24170000	4.40000000	3.90310000
C	1.24170000	8.92200000	2.47420000
U U	-0.95290000	1.20100000	10.03730000
П	-1.14400000	1.20810000	10.94300000
U U	0.931/0000	7.66130000	4.50440000
Н	0.83660000	/.651/0000	5.42940000
C	1.08590000	6.51630000	2.42450000
H	1.09520000	5.72730000	1.93230000
C	1.24430000	7.72700000	1.77340000
H	1.35440000	7.73860000	0.85000000
C	1.3/520000	10.25730000	1.77290000
H	1.51200000	10.93850000	2.46410000
C	2.57550000	10.30650000	0.84440000
Н	3.43470000	10.05690000	1.39400000
Н	2.67840000	11.18830000	0.45080000
Н	2.47740000	9.77580000	0.10010000
С	0.08690000	10.60560000	1.04030000
Н	-0.10770000	9.92360000	0.39330000
Н	0.19040000	11.44950000	0.59450000
Н	-0.63440000	10.66340000	1.67120000
0	4.99510000	7.90220000	1.90600000
Ν	3.31490000	1.67560000	7.48810000
0	4.76010000	9.00310000	3.72950000
Ν	4.79070000	7.95530000	3.10980000
Ν	3.51070000	3.00920000	7.06760000
С	4.14580000	4.34140000	5.18420000
С	4.57490000	6.69770000	3.83580000
С	4.47680000	4.33080000	3.83550000
Н	4.55890000	3.51970000	3.38800000
С	4.26920000	6.74540000	5.18010000
Н	4.20680000	7.55930000	5.62570000
С	3.89190000	3.07140000	5.86050000
Н	4.01700000	2.27110000	5.38310000

С	2.83900000	0.31420000	9.39090000
С	4.05830000	5.55760000	5.84720000
Н	3.85440000	5.57140000	6.75440000
С	2.66370000	-2.08560000	9.33940000
Н	2.66010000	-2.87430000	8.84670000
С	3.05530000	1.59290000	8.72520000
Н	3.00090000	2.37470000	9.22590000
С	2.51080000	-2.14740000	10.71480000
C	4.68540000	5.51370000	3.15170000
Н	4.89650000	5.50720000	2.24600000
C	2.82080000	-0.88610000	8.68470000
н	2.91590000	-0 87640000	7 75960000
C	2 66660000	0.25900000	10 76460000
е н	2.65730000	1.0/800000	11 25670000
C	2.03730000	-0.95170000	11.25070000
ч	2.30820000	0.96330000	12 33010000
II C	2.39810000	3 48200000	12.33910000
с u	2.37730000	-3.46200000	10.72400000
П	2.24030000	-4.10520000	10.72490000
C U	1.17090000	-3.33120000	12.34400000
H	0.31/80000	-3.28160000	11.79510000
H	1.0/410000	-4.41310000	12./3820000
H	1.27510000	-3.00050000	13.08890000
C	3.66560000	-3.83030000	12.14870000
Н	3.86020000	-3.14830000	12.79570000
Н	3.56210000	-4.67420000	12.59450000
Н	4.38690000	-3.88810000	11.51780000
5 12 2.0 6 8 1.5 12 1 7 10 1.5 22 8 9 1.0 22 1 9 10 11 1.0 15 11 12 13 1.0 13 14 19 1.0 24 15 16 1.0 16 17 18 1.0 21 18	.0 15 1.5 1.5 5 5 1.5 1.5 26 1.5 1.5 24 1.5		
19 20 1.0 20 21 28 1.5 30 22 23 1.0 23 24 25 1.0 25 26 27 1.0 28 27 28 20 1.0) 1.0 3 1.5		
28 29 1.0 29 30 31 1.0 32	2 1.0 36 1.0		
32 33 1.0 34 33	1.0 35 1.0		

1	9	0

atoms=H notatoms=C,N,O \$nbo bndidx \$end %chk=C:\Users\Leonardo\Desktop\Trabalho Mestrado\Cálculos_Azinas_Novo\azina_2_dimero_sem_Readfreeze.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_2_dimero_sem_Readfreeze

01			
0	-1.24260000	-1.12690000	11.28300000
Ν	0.43760000	5.09970000	5.70090000
0	-1.00760000	-2.22780000	9.45950000
Ν	-1.03820000	-1.18000000	10.07930000
Ν	0.24180000	3.76600000	6.12140000
C	-0.39340000	2.43390000	8.00480000
C	-0.82240000	0.07760000	9.35330000
C	-0.72430000	2.44450000	9.35350000
Н	-0.80640000	3.25560000	9.80110000
Ĉ	-0.51670000	0.02990000	8.00890000
Н	-0.45440000	-0.78410000	7.56330000
Ĉ	-0.13940000	3.70390000	7.32850000
Ĥ	-0.26460000	4 50420000	7 80600000
C	0.91350000	6 461 10000	3 79820000
C	-0.30580000	1 21760000	7 34190000
н	-0 10190000	1 20390000	6 43460000
C	1 08880000	8 86090000	3 84960000
н	1.00000000	9.64960000	1 34230000
C	0.69710000	5 182/0000	4 46380000
н	0.057160000	<i>1 4</i> 0060000	3 96310000
C II	1 2/170000	8 92260000	2 47420000
C	-0.93290000	1 26160000	10 03730000
н	-1.14400000	1.26100000	10.03730000
C II	0.03170000	7 66130000	4 50440000
н	0.93170000	7.65170000	5 /29/0000
C	1.08590000	6 51630000	2 42450000
н	1.00520000	5 72730000	1 93230000
C	1.07520000	7 72700000	1.7340000
н	1.35440000	7 73860000	0.85000000
C II	1.37520000	10 25730000	1 77290000
н	1.57520000	10.23750000	2 46410000
C II	2 57550000	10.30650000	0.84440000
ч	2.37330000	10.05600000	1 39/0000
н	2 678/10000	11 18830000	0.45080000
н	2.07840000	9 77580000	0.40010000
C II	0.08600000	10 60560000	1.04030000
н	-0 10770000	9.92360000	0.39330000
н	0.190/0000	11 // 950000	0.59450000
н	-0.63440000	10 663/0000	1 67120000
0	4 99510000	7 00220000	1.07120000
N	3 31/190000	1 67560000	7.48810000
0	<i>4</i> 76010000	9.00310000	3 72950000
N	4.70010000	7 95530000	3 10980000
N	3 51070000	3 00920000	7.06760000
C	4 14580000	4 34140000	5 18420000
C	4 57/00000		3 83580000
C	4.37490000	4 33080000	3 83550000
н	4 55890000	3 51970000	3 38800000
C	4 26920000	6 74540000	5 18010000
н	4 20680000	7 55930000	5.62570000
 C	3 89190000	3 07140000	5 86050000
~	2.07170000	2.07 1 10000	2.00000000

Н	4.01700000	2.27110000	5.38310000
С	2.83900000	0.31420000	9.39090000
С	4.05830000	5.55760000	5.84720000
Н	3.85440000	5.57140000	6.75440000
С	2.66370000	-2.08560000	9.33940000
Н	2.66010000	-2.87430000	8.84670000
С	3.05530000	1.59290000	8.72520000
Н	3.00090000	2.37470000	9.22590000
С	2.51080000	-2.14740000	10.71480000
С	4.68540000	5.51370000	3.15170000
Н	4.89650000	5.50720000	2.24600000
С	2.82080000	-0.88610000	8.68470000
Н	2.91590000	-0.87640000	7.75960000
С	2.66660000	0.25900000	10.76460000
Н	2.65730000	1.04800000	11.25670000
С	2.50820000	-0.95170000	11.41570000
Н	2.39810000	-0.96330000	12.33910000
С	2.37730000	-3.48200000	11.41610000
Η	2.24050000	-4.16320000	10.72490000
С	1.17690000	-3.53120000	12.34460000
Н	0.31780000	-3.28160000	11.79510000
Н	1.07410000	-4.41310000	12.73820000
Н	1.27510000	-3.00050000	13.08890000
С	3.66560000	-3.83030000	12.14870000
Н	3.86020000	-3.14830000	12.79570000
Н	3.56210000	-4.67420000	12.59450000
Н	4.38690000	-3.88810000	11.51780000
5 12 2.0 6 8 1.5 12 1 7 10 2.0 22 8 9 1.0 22 2 9 10 11 1.0 15 11 12 13 1.0 13 14 19 1.0 24 15 16 1.0 16 17 18 1.0 25 18 19 20 1.0 20	.0 15 1.5 2.0 .0 5 2.0 4 1.5 26 2.0 1 2.0 24 2.0		
20 21 28 2.0 30 22 23 1.0 23 24 25 1.0 25 26 27 1.0 28 27 28 29 1.0 29) 1.0 3 2.0		
30 31 1.0 32 31 32 33 1 0 2	2 1.0 36 1.0		
52 55 1.0 54	+ 1.0 33 1.0		

75 76 1.0 77 1.0 78 1.0

\$nbo bndidx \$end

%chk=azina_2_H-H_contact.chk %nproc=3 %mem=2gb # m062x/6-311g** opt=Readfreeze freq=noraman pop=(nbo,chelpg)

azina_2_H-H_contact

01			
0	-1.24260000	-1.12690000	11.28300000
Ν	0.43760000	5.09970000	5.70090000
0	-1.00760000	-2.22780000	9.45950000
Ν	-1.03820000	-1.18000000	10.07930000
Ν	0.24180000	3.76600000	6.12140000
С	-0.39340000	2.43390000	8.00480000
C	-0.82240000	0.07760000	9.35330000
C	-0.72430000	2,44450000	9.35350000
Ĥ	-0.80640000	3.25560000	9.80110000
C	-0.51670000	0.02990000	8.00890000
Ĥ	-0.45440000	-0.78410000	7.56330000
C	-0.13940000	3.70390000	7.32850000
H	-0.26460000	4.50420000	7.80600000
C	0.91350000	6 461 10000	3 79820000
Ċ	-0 30580000	1 21760000	7 34190000
н	-0 10190000	1 20390000	6 43460000
C	1 08880000	8 86090000	3 84960000
н	1.00000000	9.64960000	1 34230000
C	0.60710000	5 18240000	4.46380000
н	0.09710000	<i>1 4</i> 0060000	3 96310000
C	1 2/170000	8 92260000	2 47420000
C	0.03200000	1 26160000	10.03730000
ч	1 1440000	1.26100000	10.03730000
C	-1.14400000	7 66130000	4 50440000
с u	0.93170000	7.65170000	5 42940000
C II	1.08500000	6 51630000	2 42450000
с u	1.00520000	5 72730000	1 03230000
C II	1.09520000	7 7 7 7 7 0 0 0 0	1.93230000
с u	1.24430000	7.72700000	0.85000000
C	1.33440000	10 25730000	1 77290000
с u	1.57520000	10.23750000	2 46410000
C II	2 57550000	10.33650000	2.40410000
с u	2.37330000	10.05600000	1 30400000
и П	2.43470000	11 19920000	0.45080000
п u	2.07840000	0.77580000	0.43080000
C II	2.47740000	9.77580000	1.04030000
с u	0.08090000	0.02260000	0.20220000
п u	-0.10770000	9.92300000	0.59550000
и П	0.19040000	10 663/0000	1 67120000
0	-0.03440000	25 55230000	11 28200000
U N	0.84090000 5 16060000	23.33230000	5 7000000
N O	5.10000000	19.32380000	-3.70090000
U N	6.63650000	20.03330000	-9.43930000
IN N	5 35640000	23.00340000	-10.07930000
IN C	5.00160000	20.03940000	-0.12140000
C	5.99100000	21.99100000	-8.00480000
C	6.42000000	24.34780000	-9.33330000
с и	6/0/60000	21.20100000	-9.55550000
C	6 11/00000	21.1090000	
н	6 05760000	25 2005000	-7 56330000
C	5 73760000	20.72160000	-7 32850000
н	5 86280000	19 92120000	-7 8060000
**	2.00200000		

С	4.68480000	17.96430000	-3.79820000
С	5.90400000	23.20780000	-7.34190000
Н	5.70020000	23.22160000	-6.43460000
С	4.50950000	15.56450000	-3.84960000
Н	4.50590000	14.77580000	-4.34230000
С	4.90110000	19.24300000	-4.46380000
н	4 84670000	20.02480000	-3 96310000
C	4 35660000	15 50280000	-2 47420000
C	6 53120000	23 16390000	-10.03730000
с u	674220000	23.10370000	10.04300000
II C	4 66650000	25.15750000	4 50440000
	4.00030000	16.70410000	-4.30440000
П	4.70100000	10.77570000	-3.42940000
C	4.51240000	17.90920000	-2.42450000
H	4.50300000	18.69820000	-1.93230000
C	4.35390000	16.69840000	-1.77340000
Н	4.24380000	16.68690000	-0.85000000
С	4.22300000	14.16820000	-1.77290000
Н	4.08620000	13.48700000	-2.46410000
С	3.02270000	14.11890000	-0.84440000
Н	2.16360000	14.36860000	-1.39400000
Н	2.91980000	13.23710000	-0.45080000
Н	3.12080000	14.64970000	-0.10010000
С	5.51140000	13.81980000	-1.04030000
Н	5.70600000	14.50180000	-0.39330000
Н	5.40790000	12.97600000	-0.59450000
н	6.23270000	13.76210000	-1.67120000
0	4 99510000	7 90220000	1 90600000
N	3 31490000	1 67560000	7 48810000
0	4 76010000	9.00310000	3 72950000
N	4.70070000	7 95530000	3 10980000
N	3 51070000	2 00020000	7.06760000
N C	4 14590000	3.00920000	7.00700000 5.19420000
C	4.14380000	4.54140000	2.82590000
C	4.57490000	6.69770000	3.83580000
C	4.4/680000	4.33080000	3.83550000
H	4.55890000	3.51970000	3.38800000
C	4.26920000	6.74540000	5.18010000
Н	4.20680000	7.55930000	5.62570000
С	3.89190000	3.07140000	5.86050000
Н	4.01700000	2.27110000	5.38310000
С	2.83900000	0.31420000	9.39090000
С	4.05830000	5.55760000	5.84720000
Н	3.85440000	5.57140000	6.75440000
С	2.66370000	-2.08560000	9.33940000
Н	2.66010000	-2.87430000	8.84670000
С	3.05530000	1.59290000	8.72520000
Н	3.00090000	2.37470000	9.22590000
C	2.51080000	-2.14740000	10.71480000
C	4 68540000	5 51370000	3 15170000
н	4 89650000	5 50720000	2 24600000
C	2 82080000	-0.88610000	8 68470000
ч	2.02000000	0.87650000	7 75960000
II C	2.91390000	-0.87030000	10.76460000
с u	2.00000000	1.04800000	11.70400000
п	2.03/30000	1.04800000	11.230/0000
C II	2.50820000	-0.951/0000	11.415/0000
Н	2.39810000	-0.96330000	12.33910000
C	2.37730000	-3.48200000	11.41610000
H	2.24050000	-4.16320000	10.72490000
С	1.17690000	-3.53120000	12.34460000
Н	0.31780000	-3.28160000	11.79510000
Н	1.07410000	-4.41310000	12.73820000

Н	1.27510000	-3.00050000	13.08890000
С	3.66560000	-3.83030000	12.14870000
Н	3.86020000	-3.14830000	12.79570000
Н	3.56210000	-4.67420000	12.59450000
Н	4.38690000	-3.88800000	11.51780000
0	0.60310000	16.52330000	-1.90600000
Ν	2.28340000	22.74980000	-7.48810000
0	0.83810000	15.42230000	-3.72950000
Ν	0.80750000	16.47020000	-3.10980000
Ν	2.08750000	21.41620000	-7.06760000
С	1.45240000	20.08400000	-5.18420000
С	1.02330000	17.72780000	-3.83580000
С	1.12140000	20.09460000	-3.83550000
Н	1.03940000	20.90580000	-3.38800000
С	1.32910000	17.68000000	-5.18010000
Н	1.39140000	16.86610000	-5.62570000
С	1.70630000	21.35400000	-5.86050000
Н	1.58120000	22.15440000	-5.38310000
С	2.75920000	24.11130000	-9.39090000
С	1.53990000	18.86780000	-5.84720000
Н	1.74380000	18.85400000	-6.75440000
С	2.93450000	26.51110000	-9.33940000
Н	2.93810000	27.29980000	-8.84670000
С	2.54290000	22.83260000	-8.72520000
Н	2.59730000	22.05080000	-9.22590000
С	3.08740000	26.57280000	-10.71480000
С	0.91280000	18.91170000	-3.15170000
Н	0.70170000	18.91830000	-2.24600000
С	2.77750000	25.31150000	-8.68470000
Н	2.68240000	25.30190000	-7.75960000
С	2.93160000	24.16640000	-10.76460000
Н	2.94100000	23.37740000	-11.25670000
С	3.09000000	25.37720000	-11.41570000
Н	3.20020000	25.38870000	-12.33910000
С	3.22100000	27.90740000	-11.41610000
Н	3.35770000	28.58860000	-10.72490000
С	4.42130000	27.95670000	-12.34460000
Н	5.28040000	27.70700000	-11.79510000
Н	4.52410000	28.83850000	-12.73820000
Н	4.32320000	27.42590000	-13.08890000
С	1.93260000	28.25580000	-12.14870000
Н	1.73800000	27.57380000	-12.79570000
Н	2.03610000	29.09960000	-12.59450000
Н	1.21130000	28.31350000	-11.51780000
1 4 2.0 2 5 1.0 19 2. 3 4 2.0 4 7 1.0 5 12 2 0	0		
6815121	0 15 1 5		
7 10 1 5 22	15		

15 16 1.0

atoms=H notatoms=C,N,O \$nbo bndidx \$end