

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

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO TEÓRICO
DE UMA DIMETOXI-CHALCONA**

RICARDO RODRIGUES TERNAVISK

ANÁPOLIS - GO
2015

RICARDO RODRIGUES TERNAVISK

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO TEÓRICO
DE UMA DIMETOXI-CHALCONA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Área de concentração: Físico-química Molecular

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

ANÁPOLIS - GO
2015

Ternavisk, Ricardo Rodrigues.

Caracterização Estrutural e Estudo Teórico de uma Dimetoxi Chalcona.
– 2015.

82 folhas. il figuras.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Goiás, 2015.

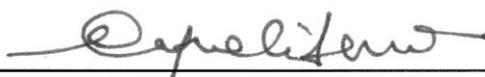
1. Dimetoxi-chalcona. 2. Difração de raios-X. 3. Espectroscopia no infravermelho. 4. DFT. I. Título.

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO TEÓRICO DE UMA
DIMETOXI-CHALCONA

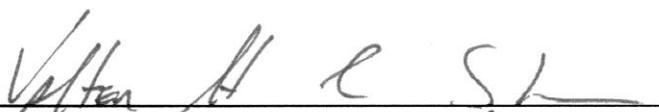
RICARDO RODRIGUES TERNAVISK

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares na área de concentração em Físico-Química Molecular

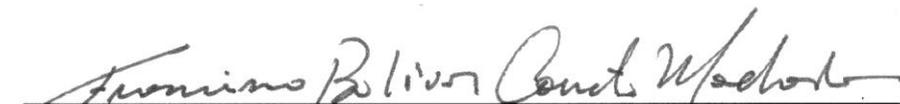
Aprovada em 25/02/2015 por:



Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG)



Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva (UEG)



Prof. Dr. Francisco Bolivar Correto Machado (ITA)

ANÁPOLIS – GO
FEVEREIRO 2015

*À minha esposa Flávia por todo amor, carinho, apoio,
incentivo e paciência.*

AGRADECIMENTOS

A **DEUS** por ter me concedido força para continuar e renovar a cada dia minhas esperanças. Colocar pessoas maravilhosas em meus caminhos e as oportunidades criadas em minha vida.

À minha família por todo apoio, amor, paciência e dedicação que foram essenciais à realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, por acreditar em minha capacidade, pela orientação, a paciência, o incentivo e inestimável apoio.

Aos Professores Dr. Valter H. C. Silva pelos cálculos teóricos, e Dr. Ademir J. Camargo pela análise teórica do espectro de absorção no infravermelho. Ao Prof. Dr. Gilberto Benedito de Aquino pela síntese e pelo fornecimento da amostra e ao Prof. Dr. Javier Alcides Ellena do Instituto de Física de São Carlos pela coleta de dados de difração de raios X. A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás que contribuíram efetivamente com a minha formação acadêmica.

Aos Professores Dr. Koshun Iha, Dr. Francisco B. C. Machado, e Dr. José Atílio F. F. Rocco do Instituto Tecnológico da Aeronáutica pelas contribuições, a disponibilidade e o incentivo.

Aos amigos Leonardo Souza Silva e Rosemberg Fortes Nunes Rodrigues pelo apoio e motivação para a realização de mais esta etapa.

Aos amigos do 2º/6º Grupo de Aviação pelo apoio, incentivo e a compreensão.

Aos alunos e funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares pelo apoio e amizade.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás pelo apoio financeiro prestado na realização desse trabalho.

RESUMO

Chalconas são uma classe medicinalmente importante de compostos orgânicos. Elas são conhecidas por possuírem uma vasta gama de atividades biológicas, incluindo atividades: anti-inflamatória, anti-leishmania, antimetabólitos e antiviral. Quimicamente, as chalconas são flavonóides de cadeia aberta em que os dois anéis aromáticos são ligados por um sistema carbonil α - β insaturado. Esse amplo espectro de ação atraiu a atenção para síntese, cristalização e caracterização da dimetoxi-chalcona, $C_{18}H_{18}O_3$. Com o objetivo de compreender o processo de estabilização da rede cristalina desse composto uma combinação de técnicas foi utilizada; difração de raios-X, espectroscopia de infravermelho e modelagem molecular computacional. Os cálculos teóricos foram realizados pelo método da Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p). Adicionalmente, foi realizada a análise espectroscópica no infravermelho (experimental e teórico), os modos vibracionais foram calculados e os valores escalados comparados com os experimentais FT-IR. Os dados geométricos descritos pela difração de raios-X e pelos métodos teóricos estão em concordância. As interações intermoleculares foram quantificadas e os contatos moleculares na estrutura cristalina analisados usando as superfícies de Hirshfeld. Os contatos C-H...O contribuem na formação da arquitetura supra molecular e são os principais responsáveis pelo empacotamento da estrutura molecular.

Palavras-chave: *Dimetoxi-chalcona; difração de raios-X; espectroscopia no infravermelho, DFT.*

ABSTRACT

Chalcones are a medicinally important class of compounds and are known for possessing a various biological activities including anti-inflammatory, anti-leishmania, antimitotic, antiviral. Chemically, chalcones consist of open-chain flavonoids in which the two aromatic rings are joined by a three-carbon α,β -unsaturated carbonyl system. The wide action spectrum has attracted our attention to synthesize, crystallize and characterize the dimethoxy-chalcone $C_{18}H_{18}O_3$. Aiming to understand the process of crystal lattice stabilization, a combination of technique has been used including X-ray diffraction, infrared spectroscopy and computational molecular modeling. The theoretical calculations were carried out by the density functional method (DFT) with the M06-2X functional, with the 6-311+G(d,p) basis set. The vibrational wavenumbers were calculated and scaled values were compared with experimental FT-IR spectrum. The intermolecular interactions are quantified and intercontacts in the crystal structure are analyzed using Hirshfeld surfaces. Bond distances and angles described by the X-ray diffraction and theoretical calculation are very similar. The C-H...O contacts contributing to assemble the supra molecular architecture are also responsible for the molecular structure assembly.

Keywords: *Dimethoxy-chalcone; X-ray diffraction; infrared spectroscopy; DFT.*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL.....	5
2.1 SIMETRIA E O ESTADO SÓLIDO.....	5
2.1.1 Grupos Pontuais e Grupos Espaciais	8
2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAIS	9
2.2.1 Contexto Histórico	9
2.2.2 Lei de Bragg	11
2.2.3 Espaço Recíproco.....	14
2.3 FATOR DE ESTRUTURA E A DENSIDADE ELETRÔNICA	15
2.4 MÉTODOS DIRETOS.....	19
2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE	22
2.5.1 Contexto Histórico	22
2.5.2 Formalismo do Teorema do Funcional de Densidade.....	24
2.5.2.1 Primeiro Teorema de Hohenberg-Kohn.....	25
2.5.2.2 Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn	26
2.5.2.3 Aproximação de Kohn e Sham.....	28
CAPÍTULO 3: METODOLOGIA.....	30
3.1 METODOLOGIA CRISTALOGRAFICA	30
3.1.1 Cristalização.....	30
3.1.2 Coleta e Difração de Raios-X.....	31
3.1.3 Solução e Refinamento	32
3.1.4 Validação e Depósito em Banco de Dados	36
3.2 METODOLOGIA DO CÁLCULO TEÓRICO	37
CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
4.1 ESTRUTURA CRISTALINA DA CHALCONA $C_{18}H_{18}O_3$	40
4.2 CÁLCULOS TEÓRICOS DA CHALCONA	47
4.2.1 Orbitais Moleculares de Fronteira	47
4.2.2 Superfície de Potencial Eletrostático.....	49
4.2.3 Análise Espectroscópica no Infravermelho	50
4.3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	54
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE A – MODOS VIBRACIONAIS NO INFRAVERMELHO.....	61
APÊNDICE B – ARQUIVO CIF.....	69
APÊNDICE C – CURRICULUM.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CDB	Convenção da Diversidade Biológica
CI	<i>Configuration Interaction</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
C-NMR	<i>Carbon-Nuclear Magnetic Resonance</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FAPEG	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás
GBSs	<i>Gaussian Basis Sets</i>
GC	<i>Generator Coordinate</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
Goof	<i>Goodness of Fit</i>
GTFs	<i>Gaussian Type Functions</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
HFR	<i>Hartree-Fock-Roothan</i>
HSAB	<i>Hard and Soft Acid and Base</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
IR	<i>Infrared</i>
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MBPT	<i>Many Body Perturbation Theory</i>
MEP	<i>Electrostatic Potential Map</i>

NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PGTO	<i>Primitive Gaussian Type Orbitals</i>
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
SCF	<i>Self Consistent Field</i>
STFs	<i>Slater-Type Functions</i>
UEG	Universidade Estadual de Goiás
UnUCET	Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas
USP	Universidade de São Paulo
vdW	<i>Van der Waals</i>

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais e restrições dos parâmetros de cela unitária.....	7
Tabela 2. Dados cristalográficos para o composto $C_{18}H_{18}O_3$	40
Tabela 3. Ligações de hidrogênio não-clássicas para o composto $C_{18}H_{18}O_3$	41
Tabela 4. Distâncias interatômicas e ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{18}O_3$	44
Tabela 5. Modos vibracionais no infravermelho, experimental e teórico do $C_{18}H_{18}O_3$ com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p).....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural genérica de uma chalcona.....	1
Figura 2. Fórmula estrutural da trimetoxi (a) e dimetoxi (b) chalcona com potencial atividade anti-câncer (Adaptado de Bandgar <i>et al.</i> , 2010).....	3
Figura 3. Representação esquemática de uma cela e seus parâmetros de caracterização e de uma rede cristalina. (Adaptado de CULLITY, 1956).....	6
Figura 4: Representação geométrica das 14 redes de Bravais. (Adaptado de CULLITY, 2012).....	8
Figura 5. Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta. (Adaptado de NAPOLITANO <i>et al.</i> , 2007).....	12
Figura 6. Curvas do fator de espalhamento atômico observa-se a dependência de $\sin\theta/\lambda$. (a) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer. (b) Curvas do fator de espalhamento atômico para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas. (Adaptado de NAPOLITANO <i>et al.</i> , 2011).....	16
Figura 7. Reação de formação da (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ona (C ₁₈ H ₁₈ O ₃).....	30
Figura 8: Ilustração do difratômetro Kappa CCD Enraf-Nonius do IFSC/USP.....	31
Figura 9. Representação ORTEP do composto C ₁₈ H ₁₈ O ₃ mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade e os hidrogênios representados por esferas de raio arbitrário.....	41
Figura 10. Empacotamento cristalino visualizado ao longo do eixo <i>b</i> estabilizado por contatos intermoleculares e do tipo C-H...O.....	42
Figura 11. Ângulo formado pelos planos dos anéis aromáticos, (a) estrutura cristalográfica e (b) estrutura otimizada. Os planos em vermelho correspondem ao plano formado pelo Anel 1 e os planos em azul pelo Anel 2.....	43

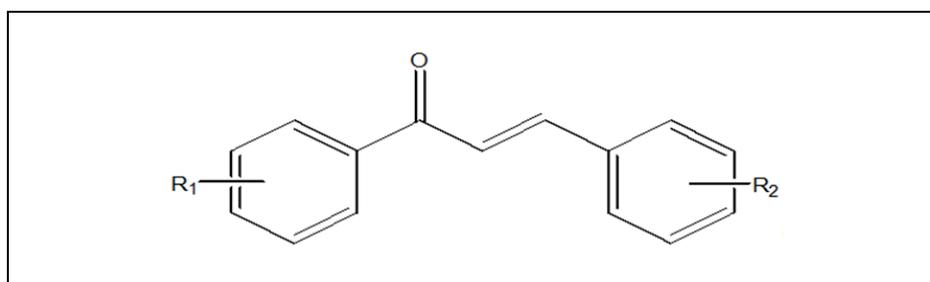
- Figura 12.** Dispersão entre as distâncias interatômicas (a), ângulos de ligação (b), experimental e teórico, para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{18}O_3$45
- Figura 13.** Superfícies de Hirshfeld (MCKINNON *et al.*, 2007), (a) d_i , (b) d_e , (c) e (d) d_{norm} obtidas através do software Crystals Explorer. As ligações de hidrogênio são representadas pelas linhas pontilhadas azuis.....46
- Figure 14.** (a) Fingerprint para o composto $C_{18}H_{18}O_3$. (b) C...H, (c) O...H . O contorno do *Fingerprint* é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próxima de um determinado ponto na superfície de Hirshfeld e d_e são os contatos externos mais próximos.....47
- Figura 15.** Distribuição dos orbitais HOMO e LUMO da chalcona $C_{18}H_{18}O_3$ com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p). Gap 2,3035 eV.....49
- Figura 16.** Superfície de Potencial Eletrostático calculado com nível de teoria M06-2X/6-311+G**. A superfície de potencial eletrostático revela que as regiões com coloração avermelhada apresentam alta densidade de elétrons enquanto as regiões positivas representadas com uma tonalidade azulada revelam áreas com baixa densidade de elétrons.....50
- Figura 17.** Espectros no IV do $C_{18}H_{18}O_3$, (a) experimental, (b) teórico, (c) sobreposição teórico/experimental.....52
- Figura 18.** Convergência dos dados espectroscópicos no infravermelho experimental e teórico, antes do escalamento (a) e após o escalamento com o fator 0,939 (b).....53

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

Os flavonoides, importante metabólico secundário de plantas, são compostos polifenólicos biossintetizados em plantas, precursores de vários grupos de substâncias como aminoácidos alifáticos, ácidos graxos e outros (DORNAS *et al.*, 2007). Eles são classificados de acordo com seus substituintes e subdivididos em: flavonas, flavonóis, chalconas, auronas, flavonas, flavanas, antocianidinas, leucoantocianidinas, proantocianidinas, isoflavonas e neoflavonóides (TSAO, 2010).

As chalconas constituem uma das maiores classes de produtos naturais. Ocorrem principalmente como pigmento amarelo nas pétalas, em caules, raízes, folhas, frutos e sementes, podendo ser encontrada sob a forma livre ou ligada a açúcares e proteínas (TRISTÃO, 2008). Elas são flavonoides de cadeia aberta, definidas como cetonas α,β insaturadas em que a carbonila e o fragmento olefínico estão ligados aos anéis aromáticos (RAO, FANG, TZENG, 2009; WU *et al.*, 2012). As características estruturais referentes aos ligantes dos anéis aromáticos das chalconas alteram suas propriedades físico-químicas e sua atividade biológica (NOWAKOWSKA, 2007; WATTENBER *et al.*, 1994). A Figura 1 ilustra a fórmula molecular de uma chalcona (DHAR, 1981).

Figura 1. Fórmula estrutural genérica de uma chalcona.

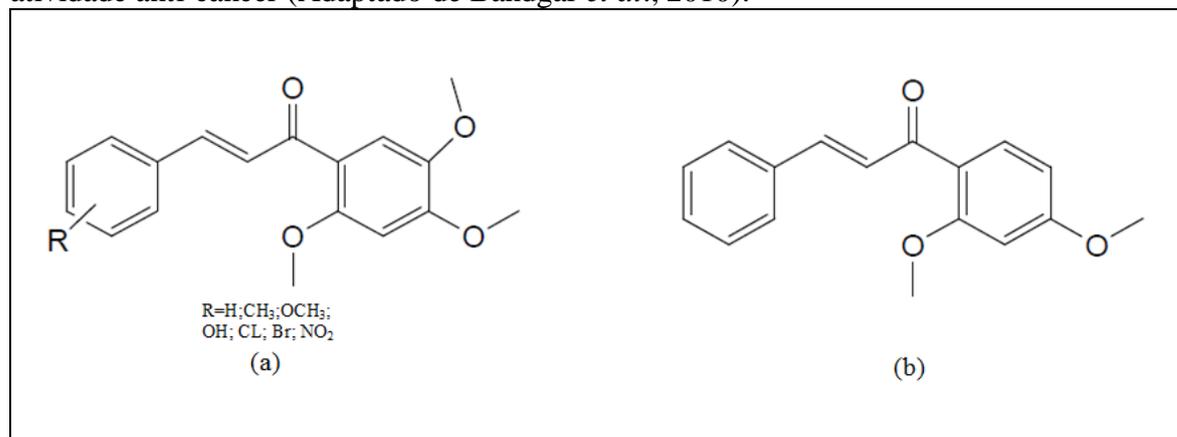


As chalconas são alvo de vários estudos de isolamento, identificação e investigações teóricas e experimentais devido a suas potencialidades para aplicações tecnológicas e/ou farmacológicas e a sua diversidade estrutural e praticidade sintética (DHAR, 1981). Na indústria possuem aplicações tais como:

fotoestabilizadores de polímeros, (CHOI & OH, 2002 ; CHOI & CHA, 2002, 2003), filtro solar em loções bronzeadoras (FISCHER *et al.*, 1970), em resinas sensíveis à irradiação (KAWAKI *et al.*, 1989), como catalisadores para fotopolimerização (OKUMA *et al.*, 1989) em células de energia solar (CHUDGAR *et al.*, 1989) e conversores de frequência de luz para a faixa de cor verde e azul (KARAKI-DOY *et al.*, 1995). Elas possuem grande valor farmacêutico, pois apresentam uma grande variedade de atividades biológicas entre elas pode-se citar: antioxidante, antialérgica, anti-inflamatória, antiviral, anticarcinogênica, vasoprotetora, antimicrobiana e protetora da função hepática (DUTHIE *et al.*, 2000; MIDDLETON *et al.*, 2000; DI CARLO *et al.*, 1999; AFANAS'EV *et al.*, 1989). Essa vasta gama de aplicações estão relacionadas principalmente aos substituintes encontrados nos anéis 1 e 2. Grande parte das chalconas de ocorrência natural possuem substituintes metoxila e hidroxila sobre os dois anéis aromáticos (SAWLE *et al.*, 2008). As chalconas 3,4,5-trimetóxicalcona, Figura 2 (a), apresentam 90-100% de atividade anti-inflamatória ao passo que a chalcona 4,6-Dimetóxicalcona, Figura 2 (b), promove promissora atividade anti-câncer com 90-95% de atividade inibitória. Chalconas metoxiladas ainda têm se destacado na inibição da Heme-oxigenase-12, cujo aumento na atividade inibitória encontra-se relacionada à quantidade de substituintes metoxilas nas posições 3,4,5- e 3',4',5'- dos anéis aromáticos (SAWLE *et al.*, 2008).

O estudo da atividade biológica e da estrutura molecular permite a busca por compostos com características bioativas desejadas, uma vez que a ação da maioria dos fármacos está relacionada às interações do tipo fármaco-receptor. Descritores apropriados de origem teórica e experimental ajudam na compreensão da relação estrutura/atividade e desta forma, é possível selecionar compostos mais promissores diminuindo os custos e o tempo de pesquisa.

Figura 2. Fórmula estrutural da trimetoxi (a) e dimetoxi (b) chalcona com potencial atividade anti-câncer (Adaptado de Bandgar *et al.*, 2010).



Essa combinação de técnicas tem sido utilizada a fim de se compreender a formação do cristal e sua conformação molecular, além de fornecer informações importantes sobre o ambiente energético e ainda ajudar a racionalizar atividades farmacológicas e estabelecer a relação estrutura-atividade quantitativa (QSAR) (LIVINGSTON, 1995).

A cristalografia de raios-X, baseada no fenômeno da difração, é uma metodologia de determinação da estrutura molecular a partir da interação da radiação eletromagnética com a matéria cristalina (DRENTH, 1994). Essa metodologia permite o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos da estrutura molecular de compostos no estado cristalino. Conhecidas as posições tridimensionais dos átomos é possível então calcular as distâncias interatômicas, os ângulos de ligação, os ângulos conformacionais e ainda determinar as interações intermoleculares envolvidas no empacotamento molecular (DESCHAMPS, 2010).

Já os métodos de química quântica aliados às técnicas computacionais modernas são empregados para resolver complexos problemas científicos. Um grande número de métodos foi desenvolvido para aproximar as soluções para sistemas multieletrônicos. Como os métodos semi-empíricos, que se vale de parâmetros nas equações de forma a ajustá-las aos dados experimentais, os ab-

início, baseados nos alicerces da mecânica quântica, cujos seus representantes mais utilizados são os métodos de Hartree-Fock (HF) e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (FORESMAN, 1996). Estes e outros métodos constituem hoje uma área da química conhecida como química computacional.

Este trabalho apresenta como objetivo principal, a elucidação estrutural da chalcona (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ona ($C_{18}H_{18}O_3$) por meio da cristalografia de raios-X sendo reportado pela primeira vez nessa dissertação. Apresenta como objetivo específico estudar o ambiente energético da molécula e do empacotamento molecular, utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) e adicionalmente à metodologia cristalográfica, obter os modos vibracionais na faixa do infravermelho.

CAPÍTULO 2: FUNDAMENTOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

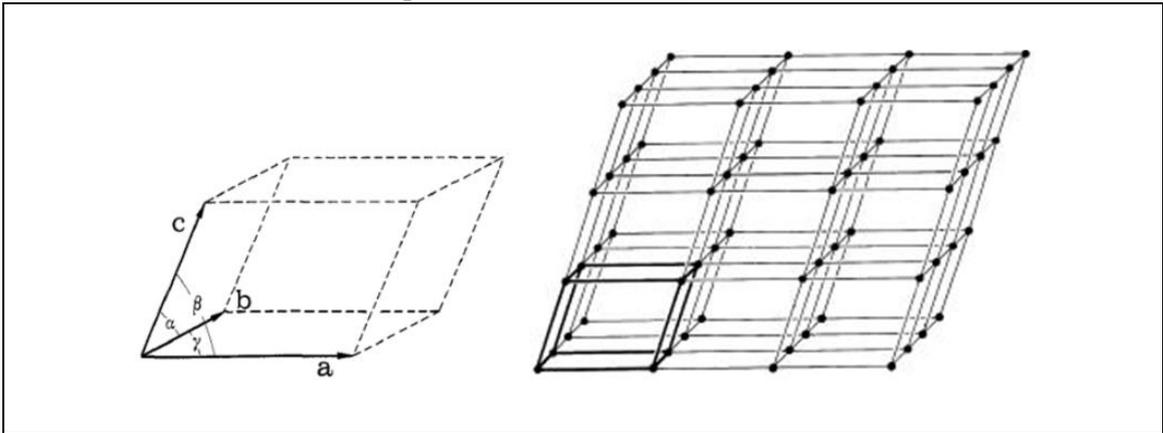
2.1 SIMETRIA E O ESTADO SÓLIDO

O estado sólido da matéria é constituído por átomos, moléculas e íons ligados fortemente entre si, de forma que os seus movimentos no espaço são restritos, o que resulta em uma estrutura rígida. A natureza e as propriedades dos sólidos dependem do tipo de forças que unem os átomos, moléculas e íons entre si. Os sólidos são classificados em cristalinos ou amorfos. Amorfos, como o vidro não possui arranjo interno regular dos átomos. Essas formas de agregação estão intimamente relacionadas aos graus de liberdade que as moléculas assumem. Quando a menor vibração molecular propicia a organização periódica e regular dos seus componentes tem-se o estado sólido cristalino ou cristal (GLUSKER *et al.*, 1994; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Este estado possui características muito importantes, pois se trata de um ambiente sistematizado, regular e periódico em todas as direções, com alto grau de ordenamento formando uma rede periódica tridimensional (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Este é o conceito de cristal ideal, cuja organização está livre de frequentes imperfeições tais como: vacâncias, impurezas e de desarranjo da mosaicidade (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). As operações de simetria mostram como a repetição de uma base molecular pode gerar o cristal devido a sua periodicidade e a sua natureza altamente ordenada.

A periodicidade de um cristal pode ser compreendida pela ideia de uma estrutura elementar denominada cela unitária, que se constitui de um elemento de volume que pode ser definido como um paralelepípedo que se repete por translação (CLEGG, 2009). A cela unitária é definida por seis parâmetros: três axiais e três angulares, respectivamente a , b , c e α , β , γ , que caracterizam a cela unitária (CULLITY, 2001). Como as unidades que constituem o cristal são

idênticas, um ponto qualquer de dada unidade corresponde a outro ponto equivalente em todas as outras direções (GLUSKER *et al.*, 1994; LADD & PALMER, 2003). A este conjunto de pontos idênticos, com um ponto presente em cada cela unitária construtiva, denomina-se de rede cristalina Figura 3.

Figura 3. Representação esquemática de uma cela e seus parâmetros de caracterização e de uma rede cristalina. (Adaptado de CULLITY, 2001).



Do ponto de vista cristalográfico, existem dois tipos de simetria: simetria translacional e pontual. A simetria translacional está ligada ao fato de existir no cristal uma unidade que se repete no espaço, enquanto a simetria pontual descreve a repetição periódica a partir de um ponto, ou seja, está ligada ao caso pontual da unidade molecular (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989). Uma operação de simetria ocorre sobre um elemento de simetria que pode ser eixos, pontos ou planos. Esses elementos de simetria podem ser classificados ainda em: rotações próprias ou impróprias (LADD & PALMER, 2003). As operações próprias são rotações de ordem n da estrutura sobre um eixo dada por frações $\frac{360^\circ}{n}$. Estas operações não alteram a quiralidade das moléculas. Já as operações impróprias são aquelas que promovem a mudança da conectividade da estrutura e consistem em centro de inversão e espelhos (STOUT & JENSEN, 1989). Operações como inversão em relação a um ponto, rotação em torno de um eixo e reflexão através de um plano são alguns exemplos de simetria que podem ser

combinadas resultando em operações de simetria compostas do tipo roto-reflexão e rotoinversão.

Os cristais podem ser classificados em sete sistemas cristalinos levando-se em conta os parâmetros da cela unitária. A Tabela 1 lista os sete sistemas cristalinos e as simetrias associadas aos mesmos.

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

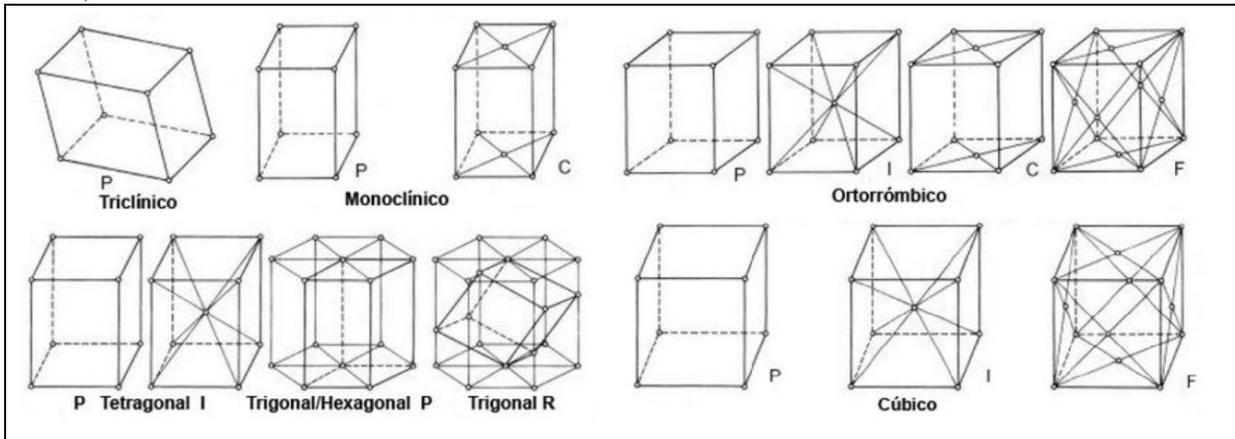
Sistema Cristalino	Número de Parâmetros Independentes	Parâmetros	Simetria da Rede
Triclínico	6	$a \neq b \neq c ; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	$\bar{1}$
Monoclínico	4	$a \neq b \neq c ; \alpha = \gamma ; \beta > 90^\circ$	2/m
Ortorrômico	3	$a \neq b \neq c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	mmm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

São os elementos de simetria pontuais que definem os sete sistemas cristalinos, portanto, eles são coerentes com a métrica (a, b, c, α, β e γ). Desta forma, a escolha da cela unitária em uma rede é uma consequência da simetria pontual. Por convenção, a cela unitária que define uma região com a maior simetria é aquela com os menores vetores não coplanares, ou seja, a cela unitária de mais alta simetria é a escolhida para representar a simetria do cristal (LADD & PALMER, 2003).

As combinações dos sete sistemas cristalinos com as possíveis localizações das partículas na cela unitária formam quatorze estruturas cristalinas básicas denominadas redes de Bravais, assim denominadas em homenagem a seu criador Augusto Bravais (STOUT & JENSEN, 1989). A Figura 4 ilustra a classificação das celas unitárias em sete sistemas cristalinos e os retículos de Bravais. Até agora todos os materiais cristalinos pertencem a um

dos quatorze arranjos tridimensionais correspondentes às estruturas cristalinas básicas de Bravais (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Figura 4: Representação geométrica das 14 redes de Bravais. (Adaptado de CULLITY, 2012).



2.1.1 Grupos Pontuais e Grupos Espaciais

Um Grupo Pontual é a combinação de todas as possíveis operações de simetria, próprias e impróprias, com exceção da translação para uma dada molécula (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; LADD & PALMER, 2003). Em cristalografia existem 32 Grupos Pontuais, listados em 1830 por Hessel, esses grupos resultam da combinação única de 1, 2, 3, 4, 6, m e $\bar{1}$ (STOUT *et al.*, 1989). Um conjunto de cristais que possuem o mesmo grupo pontual é chamado classe cristalina e seus símbolos são os mesmos usados para o Grupo Pontual (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

As combinações dos 32 Grupos Pontuais com as 14 redes de Bravais e os planos de deslizamento resultam em 230 maneiras possíveis de empacotamento da matéria no estado cristalino, denominados de Grupos Espaciais Cristalográficos (HAHN, 2005). A associação das redes de Bravais aos Grupos Pontuais geram 73 Grupos Espaciais, que associadas às operações de deslizamentos ou rotações helicoidais (*screw axis*), resultam em 157 grupos,

totalizando os 230 Grupos Espaciais. Todos os 230 grupos espaciais estão catalogados na *International Tables for Crystallography* (ITC) (STOUT *et al.*, 1989).

2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAIS

2.2.1 Contexto Histórico

Em 1912, Max Von Laue, professor da Universidade de Munich, influenciado por Peter Paul Ewald, estudante de doutorado, acreditava que uma radiação de comprimento de onda determinado, viajando por uma estrutura periódica, apresentasse um padrão de difração. A suposição de Laue não era bem aceita pela comunidade científica da época, que acreditava que a vibração térmica dos átomos destruiria o padrão de difração. Sommerfeld, devido a insistências de Laue, designou um de seus assistentes, Walther Friedrich, que investigasse a natureza dos raios-X, para participar do planejamento de uma experiência juntamente com Paul Knipping, que havia se doutorado como orientando de Röntgen. A experiência realizada com um pequeno fragmento cristalino de sulfato de cobre mostrou que um feixe de raios-X ao atravessar um pequeno fragmento cristalino sofre difração com diferentes intensidades emergindo do cristal em direções distintas. O artigo relativo aos experimentos de Friedrich e Knipping foi publicado em 1912. Essa experiência evidenciou tanto a natureza ondulatória dos raios-X como mostrou também que os cristais constituem redes de difração para radiações com comprimento de onda da ordem dos raios-X. (BUERGER, 1954).

Da interação dos raios-X com matéria surgem predominantemente dois fenômenos: espalhamento Thompson e espalhamento Compton. No espalhamento Thompson alguns fótons do feixe incidente podem ser espalhados sem perda de energia, ou seja, a radiação espalhada possui o mesmo

comprimento de onda da radiação incidente. Já no espalhamento Compton alguns fótons são espalhados com uma pequena perda de energia, nesse caso a radiação espalhada possui um comprimento de onda ligeiramente maior que aquele da radiação incidente.

A interação de raios-X com material cristalino provoca a oscilação dos elétrons que o compõe e estes passam a atuar como novas fontes espalhadoras. As ondas espalhadas irão sofrer interferência em direções apropriadas obedecendo à regularidade cristalina. (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Laue recebeu o prêmio Nobel por sua teoria de difração da luz por grades de uma e de duas dimensões e pelo problema da difração por um cristal, que possui uma grade tridimensional. (LAUE, 1915). Em 1912, William Henry Bragg e William Lawrence Bragg realizaram uma análise do trabalho de Laue usando esfarelita, *ZnS*. Nesse experimento eles tentaram mostrar que os pontos de difração observados eram produzidos por raios-X corpusculares que passavam por túneis formados nos cristais. Convencidos da autenticidade do postulado de Laue quanto à natureza dos raios-X, W. H. Bragg construiu um espectrômetro de raios-X, o qual permitiu uma medida quantitativa das intensidades dos raios-X. A técnica de difração de raios-X possibilitou a determinação de distâncias interatômicas, ângulos de ligação e vários outros aspectos relativos à estrutura molecular e proporcionou um melhor entendimento das ligações químicas. Os Bragg receberam o prêmio Nobel de Física, em 1915. A difração de raios-X forneceu ao longo de sua história grandes contribuições para humanidade tais como, evidências da natureza ondulatória dos raios-X e a elucidação da estrutura do DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) (WATSON & CRICK, 1953; WILKINS *et al.*, 1953), dentre outras. Vários pesquisadores foram laureados com prêmio Nobel devido as suas pesquisas e descobertas nessa área do conhecimento.

2.2.2 Lei de Bragg

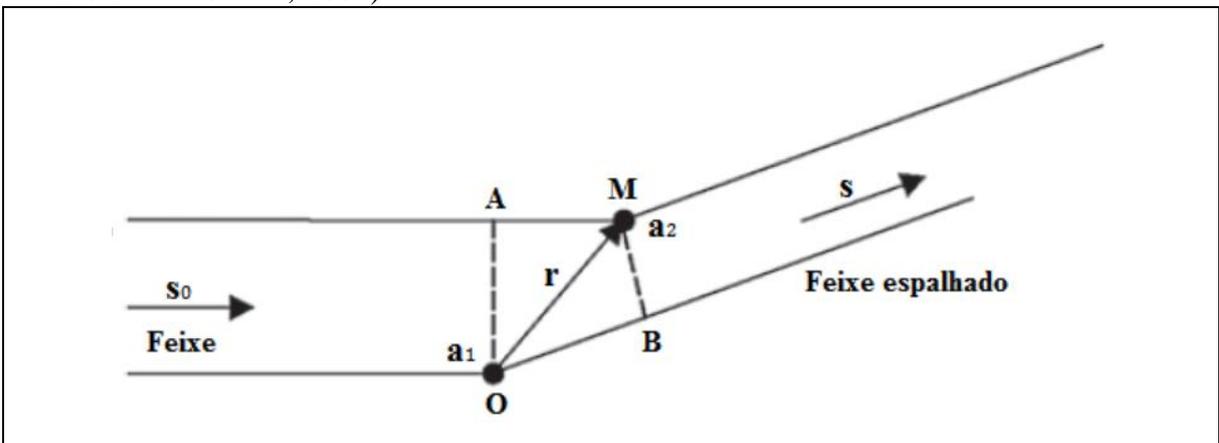
A partir dos experimentos de 1912, surgiram novos métodos experimentais para conhecimento da estrutura molecular, baseados na interação da radiação com a matéria. A análise estrutural cristalográfica é possível devido ao espalhamento gerado pelo fenômeno da difração causada pela interação da radiação X com a matéria cristalina. Os átomos em um sólido cristalino agrupam-se de modo regular e periódico, num arranjo tridimensional, constituindo dessa forma uma rede de difração para aquela radiação.

Os raios-X são emissões eletromagnéticas com comprimento de onda entre os raios gama e ultravioleta, $0,1\text{\AA}$ a 100\AA . Apresentam a característica de uma radiação de alta energia e muito penetrante. Essa radiação ao incidir em um material cristalino provoca a oscilação dos elétrons que o compõe devido principalmente a forte interação do campo elétrico da radiação incidente. Segundo a teoria clássica, cargas elétricas aceleradas emitem radiação eletromagnética e assim esses elétrons passam a atuar como novas fontes espalhadoras. Se a disposição atômica for ordenada periodicamente, as ondas espalhadas irão sofrer interferência em direções apropriadas obedecendo à regularidade cristalina. (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Contudo, se o sólido não possuir simetria e periodicidade, ou seja, for um sólido amorfo, as ondas espalhadas não irão sofrer interferência em direções apropriadas e então o padrão de difração será irregular (CLEGG, 2009).

William Lawrence Bragg engajado nos estudos experimentais sobre a difração de raios-X, notou que havia uma semelhança entre a difração e a reflexão ordinária. Ele considerou a difração como um resultado das reflexões produzidas por uma série de planos (hkl) no interior de um cristal (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). A Figura 5 mostra um átomo a_2 posicionado em M e a uma distância r de a_1 , posicionado em O. Os átomos a_1 e a_2 representam

uma distribuição discreta de interferência, e assim, atuam como dois centros espalhadores. O feixe incidente é representado pelo vetor unitário S_0 e o vetor unitário S representa o feixe espalhado. A radiação incidente é monocromática, de comprimento de onda λ , da mesma ordem do espaçamento interplanar d_{hkl} , conforme a Figura 5.

Figura 5. Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta. (Adaptado de NAPOLITANO *et al*, 2007).



Considerando um espalhamento elástico, onde a radiação espalhada tem o mesmo comprimento de onda da radiação incidente, tem-se então que $\theta_0 = \theta$ (o ângulo de incidência é igual ao ângulo de reflexão). A diferença de caminho ótico $\delta = (OB - AM)$ entre as duas ondas espalhadas por a_1 e a_2 é dada por:

$$OB - AM = r.(S - S_0) \quad (2.1)$$

A fim de quantificar a diferença de fase para o fenômeno descrito utiliza-se a expressão que correlaciona à fase e a diferença de caminho ótico das ondas espalhadas $\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta$. Substituindo na Equação 2.1 tem-se:

$$\phi = 2\pi r. \frac{(S - S_0)}{\lambda} \quad (2.2)$$

então o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas depende unicamente da combinação dos parâmetros S , S_0 e λ , conforme a Equação 2.3:

$$\mathbf{S} = \frac{(\mathbf{S} - \mathbf{S}_0)}{\lambda} \quad (2.3)$$

Substituindo a Equação 2.3 na Equação 2.2 obtêm-se a Equação para a diferença de fase do fenômeno da difração $\phi = 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$. O produto escalar $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ precisa ser um número inteiro ou zero para que estejam em fase. Desta forma, a fase depende da mudança de direção do vetor \mathbf{S} e da posição do espalhador \mathbf{r} . Sendo assim, a fase depende do espaço direto \mathbf{r} e do espaço recíproco \mathbf{S} . O módulo de \mathbf{S} é dado por

$$|\mathbf{S}| = \frac{2 \sin \theta}{\lambda} \quad (2.4)$$

E como o módulo do vetor \mathbf{S} é igual ao inverso da distância interplanar, $|\mathbf{S}| = \frac{1}{d_{hkl}}$ que substituído na Equação 2.4 resulta na equação 2.5 conhecida como Lei de Bragg,

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta \quad (2.5)$$

onde n é um número inteiro, λ o comprimento de onda da radiação incidente (Å) d_{hkl} é a distância entre a família de planos hkl (Å) e θ o ângulo de incidência (NAPOLITANO *et. al.*, 2007).

No experimento descrito foram considerados somente dois planos refletoras, onde os máximos de difração são pouco definidos e são observados mesmo com uma variação grande de θ que satisfaz a lei de Bragg. Entretanto, em cristais reais, existem muitas centenas ou milhares de planos que compõem um mosaico de blocos e forma a estrutura macroscópica do cristal. Desta forma em cristais reais, o máximo de difração será bem definido e ocorrerá somente para valores de θ que estejam muito próximos do valor que satisfaz a lei de Bragg. Embora, a lei de Bragg seja muito importante para entendermos o fenômeno da difração de raios-X por cristais e o desenvolvimento da ideia de espaço recíproco, ela não retrata a realidade do cristal, uma vez que ela

considera que a densidade de elétrons está contida em planos, e na verdade ela está distribuída por toda a cela.

2.2.3 Espaço Recíproco

Em 1921, Paul Peter Ewald desenvolveu o conceito de rede recíproca, que é na verdade uma formulação matemática da lei de Bragg que envolve o espaço recíproco e uma esfera de reflexão, onde as famílias de planos em cristais podem ser representadas simplesmente por suas normais, que são especificados como vetores da rede recíproca e podem ser usados para definir um padrão de pontos do espaço recíproco. Sendo que cada ponto no espaço recíproco representa uma família de planos no espaço direto ou real (HAMMOND, 1992). O ponto que define a origem do Retículo Recíproco é onde o feixe espalhado tem ângulo $2\theta = 0^\circ$. Vimos que o módulo do vetor S é igual ao inverso da distância interplanar d_{hkl} . Contudo, ele pode ser definido em relação aos três vetores que definem a cela recíproca a^* , b^* , c^* :

$$|S| = |(ha^* + kb^* + lc^*)| \quad (2.6)$$

O módulo de S é igual ao recíproco da distância interplanar, $|S| = \frac{1}{d_{hkl}}$, do cristal. Sendo que $a^* = \frac{b \times c}{V}$; $b^* = \frac{a \times c}{V}$; $c^* = \frac{b \times a}{V}$; a , b , c são parâmetros da cela unitária e V o volume da cela. O volume V^* da cela recíproca é definido como $V^* = \frac{1}{V}$.

Considerando a esfera de reflexão como sendo uma esfera rígida, cujo volume representa todas as intensidades (I_{hkl}), é possível supor, utilizando a Lei de Friedel ($I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$), que mostra que não será necessário investigar mais do que um hemisfério da esfera de reflexão. Um exemplo é um cristal monoclinico, cuja

simetria de Laue é $2/m$, onde somente um quadrante da esfera de reflexão corresponde às reflexões independentes.

Para toda rede cristalina é possível a elaboração de uma rede recíproca com propriedades equivalentes. No retículo recíproco, o vetor S é obtido a partir da orientação da origem até um ponto interno do retículo com coordenadas hkl . Esta direção é perpendicular ao plano do retículo cristalino cujos índices de Miller são hkl .*

2.3 FATOR DE ESTRUTURA E A DENSIDADE ELETRÔNICA

No fenômeno da difração de raios-X, espalhamento elástico, o feixe espalhado na direção S tem o mesmo comprimento de onda λ do feixe incidente, contudo essa nova onda tem fase e amplitude próprias. Como pode ser visto na Equação 2.2, a fase depende da mudança de direção S em relação ao feixe incidente, e da posição r do espalhador. O átomo não é uma carga pontual, mas sim uma distribuição espacial de carga, $\rho(\mathbf{r})$, são elétrons organizados em níveis energéticos (PAULING, 1960). O espalhamento gerado por uma região com densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$, pode ser definido por uma função $F(S)$, expressando o resultado da combinação de ondas espalhadas por este conteúdo eletrônico (LADD & PALMER, 2003; GLUSKER *et al.*, 1994). Quando $\rho(\mathbf{r}_j)$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento fornece o fator de espalhamento atômico, f_j (LADD & PALMER, 2003). O fator de espalhamento atômico é igual à amplitude da onda espalhada por um átomo (E_j), dividido pela amplitude da onda espalhada por um único elétron (E_e) nas mesmas condições.

$$f_j = \frac{E_j}{E_e} \quad (2.7)$$

*Os índices hkl são conhecidos como índices de Miller, eles são definidos como o menor número inteiro recíproco dos valores fracionários x , y e z que representam um plano de difração em uma cela unitária.

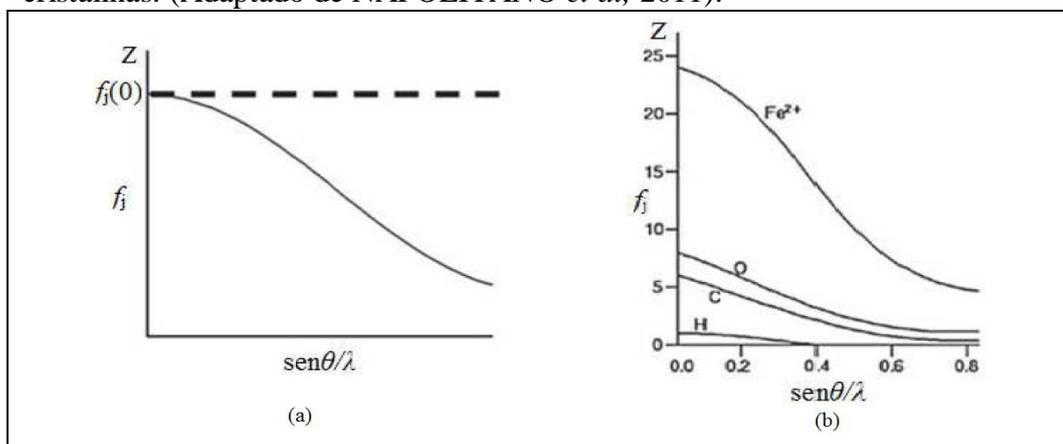
O fator de espalhamento atômico depende do $\text{sen}\theta/\lambda$, ou seja, do ângulo de incidência do feixe e de seu comprimento de onda. Quanto maior for o movimento térmico dos átomos mais acentuado será o decaimento da função f , que decresce com o aumento do $\text{sen}\theta/\lambda$. Caso não haja diferença de caminho ótico entre as ondas espalhadas por cada elétron, então atinge seu valor máximo e $f = f(0) = Z$ que é igual ao número de elétrons no átomo para todas as direções de espalhamento. A expressão para o espalhamento é:

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j) e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{s}} \quad (2.8)$$

Na Figura 6, observa-se o decaimento do fator de espalhamento para o átomo de Carbono em função do aumento do $\text{sen}\theta/\lambda$, devido à contribuição do espalhamento por diferentes partes do átomo, que estão fora de fase, em relação a outras partes da nuvem eletrônica. Curvas do espalhamento atômico para diversos átomos estão impressos na *ITC* (HAHN, 2005).

Para um cristal, a resultante de ondas devido a N átomos da cela unitária será a soma vetorial das contribuições de cada átomo. Neste caso, a função espalhamento denomina-se Fator de Estrutura e possui amplitude proporcional a f_j e a fase δ_j .

Figura 6. Curvas do fator de espalhamento atômico observa-se a dependência de $\text{sen}\theta/\lambda$. (a) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer. (b) Curvas do fator de espalhamento atômico para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas. (Adaptado de NAPOLITANO *et al*, 2011).



Combinando-se os fatores de estrutura, que representam os efeitos da concentração dos elétrons no átomo de forma esférica.

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (2.9)$$

onde hkl são os índices de Miller (BRIGHAM, 1974).

O fator de estrutura relaciona as coordenadas atômicas no espaço direto unindo-a aos três índices do espaço recíproco (hkl) (GLUSKER *et al.*, 1994; GIACOVAZZO *et al.*, 2002; STOUT *et al.*, 1989). Como:

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{r} = hx + ky + lz \quad (2.10)$$

Sendo assim, podemos reescrever a Equação 2.9 como:

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i(\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})} \quad (2.11)$$

Onde f_j é o fator de espalhamento atômico dos j átomos da cela unitária em relação a um plano hkl . Sendo que todos os átomos contribuem para todas as direções, mas contribuem de maneira diferente para diferentes direções \mathbf{r} e \mathbf{S} . Portanto, o Fator de Estrutura é um número complexo que representa o espalhamento de raios-X por todos os componentes da cela unitária e oferece uma descrição matemática do padrão de difração (CLEGG, 2009).

O número de elétrons por unidade de volume é definido como densidade eletrônica ρ_{xyz} . O número de elétrons em qualquer elemento de volume dV é igual a $\rho_{xyz} dV$, que na forma exponencial fica:

$$\rho_{xyz} e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV \quad (2.12)$$

A integral sobre o volume é igual à onda resultante difratada pela cela unitária (F_{hkl}).

$$F_{hkl} = \int_V \rho_{xyz} e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV \quad (2.13)$$

A densidade eletrônica de um cristal pode ser descrita pelo teorema da convolução. O teorema da convolução estabelece que se a transformada de Fourier (F.T.) de um produto de duas funções é dada pela convolução de suas respectivas transformadas de Fourier. Desta forma, se $c(x)$, $f(x)$ e $g(x)$ forem transformadas de Fourier de $C(S)$, $F(S)$ e $G(S)$, respectivamente, (*) for o operador convolução, então o teorema da convolução pode ser expresso matematicamente como: se $C(S)=F(S). G(S)$, então $c(x)=f(x)*g(x)$.

Sendo assim, o padrão de difração de raios-X de um cristal é o produto do espalhamento de raio-X por uma única cela e pelo retículo recíproco. Isso nos permite trabalhar com uma única cela unitária em vez de utilizarmos milhões de celas que constituem o cristal (LADD & PALMER, 2003). De acordo com o teorema da convolução a densidade eletrônica é a transformada de Fourier do Fator de Estrutura. A expressão que relaciona o padrão de difração (F_{hkl}) com o objeto espalhador ρ_{xyz} pela transformada de Fourier é a seguinte:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum \sum \sum F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)+i\delta_j} \quad (2.14)$$

Do Fator de Espalhamento atômico se obtém a quantidade de elétrons referentes àquele átomo. Como o Fator de Estrutura é a soma das contribuições de todos os átomos na cela unitária, a Transformada de Fourier do fator de estrutura leva à densidade eletrônica. Desta forma, a estrutura cristalina é trabalhada como a Síntese de Fourier do padrão de difração coletado, pois este se relaciona a organização cristalina. (CLEGG, 2009; LADD & PALMER, 2003). Para construir um mapa de densidade eletrônica, e conseqüentemente obter as posições atômicas é obrigatório o conhecimento do módulo e da fase do fator de estrutura. Se estes forem conhecidos, a densidade eletrônica pode ser calculada num ponto $\rho(x,y,z)$ da cela unitária. Mas, durante a realização do experimento de difração de raios-X, somente o módulo do Fator de Estrutura é obtido diretamente a partir da intensidade dos feixes de raios-X difratados. Não

é possível, em uma reflexão de Bragg, medir a fase da onda de raio-X com respeito à fase da onda incidente. Desta forma, o grande problema da equação acima está na obtenção do fator que representa o ângulo de fase. O problema da obtenção do fator que representa o ângulo de fase dos fatores de estrutura constitui um dos problemas fundamentais na resolução de estruturas cristalinas (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO, *et al.*, 2002). Desta forma, é impossível determinar a estrutura diretamente a partir das medidas do padrão de difração, uma vez que parte da informação é perdida.

2.4 MÉTODOS DIRETOS

Para a solução do problema das fases dos fatores de estruturas, vários métodos foram desenvolvidos no intuito de extrair do conhecimento das amplitudes e das fases a informação que permite a construção da função densidade eletrônica que define a mesma (STOUT, 1989). Os métodos de solução dos problemas da fase incluem: Métodos Diretos, Método de Patterson, o uso de dispersão anômala, substituição isomorfa e substituição molecular (GIACOVZAVO, 1994). Geralmente a solução do problema das fases em cristalografia de pequenas moléculas é obtida pelos Métodos Diretos, mas pode ainda ser utilizado para resolver estruturas que apresentam átomos pesados.

Métodos Diretos são assim chamados, pois tentam obter as fases do fator de estrutura diretamente das amplitudes observadas através de relações matemáticas. As primeiras relações foram obtidas em 1948 por Harker e Karle na forma de inequações (HAUPTMAN & KASPER, 1948). Hauptman e Karle estabeleceram os fundamentos probabilísticos dos Métodos Diretos em 1953 (HAUPTMAN & KARLE, 1953). Seu potencial foi reconhecido em 1985 quando o matemático H. Hauptman e o físico J. Karle receberam o Prêmio Nobel de Química. Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes. Contudo, no caso da difração de raios-X, é possível relacionar

essas grandezas se considerarmos duas propriedades da função densidade eletrônica:

1. $\rho(x,y,z)$ é positiva em todos o espaço, ou seja, $\rho(x,y,z) \geq 0$, e
2. $\rho(x,y,z)$ é composta por átomos discretos.

Em 1953 Sayre, considerando que para uma estrutura formada por átomos bem definidos e quase iguais, as funções $\rho(x,y,z)$ e $\rho^2(x,y,z)$ são muito similares e apresentam máximos nas mesmas posições. A transformada de Fourier de $\rho(x,y,z)$ é $(1/V)F_{hkl}$, no caso de todos os átomos iguais é igual a Equação 2.11. Desta forma a função densidade eletrônica de uma estrutura contendo átomos iguais, pode ser escrita como:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_h F_h e^{(-2\pi i \vec{s} \cdot \vec{r})} \quad (2.15)$$

Definindo o fator de estrutura correspondente a $\rho^2(x,y,z)$, onde g é o fator de espalhamento do átomo ao quadrado, temos:

$$G_{hkl} = g \sum_{j=1}^N e^{2\pi i (hx+ky+lz)} \quad (2.16)$$

A transformada de Fourier de $\rho^2(x,y,z)$ é $(1/V)F_{hkl}$, que segundo o teorema da convolução, corresponde a $(1/V)F_{hkl} * (1/V)F_{hkl}$. F_{hkl} deve ser uma função discreta e definida somente nos vértices da rede recíproca e a integral de convolução torna-se então uma soma:

$$G_{\vec{h}} = \frac{1}{V} \sum_{\vec{k}} F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}} \quad (2.17)$$

Onde \vec{h} e \vec{k} representam vetores diferentes no espaço recíproco. Dividindo a equação F_{hkl} por G_{hkl} , temos:

$$F_{\vec{h}} = \left(\frac{f}{g} \right) G_{\vec{h}} = \theta G_{\vec{h}} \quad (2.18)$$

Substituindo a Equação 2.26 em 2.25, obtemos a equação abaixo, que é chamada de equação de Sayre:

$$F_{\vec{h}} = \frac{\theta}{V} \sum_{\vec{k}} F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}} \quad (2.19)$$

Multiplicando os lados dessa equação por $F_{\vec{h}}$ obtemos,

$$|F_{\vec{h}}|^2 = \frac{\theta}{V} \sum_{\vec{k}} |F_{\vec{h}} F_{\vec{k}} F_{\vec{h}-\vec{k}}| e^{i(\delta_{-\vec{h}} + \delta_{\vec{k}} + \delta_{\vec{h}-\vec{k}})} \quad (2.20)$$

A equação de Sayre é válida tanto para estruturas centro-simétricas como não centro-simétricas. Para altos valores de $(F_h)^2$ e (F_h) , as fases serão sempre um número real e positivo.

$$\delta_{\vec{h}\vec{k}} = \delta_{-\vec{h}} + \delta_{\vec{k}} + \delta_{\vec{h}-\vec{k}} \cong 0 \quad (2.21)$$

Como os fatores de estrutura possuem sinais, representados por $s(\vec{h})$ para a reflexão \vec{h} e $s(\vec{k})$ para a reflexão \vec{k} , temos:

$$s(-\vec{h})s(\vec{k})s(\vec{h}-\vec{k}) \cong + \quad (2.22)$$

As duas últimas relações tratam se de expressões probabilísticas e indicam a necessidade da aplicação de métodos probabilísticos para estimar sua confiabilidade. Os Métodos Diretos estão implementados no programa SHELXS (SHELDRICK, 2008), utilizado nesse trabalho para resolução da estrutura da chalcona em estudo. Esses métodos são os mais recomendados para estruturas que possuem átomos sem muita diferença de número atômico.

2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

2.5.1 Contexto Histórico

A partir do século XVII os fenômenos da natureza começaram a ser estudados com mais rigor, sobretudo pelos métodos experimentais de Galileu Galilei, as leis da mecânica clássica de Issac Newton e do aparato matemático para sua análise. A partir de então uma série de outras teorias surgiram e proporcionaram um desenvolvimento nunca antes experimentado pela humanidade. Em 1801, Thomas Young forneceu evidências experimentais convincentes sobre a natureza ondulatória da luz, observando os efeitos de difração e interferência produzidos quando a luz passa por dois orifícios adjacentes.

Aproximadamente em 1860, James Clerk Maxwell desenvolveu uma teoria que unificou as leis da eletricidade e do magnetismo que acabou gerando as conhecidas quatro equações de Maxwell. Em 1888, Heinrich Hertz mostrou que ondas de rádio eram produzidas por cargas aceleradas em uma descarga elétrica, como previa as equações de Maxwell. Em 14 de dezembro de 1900, Max Planck apresentou seu artigo “Sobre a Teoria da Lei de Distribuição de Energia do Espectro Normal” em uma reunião da Sociedade Alemã de Física que viria a provocar uma revolução na física, pois evidenciava a quantização da energia. A data de sua apresentação é considerada como sendo a data do nascimento da física quântica.

Em 1911, Enerst Rutherford propôs um modelo atômico onde os elétrons giram ao redor do núcleo em diferentes órbitas. Contudo, esse modelo apresentava uma dificuldade fundamental. A teoria eletromagnética clássica previa que partículas carregadas aceleradas emitem energia na forma de ondas eletromagnéticas. Desta forma, um elétron girando ao redor do núcleo deveria perder energia continuamente através da radiação, o que resultaria em uma

trajetória helicoidal até o núcleo. Niels Bohr propôs em 1913 uma solução para o problema do modelo de Rutherford aplicando um conceito de quantização da energia para o átomo de hidrogênio. Pois, se o momento angular do elétron fosse quantizado, ele só poderia se mover em algumas órbitas permitidas. Em 1923, Louis de Broglie sugeriu que o movimento dos elétrons poderia ter um aspecto ondulatório devido à quantização que ocorre nesse tipo de movimento. Desta forma, de Broglie unificou os conceitos de partícula e onda.

Contudo, no final do século XIX, o cenário das ciências naturais era tão favorável que Lord Kelvin chegou a afirmar em uma conferência proferida na *Royal Society* e intitulada *Nuvens do século 19 sobre a Teoria Dinâmica do Calor e da Luz*, “agora não há nada novo por ser descoberto em física. Tudo o que resta são medidas cada vez mais precisas a não ser por duas pequenas nuvens no horizonte da física” (PIZA, 2005). As nuvens que Lord Kelvin havia citado eram os resultados negativos dos experimentos de Michelson-Morley e a não explicação das propriedades radiantes do “corpo negro”. No início do século XX essas pequenas nuvens foram dissipadas e mudaram as bases das ciências naturais, sendo que o primeiro problema levou à Teoria da Relatividade proposta por Albert Einstein em 1905 sendo concluída em 1915 e o segundo problema levou ao desenvolvimento da Mecânica Quântica durante a primeira metade do século XX que formalmente foi obra do esforço conjunto de muitos físicos como: Albert Einstein, Werner Heisenberg, Max Planck, Louis de Broglie, Niels Bohr, Erwin Schrödinger, Max Born, John Von Neumann, Paul Dirac, Wolfgang Pauli, Richard Feynman e outros. Inicialmente Heisenberg, Max Born e Jordan utilizaram uma notação matricial. Schrödinger postulou a existência de uma função diferencial chamada de função onda Ψ , que é uma função dependente do tempo, e contém todas as informações possíveis sobre o sistema. Utilizando a função de onda, é possível descrever um estado quântico e estudar sistemas

moleculares com vários elétrons através da resolução da função de onda para o sistema considerado (HEHRE *et al.*, 1986; EISBERG & RESNICK, 1988).

Teoricamente a mecânica quântica pode prever as propriedades de um átomo individual ou uma molécula. Na prática as equações podem ser resolvidas exatamente somente para sistemas com um elétron. O operador Hamiltoniano atômico da equação de Schrödinger não relativística possui um termo de interação elétron-elétron para o qual não existe solução exata para sistemas com mais de duas partículas. Entretanto, é impossível a solução da equação de Schrödinger sem que sejam feitas algumas aproximações. Neste trabalho foi utilizado a Teoria do Funcional de Densidade (DFT- *Density Functional Theory*) com o funcional M06-2X e funções de base 6-311+G(d,p). Desta forma, será feita uma breve discussão sobre a DFT (TRUHLAR *et. al.*, 2008).

2.5.2 Formalismo do Teorema do Funcional de Densidade

Nas últimas décadas, os métodos *ab initio* estão sendo largamente empregados na química quântica computacional. Contudo, esses métodos apresentam limitações e, sobretudo a dificuldade computacional de realizar cálculos acurados utilizando conjuntos de bases grandes para moléculas contendo muitos átomos. Diferente dos métodos *ab initio*, que usam funções de onda, a DFT usa o conceito de densidade de probabilidade eletrônica ρ .

O método original proposto por Thomas-Fermi e J. C. Slater utiliza o conceito de um funcional de densidade para a energia. Contudo, foi somente em 1964 que a prova final foi dada com a publicação de dois teoremas por Hohenberg e Kohn (HOHENBERG, 1986), que legitimaram o uso da densidade eletrônica como variável básica. Os dois teoremas propostos por Hohenberg e Kohn mostraram que a energia total de um sistema eletrônico é um funcional da densidade eletrônica $E[\rho]$. Contudo, ainda existia um problema, os dois

teoremas de Hohenberg-Kohn não descrevia a forma com a qual o funcional de energia variava com a densidade. Então em 1965, Kohn e Sham mostraram que a partir da derivação de um conjunto de equações de um elétron, em teoria, era possível obter a densidade eletrônica (HOHENBERG & KOHN, 1964).

2.5.2.1 Primeiro Teorema de Hohenberg-Kohn

Hohenberg e Kohn mostraram em 1964, que para moléculas no estado fundamental e não degenerado, a energia molecular no estado fundamental bem como a função de onda e todas outras propriedades elétricas são unicamente determinadas pela densidade de probabilidade eletrônica no estado fundamental. Considerando um Hamiltoniano não relativístico para um sistema com N elétrons.

$$H = T + V_{ee} + \hat{U} \quad (2.23)$$

Onde T é o operador energia cinética, V_{ee} é o operador de repulsão elétron-elétron que inclui a repulsão Coulombiana e os termos de troca e correlação e U é operador para energia potencial de interação elétron-núcleo, dado por:

$$\hat{U} = \sum_i^N \sum_k -\frac{Z_k}{|\mathbf{R}_k - \mathbf{r}_i|} = \sum_i v(\mathbf{r}_i) \quad (2.24)$$

Supondo que, o estado fundamental é não degenerado e separando o potencial externo em um funcional da densidade eletrônica, a energia total do sistema é dada por:

$$E_0 = \langle \psi | T + V_{ee} | \psi \rangle + \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.25)$$

Onde a densidade eletrônica é definida como:

$$\rho(\mathbf{r}_1) = \int \dots \int \Psi^*(r_1, r_2, \dots, r_n) \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) dr_2, dr_3, \dots, dr_n \quad (2.26)$$

e $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ é a solução do estado fundamental do Hamiltoniano. Os operadores T e V_{ee} aplicam-se de forma universal a todos os sistemas eletrônicos. Então, os sistemas eletrônicos são completamente definidos pelo potencial externo U e pelo número total de elétrons N do sistema, que pode ser obtido através da normalização da densidade eletrônica integrando-se sobre todo o espaço.

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (2.27)$$

E utilizando-se do teorema variacional pode-se resolver a DFT.

$$\delta\{E[\rho] - \mu N[\rho]\} = 0 \quad (2.28)$$

onde μ é o potencial químico do sistema.

Conforme o primeiro teorema de Hohenberg - kohn o potencial externo U é um funcional único de $\rho(\mathbf{r})$ mais uma constante aditiva, ou seja, pode-se usar a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ como variável básica pois o potencial externo é univocamente determinado pela densidade eletrônica, a menos de uma constante física aditiva irrelevante (HOHENBERG & KOHN, 1964).

2.5.2.2 Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn

O segundo teorema de Hohenberg – Kohn diz que para qualquer aproximação da densidade eletrônica definida como $(\tilde{\rho}(\mathbf{r}))$, que satisfaça as condições de contorno:

$$\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0 \quad (2.29)$$

$$\int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (2.30)$$

Conduz a:

$$E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0 \quad (2.31)$$

Onde E_0 é a energia do estado fundamental com a densidade verdadeira do sistema.

É possível definir um funcional universal F , pois a forma do operador energia cinética e do operador da repulsão elétron-elétron é o mesmo para qualquer sistema eletrônico que possua um determinado número de partículas e possua também potencial externo, e assim tem-se:

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle \quad (2.32)$$

Percebe-se que a densidade eletrônica aproximada ($\tilde{\rho}(r)$) leva a seu próprio $\tilde{v}(r)$, \tilde{H} e $\tilde{\Psi}(r)$. Podemos utilizar $\tilde{\Psi}(r)$ como uma função tentativa para encontrar $\rho(r)$ em um sistema com potencial $v(r)$.

Aplicando o princípio variacional tem-se:

$$E_0 = E_v[\rho] = F[\rho] + \int v(r)\rho(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] + \int v(r)\tilde{\rho}(r)dr \quad (2.33)$$

A densidade eletrônica pode ser obtida a partir de uma função de onda eletrônica antissimétrica se forem obedecidas às condições propostas por Gilbert, que são:

$$\rho(\mathbf{r}) \geq 0 \quad (2.34)$$

$$\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad (2.35)$$

$$\int \left| \nabla \rho(\mathbf{r})^{\frac{1}{2}} \right|^2 d\mathbf{r} < \infty \quad (2.36)$$

Mas ainda não se pode garantir que a densidade eletrônica $\tilde{\rho}(r)$ corresponda a um potencial fisicamente razoável. Contudo Levy propôs um método que permite contornar esse problema denominado de “Procura Restrita de Levy”, que consiste em testar todas as densidades eletrônicas tentativas de

forma que para cada densidade devem-se encontrar as funções de onda $\Psi(\mathbf{r})$ que minimizem $F(\rho)$ e que gere a respectiva densidade eletrônica.

$$F[\rho] = \langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi_0 \rangle = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle \quad (2.37)$$

Substituindo a Equação 2.37 na Equação 2.33 temos:

$$E_0 = \min_{\rho} \{ \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \} = \min_{\rho} E_v[\rho] \quad (2.38)$$

A minimização interna $\min_{\Psi \rightarrow \rho}$ está restrita a todas as funções de onda, Ψ , que fornece \mathbf{r} , enquanto a minimização externa \min_{ρ} é feita sobre todos os possíveis ρ (HOHENBER & KOHN, 1964).

2.5.2.3 Aproximação de Kohn e Sham

Kohn e Sham consideram um sistema de partículas não interagente, ou seja, onde existem apenas partículas independentes. Eles definiram uma nova função universal $G[\rho]$, dada por:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.39)$$

Onde $T_s[\rho]$ é o funcional de energia cinética do sistema não interagente, mas que possui a mesma densidade eletrônica de um sistema interagente E_{sc} e inclui o termo de interação elétron-elétron não clássica mais a diferença $T[\rho] - T_s[\rho]$ onde $T[\rho]$ é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem. Eles reescreveram a equação do funcional da energia explicitando a repulsão coulombiana elétron-elétron e usando a nova função universal.

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.40)$$

Utilizando um procedimento auto-consistente e orbitais de um elétron é possível calcular acuradamente a energia cinética através de um procedimento auto-consistente:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \Psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \Psi_i \right\rangle \quad (2.41)$$

O Hamiltoniano efetivo de um elétron de Kohn-Sham fica:

$$H_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(\mathbf{r}) \quad (2.42)$$

O potencial efetivo é dado por:

$$v_{ef}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{sc}(\mathbf{r}), \quad (2.43)$$

e o potencial de troca-correlação v_{sc} é dado por

$$v_{sc}(\rho) = \frac{\delta E_{sc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.44)$$

Desta forma, a densidade eletrônica é escrita em termos do orbital como:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.45)$$

Então, a partir da equação de Schrödinger de um elétron é possível obter os orbitais de Kohn-Sham:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef} \right) \Psi_i = \varepsilon_i \Psi_i \quad (2.46)$$

A energia total é dada por:

$$E = \sum \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{sc}[\rho] - \int v_{sc}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (2.47)$$

As equações (2.43), (2.44) e (2.45) constituem o esquema auto-consistente de Kohn-Sham (KOHN & SHAM, 1965).

CAPÍTULO 3: METODOLOGIA

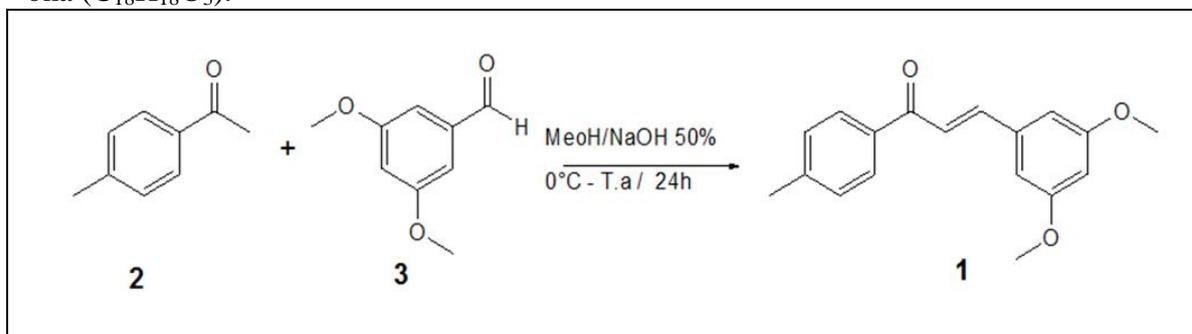
3.1 METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

3.1.1 Cristalização

A chalcona (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ona ($C_{18}H_{18}O_3$) foi sintetizada no Laboratório de Instrumentação (LI), utilizado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares (PPGCM), localizado na Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas (UnUCET) da Universidade Estadual de Goiás (UEG).

Em um frasco de 25 mL foram adicionados 0,3003 g (2,24 mmol) de 4 – metilacetofenona, posteriormente arrefeceu-se em um banho de gelo. Em seguida, foram adicionados 9 mL de uma solução de NaOH (50 % w / v) e 0,41 g (2,24 mmol) de 3,5- dimethoxybenzaldehyde Figura 7. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e após este tempo a solução foi arrefecida em água gelada e neutralizada com solução de HCl a 50 %. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado por recristalização a partir de metanol. O composto $C_{18}H_{18}O_3$, foi cristalizado a partir de metanol em 5 dias pela técnica de evaporação lenta.

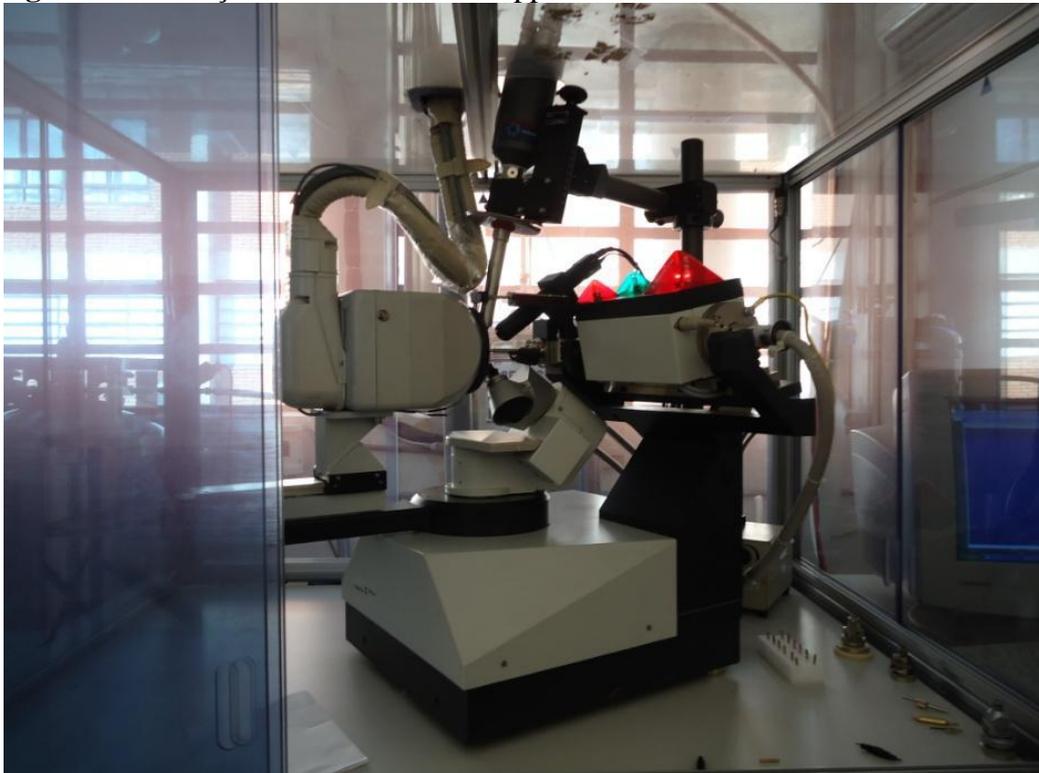
Figura 7. Reação de formação da (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)-prop-2-en-1-ona ($C_{18}H_{18}O_3$).



3.1.2 Coleta e Difração de Raios-X

A coleta das reflexões difratadas pelo monocristal (E)-3-(3,5-dimetóxfenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona foi realizada em um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD Figura 7 à temperatura ambiente. Esse equipamento consiste basicamente de uma fonte de raios-X, um goniômetro com geometria *kappa* e um detector de área do tipo CCD (*Charge Couple Device*). Para a geração de raios-X utilizou-se um tubo selado com ânodo de filamento de molibdênio MoK α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$). O goniostato *kappa* possui um sistema de quatro graus de liberdade: θ (*theta*), ω (*ômega*), K (*kappa*) e φ (*phi*). Existem três possibilidades de rotação para a amostra e uma para o detector. O detector pode movimentar-se ainda através do eixo translacional, Dx, que varia a distância do detector em relação ao cristal. O detector de área tipo CCD possui uma câmera CCD de 95 mm como detector e geometria angular *K*.

Figura 8: Ilustração do difratômetro Kappa CCD Enraf-Nonius do IFSC da USP.



O cristal do composto puro foi montado em um capilar de vidro e colocado no difratômetro de raios-X. Ao incidir no cristal o feixe de raios-X (monocromático e colimado) é difratado, seus picos de difração são coletados no detector, tipo CCD e a radiação X é transformada em luz visível por uma agente fosforescente (Gd_2O_2S dopado com térbio). Os sinais lidos são amplificados, digitalizados e enviados ao computador pelo detector, onde finalmente o padrão de difração pode ser tratado. O *software* utilizado na coleta foi o COLLECT, para o refinamento dos parâmetros de cela e redução dos dados o HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI & MINOR, 1997).

3.1.3 Solução e Refinamento

A solução da estrutura envolve a obtenção dos fatores de estrutura normalizados a partir dos fatores de estruturas coletados e a execução da Estatística de Wilson a fim de se verificar o caráter cêntrico, não-cêntrico ou hipercêntrico (KARLE & HAUPTMAN, 1950). Classificada a característica da distribuição eletrônica, é possível encontrar o grupo espacial no qual a amostra se enquadra melhor. A resolução da estrutura por Métodos Diretos considera todos os átomos iguais e sua vibração isotrópica. Os Métodos Diretos permitem a obtenção das fases do fator de estrutura diretamente de um único conjunto de amplitudes observadas utilizando relações matemáticas (STOUT *et al.*, 1989). Uma vez obtido o mapa de densidade eletrônica para a estrutura foi possível verificar a existência de fragmentos moleculares reconhecíveis. Se alguns fragmentos da estrutura forem reconhecidos, existem procedimentos iterativos que podem revelar as posições aproximadas de átomos adicionais até que seja obtida uma estrutura preliminar (MÜLLER *et al.*, 2006).

A estrutura do composto foi resolvida utilizando os Métodos Diretos com o programa SHELXS 97 (SHELDRICK, 2008) do pacote de programas WinGX (FARRUGIA, 2012) e anisotropicamente refinada com matriz completa de

mínimos quadrados F^2 utilizando o programa SHELXL 97 (SHELDRICK, 2008). Inicialmente a estrutura foi resolvida no grupo $P2_1/a$ que não é um grupo convencional. A fim de realizar a conversão para um eixo convencional, ou seja, de a para c utilizou-se a seguinte matriz de transformação:

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c \\ -b \\ a \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

A matriz acima permuta os eixos a e c e adota o sentido negativo de b para criação da cela $P2_1/c$. Após a permuta os eixos a e c para a criação da cela convencional $P2_1/c$. No modelo inicial da molécula, os átomos de hidrogênio não foram localizados, pois estes possuem fraco poder de espalhamento e intensa vibração térmica. A opção para adição dos átomos de hidrogênio foi posicioná-los geometricamente e refiná-los aplicando o método “riding model” [C-H 0.93 Å para C sp^2 e C-H 0.96 Å para C sp^3] com $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ para C sp^2 e $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$ para C sp^3 . Desta forma, o composto foi resolvido no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$.

O método de mínimos quadrados de matriz completa visa a melhor convergência entre os fatores de estrutura observados $|F(S)|_{obs}$ e calculados $|F(S)|_{calc}$ usando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). A técnica de refinamento é um procedimento guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Os mínimos quadrados são princípios onde a soma dos erros ao quadrado é minimizada pela função M (MÜLLER *et al.*, 2006) conforme equação abaixo:

$$M = \sum_S w_s \left[|F(S)|_{obs}^2 - |F(S)|_{calc}^2 \right]^2. \quad (3.2)$$

Onde w_s é o peso atribuído a cada reflexão, sendo que o melhor modelo é aquele que minimiza M , ou seja, a posição dos átomos no modelo é ajustada para que estes se aproxime do valor obtido experimentalmente.

A avaliação da consistência entre o modelo cristalográfico obtido e a estrutura real é dada pelo índice residual R , ou ainda, índice de discordância, pois representa a diferença relativa média entre as amplitudes calculadas $|F(\mathbf{S})|_{calc}$ e as amplitudes observadas $|F(\mathbf{S})|_{obs}$, ou seja, é uma estimativa da concordância relativa do modelo com a estrutura real, definido por:

$$R = \frac{\sum_S (|F_{obs}(\mathbf{S})| - |F_{calc}(\mathbf{S})|)}{\sum_S |F_{obs}(\mathbf{S})|} \quad (3.3)$$

Wilson mostrou que o valor de R para uma estrutura orientada aleatoriamente na cela unitária depende da existência de centro de inversão. Os valores obtidos por ele são: R (centrossimétrico) = 0,828 e R (não centrossimétrico) = 0,586 (WILSON, 1950). Desta forma, o valor calculado para R deve ser menor que os valores acima para indicar que a solução da estrutura é pelo menos parcialmente correta. Para uma estrutura confiável, R deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Outro índice que possibilita uma avaliação alternativa do refinamento é o R_W , que é obtido elevando-se ao quadrado todos os fatores de estrutura associados. Desta forma, os correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação aos correspondentes às reflexões mais fracas, e assim:

$$R_W = \left(\frac{\sum w(|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{calc}^2)^2}{\sum w(|F(\mathbf{S})|_{obs}^2)^2} \right)^{1/2} \quad (3.4)$$

Seus valores devem estar próximos a $R_W = 0,83$ para estruturas centrossimétricas e $R_W = 0,59$ para estruturas não-centrossimétricas.

Uma variação do índice residual R é denotado por R_{obs} . Esse índice possui a mesma definição de R , da Equação 3.3. Contudo, utiliza-se para o cálculo somente as reflexões com $F \geq 4\sigma|F|$ (observadas), onde σ é o erro estimado. Normalmente, os valores de R e R_{obs} são bastante próximos, a não ser que o tempo de exposição do cristal seja menor que o necessário ou ele difrate pouco.

Um bom conjunto de dados é primordial para que o refinamento atinja uma convergência. Em grande parte dos experimentos, algumas reflexões são medidas mais de uma vez. Uma análise dessas reflexões redundantes pode revelar se as medidas são confiáveis. O parâmetro R_{int} é muito usado para essa análise, onde $I(S)_i$ é a i -ésima medida da reflexão S e $\langle I(S) \rangle$ é a média das reflexões redundantes:

$$R_{int} = \frac{\sum_s \sum_{i=1}^N [\langle I(S) \rangle - I(S)_i]}{\sum_s \sum_{i=1}^n I(S)_i} \quad (3.5)$$

Quando o R_{int} é calculado usando reflexões independentes que deveriam ter intensidades iguais por razões de simetria, a notação R_{sym} é usada.

Outra importante figura de mérito é o *Goodness of Fit* (*Goof*). Esta figura de mérito indica a qualidade do refinamento de uma estrutura cristalográfica realizando uma comparação entre os fatores de estrutura medidos experimentalmente e aqueles calculados teoricamente, conforme a Equação 2.35.

$$Goof = \left[\sum_s w \frac{(|F(S)|_{obs}^2 - |F(S)|_{calc}^2)^2}{(m-n)} \right]^{1/2} \quad (3.6)$$

onde m corresponde ao número de observações e n ao número de parâmetros do refinamento que equivale aos graus de liberdade. O valor ideal para a figura de mérito *Goof* é a unidade (MÜLLER *et. al.*, 2006). Um *Goof* > 5 indica algum

problema com um dos conjuntos, já um *Goof* menor que a unidade, indica que o modelo proposto é melhor que o conjunto de dados, o que não tem sentido físico.

Valores aceitáveis das figuras de mérito indicam R , R_w , R_{int} e *Goof* indicam a qualidade e a convergência do refinamento de uma estrutura cristalográfica através de comparações entre os fatores de estrutura medidos experimentalmente e os calculados teoricamente. Esses testes estatísticos reforçam a confiança no modelo que está sendo construído, porém não são conclusivos com relação à correção dos resultados obtidos, pois é a coerência química que tem precedência sobre os resultados estatísticos.

Finalizando o trabalho de construção do modelo cristalográfico, todas as informações cristalográficas são armazenadas em um arquivo texto comum, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF). Adotado em 1991 pela *International Union of Crystallography* (IUCr).

3.1.4 Validação e Depósito em Banco de Dados

Na validação deve-se avaliar a qualidade do modelo obtido, estimando os possíveis erros estruturais, considerando os parâmetros estereoquímicos. Sendo a cristalografia uma metodologia analítica, erros podem ocorrer durante as etapas de determinação estrutural. Estes erros podem ser: sistemáticos ou randômicos (STOUT & JENSEN, 1989). Os erros sistemáticos estão associados ao equipamento e à própria técnica experimental. Estes erros podem ser detectados e corrigidos. Já os erros randômicos, comum em trabalhos experimentais, surgem a partir de variáveis não controláveis e não podem ser corrigidos, por exemplo, a contagem de fótons através do detector na placa de imagem.

É durante a etapa de validação que a análise desses possíveis erros é feita. Os critérios analisados são: a resolução da estrutura, os conjuntos de dados, os

parâmetros de refinamento, a vibração térmica dos átomos, a coerência das distâncias e ângulos de ligação, as interações intermoleculares, as ligações de hidrogênio, a desordem no cristal, a conectividade dos átomos e a completeza do espaço tridimensional no cristal (MÜLLER *et al.*, 2006).

A validação de uma estrutura cristalográfica é feita utilizando testes estatísticos e analisando o senso químico na estrutura obtida. O programa PLATON (SPEK, 2003) foi utilizado durante essa etapa. É possível também realizar a validação da estrutura *on line* em <http://checkcif.iucr.org>. Nos dois casos os resultados da validação são expressos em forma de alertas, que variam conforme o grau de discordância. Por exemplo, alertas do tipo A exigem que o autor revise algum aspecto da estrutura. Já alertas do tipo G referem-se normalmente à falta de informação.

Após o modelo cristalográfico ser validado e com senso químico, deve-se realizar uma análise da geometria molecular (distâncias e ângulos), estudos supramoleculares e ligações inter e intramoleculares. Concluída a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato CIF pode ser depositado em um banco de dados apropriado, que no caso de pequenas moléculas é o CSD mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) (CSD, 2000).

3.2 METODOLOGIA DO CÁLCULO TEÓRICO

A geometria inicial para os cálculos teóricos foi obtida diretamente dos dados de difração de raios-X e otimizada através da DFT 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, 2008). 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 3.7:

$$E_{xc}^{M06-2X} = \frac{x}{100} E_x^{HF} + \left(1 - \frac{x}{100}\right) E_x^{DFT} + E_c^{DFT}, \quad (3.7)$$

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 & TRUHALAR, 2007).

O conjunto de funções de base 6-311+G(d,p) é uma base 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.

Para confirmar se a geometria da estrutura otimizada realmente correspondia a um mínimo local, as frequências harmônicas foram calculadas com o mesmo nível de teoria. As frequências positivas mostraram que a estrutura otimizada realmente corresponde a um mínimo local. A estrutura otimizada foi visualizada utilizando o programa Gaussview, que também fornece uma representação visual dos modos vibracionais. A fim de investigar o ambiente energético do (E)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-methylphenyl)prop-2-en-1-one foi obtida a superfície de potencial eletrostático com o mesmo nível de cálculo (BADER, 1991), essa superfície mostra potencial eletrostático molecular em torno da estrutura molecular. Ela é obtida usando a Equação (3.8):

$$V(\mathbf{r}) = \sum \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}', \quad (3.8)$$

onde $V(\mathbf{r})$ representa o potencial eletrostático no ponto \mathbf{r} criado pelo núcleo e os elétrons do sistema molecular, Z_A é a carga do núcleo A localizado em R_A , $\rho(\mathbf{r}')$ é a densidade eletrônica e \mathbf{r}' é a variável de integração. O mapa de potencial eletrostático é uma importante ferramenta para o estudo do mecanismo de interação química entre o fármaco e o receptor, além de interações de hidrogênio. As regiões dos mapas de potencial eletrostático com coloração avermelhadas possuem alta densidade de cargas negativas e apresentam maior propensão a ataques eletrofílicos. Por outro lado, a região azul, representa a área na qual a carga é positiva e assim ocorre uma maior probabilidade de ataques nucleofílico. O mapa de potencial eletrostático é comumente utilizado para descrever interações fármaco-receptor e interações em substratos de enzimas, pois mostra as forças eletrostáticas que atuam a longas distâncias.

Foram obtidos também com o mesmo nível de cálculo, o orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*) e o orbital molecular de mais baixa energia desocupado (LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Esses orbitais são os principais orbitais utilizados em um estudo de reatividade química. O HOMO é o orbital molecular do nucleófilo e, portanto o mais propenso a perder seus elétrons, já o LUMO é o orbital que apresenta menor energia entre os orbitais não ocupados, ou seja, o mais propenso a acomodar elétrons doados.

O nível de teoria empregado nos cálculos foi a DFT com o funcional M06-2X e conjunto de funções de base 6-311+G(d,p) obtido no programa Gaussian 09 (FRISCH, 2010) e visualizados no Gaussview (GaussView, 2004).

CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 ESTRUTURA CRISTALINA DA CHALCONA C₁₈H₁₈O₃

A dimetoxi-chalcona C₁₈H₁₈O₃ cristalizou-se inicialmente no grupo espacial centrossimétrico P2₁/a, que mais tarde foi transformado para um grupo convencional P2₁/c. A molécula é uma chalcona com 3,5-dimetoxifenil e 4-metilfenil ligados a dois anéis aromáticos conectados pelo grupo –CO-CH=CH- (TERNAVISK *et.al.*, 2014). A Tabela 2 apresenta os parâmetros cristalográficos do composto (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona.

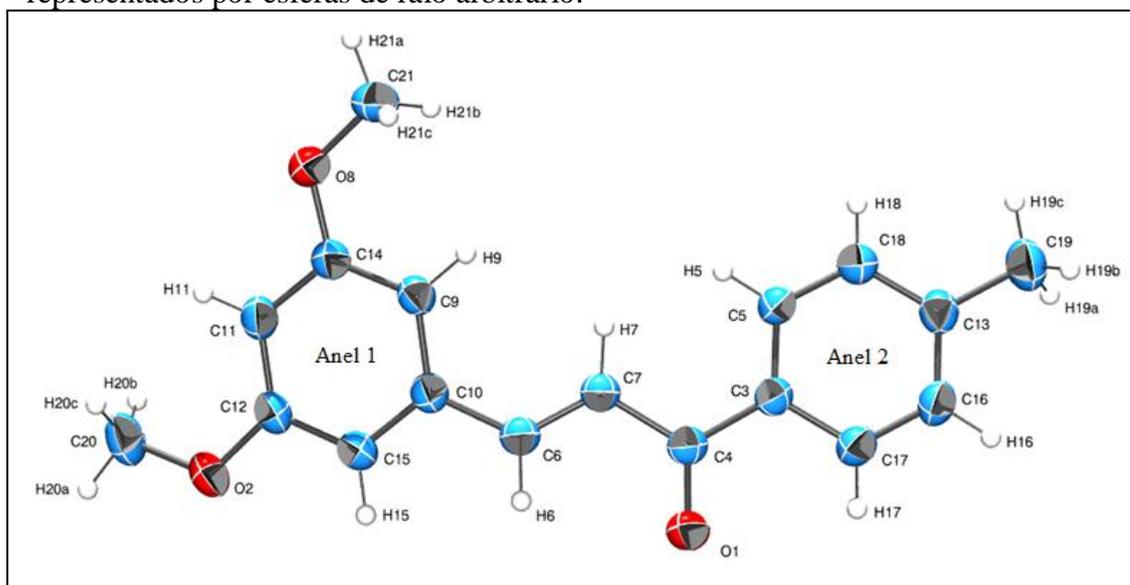
Tabela 2. Dados cristalográficos para o composto C₁₈H₁₈O₃.

Massa Molar	282,32u.a.
Temperatura de Coleta	293 K
Comprimento de Onda (λ)	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclinic
Grupo Espacial	P2 ₁ /c
Parâmetros de Cella	$a = 16,8489(4)$ Å
	$b = 11,5390(3)$ Å
	$c = 8,0891(2)$ Å
	$\beta = 103,506(2)^0$
Volume	1529,18 Å ³
Z, Densidade Calculada	4, 1,29 mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0,083mm ⁻¹
F(000)	600.0
Reflexões Coletadas / Únicas	30952/3127
Método de Refinamento	Métodos Diretos
Goodness-of-fit, F^2	1,020
Final R Índices [$I > 2\sigma(I)$]	0,0486
R Índices (all data)	0,0744

O grupamento cetona insaturada apresenta conformação do tipo *E-trans* cujos átomos de hidrogênio estão orientados em direções opostas, conforme mostra a Figura 8. A ligação dupla do grupo cetona [O1-C4] de 1,228 (2) Å é uma ligação característica de Csp²-O, confirmada pelo seu valor significativamente menor do que a ligação Csp³-O do grupo CH₃ [O8-C21] com valor de 1,425(2) Å, mostrado na Tabela 4. A Figura 8 mostra a representação

ORTEP-3 da unidade assimétrica da chalcona (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona.

Figura 9. Representação ORTEP do composto $C_{18}H_{18}O_3$ mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 30% de probabilidade e os hidrogênios representados por esferas de raio arbitrário.



A estrutura apresenta dois anéis aromáticos com dois grupos $-O-CH_3$ um ligado ao C12 e o outro ao C14 do Anel 1, um grupo $-CH_3$ ligado ao C13 do Anel 2, o qual está ligado ao grupo $[-CO-CH=CH-]$ a partir do C10 e C3 dos anéis aromáticos. Os anéis aromáticos 1 e 2 são predominantemente planares com um desvio médio de $0,0095\text{\AA}$ e $0,0054\text{\AA}$ respectivamente.

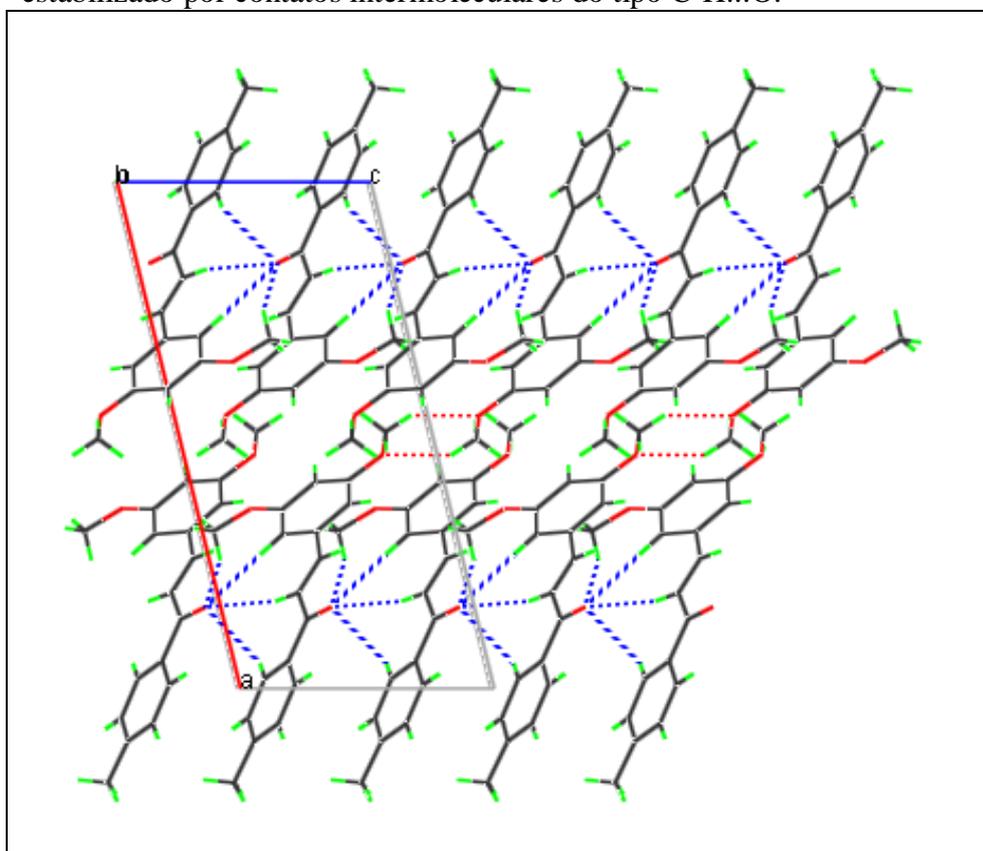
Tabela 3. Ligações de hidrogênio não-clássicas para o composto $C_{18}H_{18}O_3$.

D-H ... A (Å)	D-H (Å)	H-A (Å)	D-A (Å)	D-H ...A (°)	Simetria
C9-H9 ...O1	0,930	2,528	3,456(2)	175,82(1)	x,-y+1/2+1,+z-1/2
C7-H7 ...O1	0,930	2,571	3,472(2)	163,26(1)	x,-y+1/2+1,+z-1/2
C5-H5 ...O1	0,930	2,800	3,588(2)	143,14(1)	x,-y+1/2+1,+z-1/2
C21-H21 ...O1	0,960	2,732	3,388(2)	126,17(2)	x,-y+1/2+1,+z-1/2
C20-H20 ...O2	0,960	2,701	3,658(2)	173,23(2)	x-1/2,-y+1/2,z

O arranjo espacial do $C_{18}H_{18}O_3$ não apresenta interação intermolecular forte. O seu empacotamento cristalino é estabilizado por contatos intermoleculares do tipo C-H...O. Essas interações são as responsáveis pela

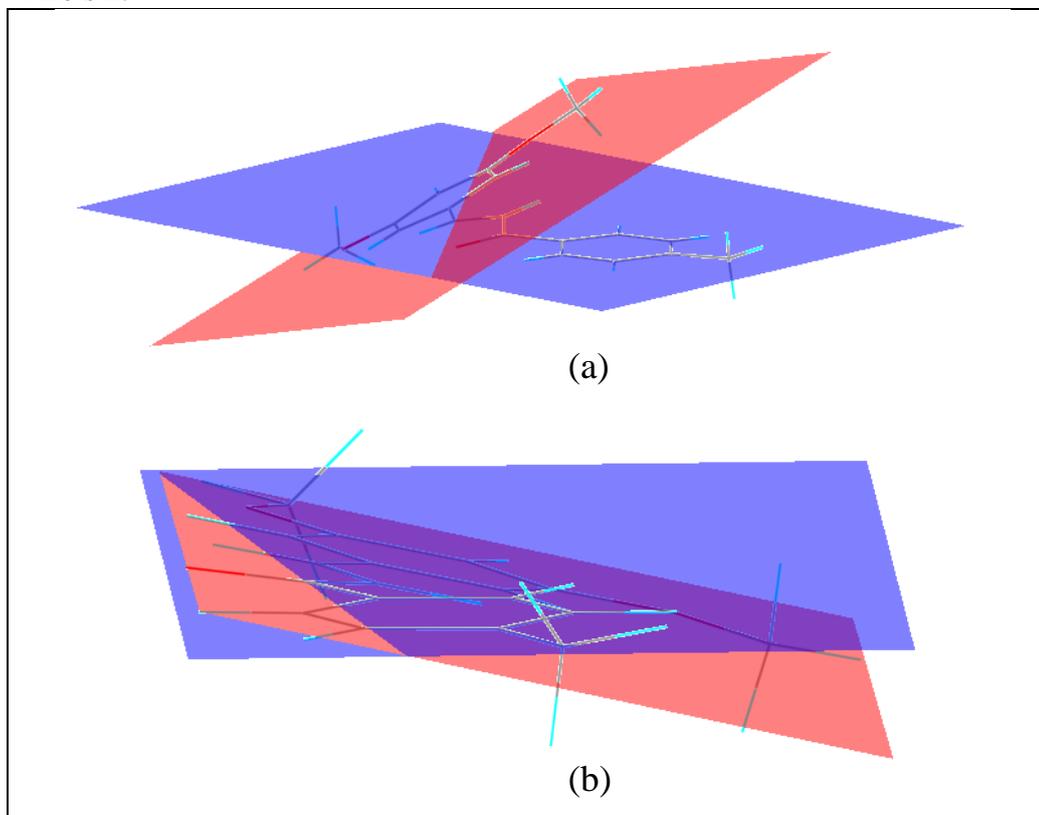
agregação de moléculas no cristal Tabela 3. Os grupamentos C5-H5 ...O1, C7-H7 ...O1, C9-H9 ...O1 e C21-H21 ...O1 são os que mais participam de interações. Desta forma, eles agrupam duas moléculas adjacentes resultando em um empilhamento que cresce ao longo da direção do eixo *c*, conforme pode ser observado na Figura 10. A interação C20-H20 ...O2 contribui para o crescimento da estrutura ao longo do eixo *b* via $x-1/2, -y+1/2, z$, a formação da rede tridimensional via ao longo da direção do eixo *b*.

Figura 10. Empacotamento cristalino visualizado ao longo do eixo *b* estabilizado por contatos intermoleculares do tipo C-H...O.



Os ângulos de torção para $-C6=C7-C4-C3$ são $-175,3(3)^\circ$, $-179,2^\circ$ e $167,5(8)^\circ$, $177,0^\circ$ para $-C10-C6=C7-C4$. Os planos entre os dois anéis aromáticos formam um ângulo de $28,4(5)^\circ$ para estrutura cristalográfica e $12,8^\circ$ para estrutura otimizada Figura 11.

Figura 11. Ângulo formado pelos planos dos anéis aromáticos, (a) estrutura cristalográfica e (b) estrutura otimizada. Os planos em vermelho correspondem aos planos formados pelos Anéis 1 e os planos em azul pelos Anéis 2.



Os dados geométricos, experimentais e teóricos, são apresentados na Tabela 4. As mais notáveis discrepâncias foram observadas nas ligações C4-O1 [1,228(2) Å e 1,214 Å], C5-C18 [1,377(2) Å e 1,391 Å] e nos ângulos de ligação C4-C7-C6 [121,5(1)° e 120,1°].

Os parâmetros geométricos cristalográficos e teóricos (comprimentos e ângulos de ligação) obtidos a partir da otimização da geometria são similares, apresentaram desvio médio de 0,008 e 0,5 Figura 12 (a) e 12 (b). As diferenças ocorreram devido aos dados cristalográficos pertencerem à fase sólida enquanto os dados teóricos pertencem à molécula otimizada no vácuo (TERNAVISK *et.al.*, 2014).

Tabela 4. Distâncias interatômicas e ângulos de ligação para os átomos não hidrogenóides do composto C₁₈H₁₈O₃.

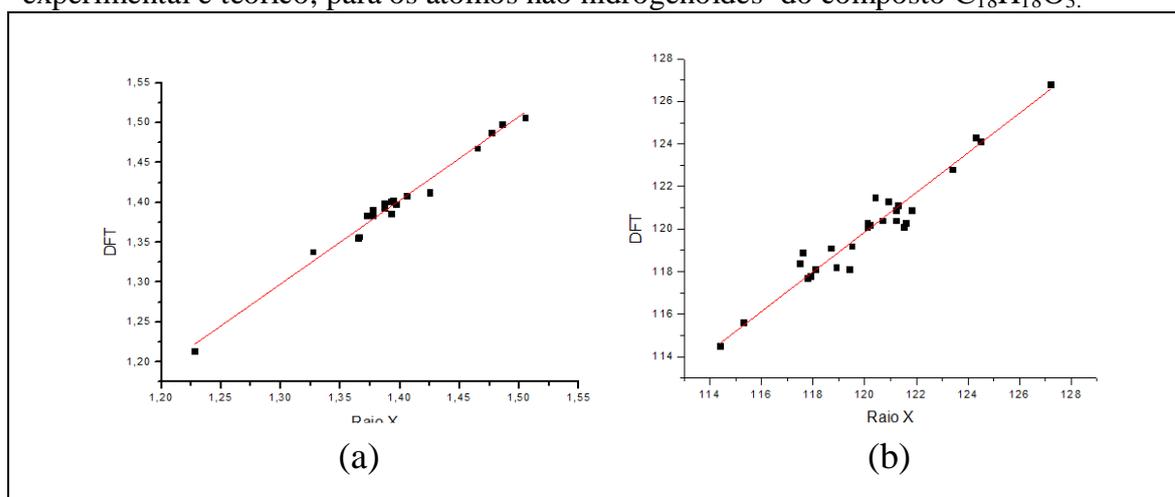
Ligação	Raio-X (Å)	DFT (Å)	Ângulos de ligação	Raio-X (°)	DFT (°)
C3-C5	1,387(2)	1,394	C12-O2-C20	117,8(1)	117,7
C3-C17	1,397(2)	1,398	C4-C3-C5	123,4(1)	122,8
C3-C4	1,486(2)	1,498	C4-C3-C17	118,9(1)	118,2
C4-O1	1,228(2)	1,214	C5-C3-C17	117,6(1)	118,9
C4-C7	1,477(3)	1,488	O1-C4-C3	120,1(1)	120,3
C5-C18	1,377(2)	1,391	O1-C4-C7	120,4(1)	121,5
C6-C7	1,327(3)	1,338	C3-C4-C7	119,4(1)	118,1
C6-C10	1,465(2)	1,468	C3-C5-C18	121,2(1)	120,4
C9-C14	1,377(2)	1,384	C7-C6-C10	127,2(1)	126,8
C9-C10	1,406(2)	1,408	C4-C7-C6	121,5(1)	120,1
C10-C15	1,393(2)	1,386	C14-O8-C21	117,9(1)	117,8
C11-C12	1,377(3)	1,384	C10-C9-C14	118,7(1)	119,1
C11-C14	1,394(2)	1,403	C6-C10-C15	118,1(1)	118,1
C12-O2	1,365(2)	1,355	C9-C10-C15	120,1(1)	120,1
C12-C15	1,393(2)	1,401	C12-C11-C14	119,5(1)	119,2
C13-C18	1,387(3)	1,393	O2-C12-C11	124,5(1)	124,1
C13-C16	1,387(2)	1,399	O2-C12-C15	115,3(1)	115,6
C13-C19	1,505(2)	1,506	C11-C12-C15	120,2(1)	120,2
C14-O8	1,366(2)	1,357	C16-C13-C18	117,5(1)	118,4
C16-C17	1,372(2)	1,384	C16-C13-C19	121,6(2)	120,3
C20-O2	1,425(3)	1,413	C18-C13-C19	120,9(2)	121,3
C21-O8	1,425(2)	1,412	O8-C14-C9	124,3(1)	124,3
			O8-C14-C11	114,4(1)	114,5
			C9-C14-C11	121,3(1)	121,1
			C10-C15-C12	120,1(1)	120,1
			C13-C16-C17	121,8(1)	120,9
			C3-C17-C16	120,7(2)	120,4
			C5-C18-C13	121,2(1)	120,9

Uma ferramenta muito útil para estudar os contatos intermoleculares é através da superfície molecular de Hirshfeld que pode ser obtida a partir do software Crystal Explorer (WOLFF *et al.*, 2012).

Esta superfície é construída levando-se em consideração a densidade eletrônica de uma molécula em relação às outras moléculas vizinhas dentro de um cristal. Cada constituinte estrutural apresenta uma estrutura cristalina

particular e a maneira como as moléculas estão distribuídas no espaço é fundamental para construção da superfície de Hirshfeld então essa é única para cada estrutura. Essa superfície fornece informações relacionadas aos contatos intermoleculares (MCKINNON *et al.*, 2007).

Figura 12. Dispersão entre as distâncias interatômicas (a), ângulos de ligação (b), experimental e teórico, para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{18}O_3$.



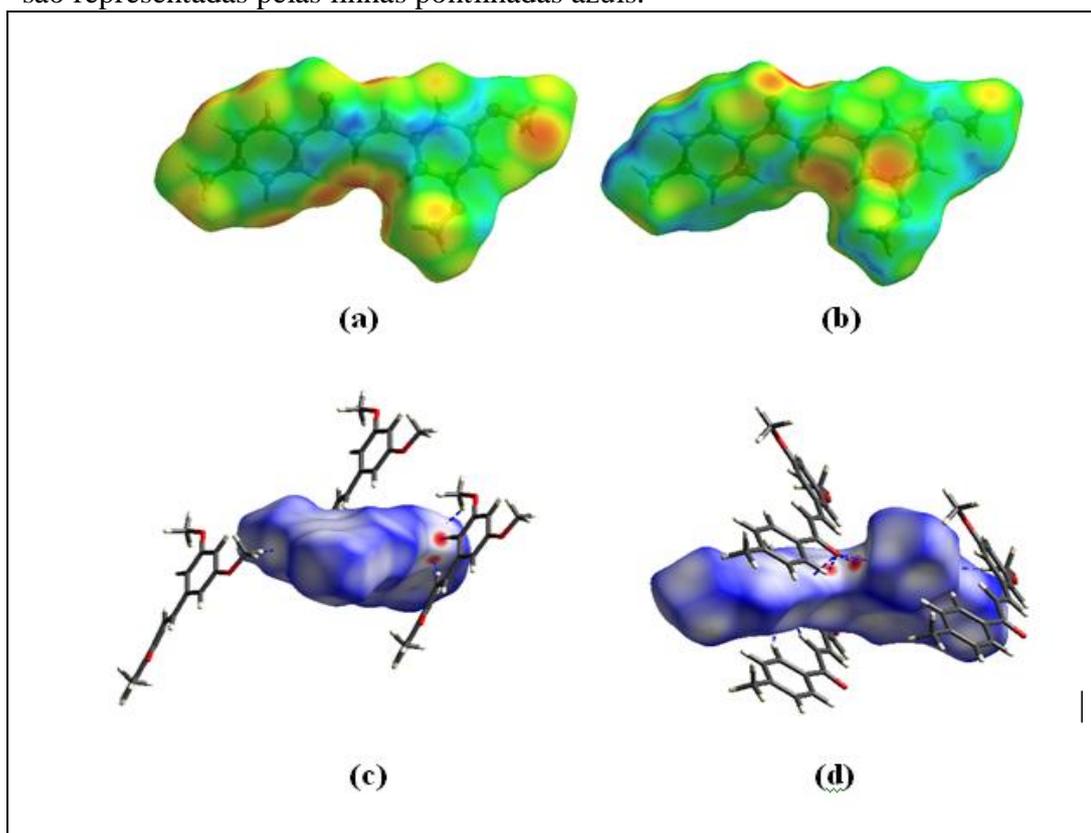
A superfície d_i Figura 13 (a) ilustra os contatos entre os núcleos dos átomos internos até a superfície. Para a superfície d_i as regiões em vermelho indicam os contatos mais intensos, ou seja, os locais onde a molécula atua como doadores de contatos intermoleculares mais fortes. Já a superfície d_e Figura 13 (b) ilustra a distância entre o núcleo dos átomos de uma molécula até a superfície Hirshfeld, onde as partes mais avermelhadas indicam as regiões receptoras de contatos intermoleculares mais intensas. Combinando as superfícies d_e e d_i e normalizadas em função do raio de Van der Waals (vdW) (Equação 5.1) obtém-se a superfície de Hirshfeld normalizada d_{norm} Figura 13 (c) e (d).

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (4.1)$$

Ela descreve as regiões onde ocorrem contatos intermoleculares, independente se a região é doadora ou receptora. As regiões que apresentam

coloração avermelhada são as regiões cujas distâncias entre os contatos são menores que o raio de Van Der Waals. Por outro lado, os contatos que apresentam distâncias maiores que os raios de Van Der Waals são representados em uma escala de branco a azul. Nas superfícies d_e e d_i as distâncias entre os contatos aumentam em escala do vermelho até o azul. Os pontos em vermelho na Figura 13 mostram os intercontatos envolvidos nas ligações de hidrogênio (MCKINNON *et al.*, 2007), além de ser uma ferramenta muito útil para o estudo de polimorfismo.

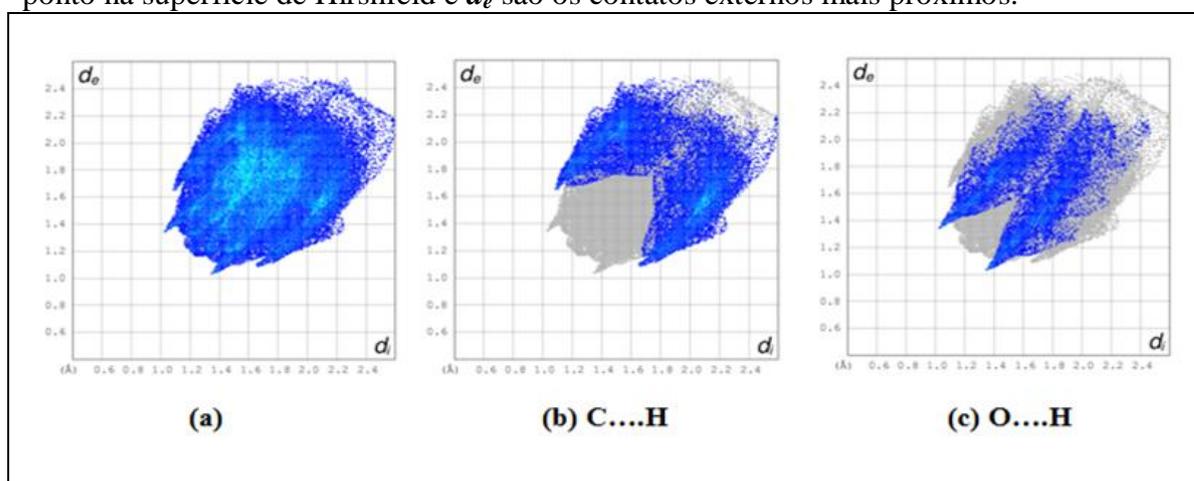
Figura 13. Superfícies de Hirshfeld (MCKINNON *et al.*, 2007), (a) d_i , (b) d_e , (c) e (d) d_{norm} obtidas através do software Crystals Explorer. As ligações de hidrogênio são representadas pelas linhas pontilhadas azuis.



A projeção bidimensional da superfície Hirshfeld resulta em um gráfico chamado de *fingerprint* (impressão digital) que descreve os contatos em torno da molécula Figura 14 (a). Através dos *fingerprints* é possível identificar as

ligações C...H e O...H Figura 14 (b) e (c) respectivamente. As ligações de hidrogênio não-clássicas mesmo contribuindo energeticamente menos em relação às ligações de hidrogênio clássicas são as principais responsáveis pela estabilização do empacotamento tridimensional. Essas ligações são classificadas como ligações de hidrogênio não-clássicas devido à baixa eletronegatividade do átomo de carbono e à fraca acidez do próton doado que se conecta a um aceptor forte (BRANDL *et al.*, 2001). Além da visualização dos contatos intermoleculares via superfície de Hirshfeld e seus *fingerprints* associados, quantificou-se os contatos intermoleculares usando o recurso PARTS (NARDELLI, 1983; NARDELLI, 1995) do pacote de programas do WinGX. Os dados obtidos são apresentados na Tabela 3.

Figure 14. (a) Fingerprint para o composto $C_{18}H_{18}O_3$. (b) C...H, (c) O...H . O contorno do *Fingerprint* é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próxima de um determinado ponto na superfície de Hirshfeld e d_e são os contatos externos mais próximos.



4.2 CÁLCULOS TEÓRICOS DA CHALCONA

4.2.1 Orbitais Moleculares de Fronteira

Os orbitais HOMO e LUMO são descritores químico-quânticos que desempenham um papel importante nas reações químicas e na formação de complexos de transferências de cargas. Eles estão diretamente relacionados à

habilidade de doar ou aceitar elétrons. A diferença entre as energias dos orbitais moleculares HOMO-LUMO é chamada de *gap*, que é um importante indicador de estabilidade molecular. Moléculas que apresentam baixos valores de *gap* são moléculas que apresentam alta reatividade, enquanto moléculas que possuem alto valor de *gap* indicam alta estabilidade da molécula, ou seja, baixa reatividade nas reações químicas (FUKUI *et al.*, 1952). A dureza η e a moleza δ de uma molécula podem ser estudadas pela teoria HSAB (*Hard and Soft Acid and Base*). Baseado na teoria dos orbitais de fronteira (HOMO-LUMO) pode-se estimar a dureza e a moleza de uma molécula usando as Equações 4.2 e 4.3 respectivamente (PARR & PEARSON, 1983). Quanto menor a dureza, menor a quantidade de energia necessária para a transição de um elétron do HOMO para o LUMO (FLEMING, 1976).

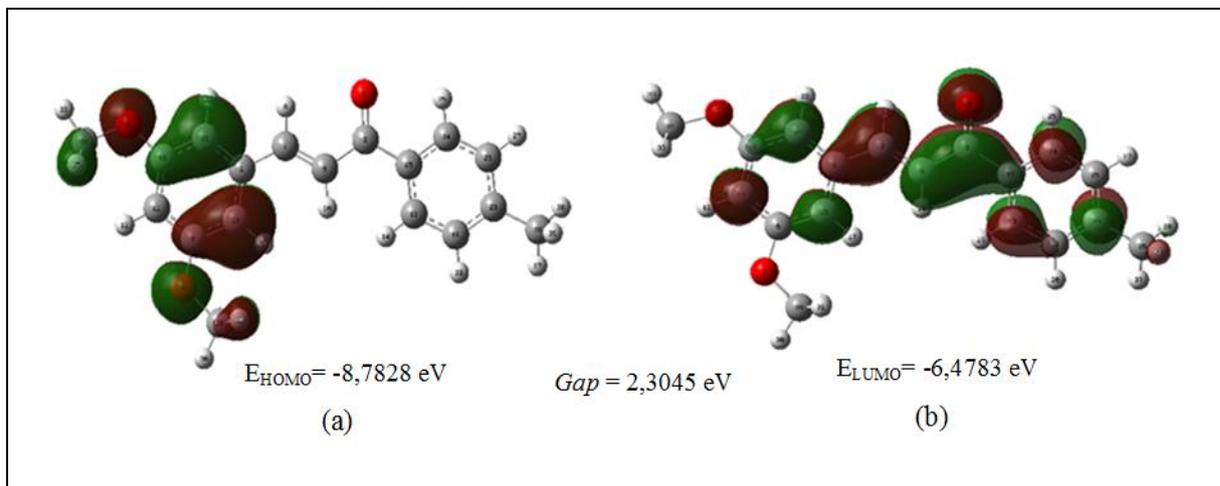
$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}, \quad (4.2)$$

$$\delta = \frac{1}{\eta} \quad (4.3)$$

A representação gráfica dos níveis de distribuição de energia para os orbitais HOMO e LUMO calculados com o nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p) estão ilustrados na Figura 15. Esses orbitais moleculares ajuda-nos a ter uma melhor compreensão da natureza das ligações químicas. Como pode ser visto na Figura 15 (a), o orbital HOMO igual a -8,7828 eV está localizado predominantemente sobre o Anel 1 (grupo dimetoxifenil), enquanto o orbital LUMO igual a -6,4783 eV Figura 15 (b) está espalhado ao longo da molécula, exceto para o grupo CH₃. Esses orbitais tem caráter π ligante e antiligante, respectivamente. O alto valor do *gap* igual a 2,3045 eV indica que este composto tem alta estabilidade química e altas energias de excitação (TERNAVISK *et.al.*, 2014). Comparado com a molécula (E)-4-methoxy-2-

[(ptolylimino)methyl]phenol (PRASAD *et al.* 2010) cujo valor é 1,842 eV, a molécula estudada apresenta uma dureza menor.

Figura 15. Distribuição dos orbitais HOMO e LUMO da chalcona $C_{18}H_{18}O_3$ com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p). Gap 2,3035 eV.



Emil Fischer propôs o mecanismo chave e fechadura, que diz que a especificidade de uma enzima (fechadura) e do seu substrato (chave) provém das características de complementaridade das respectivas moléculas. O reconhecimento de um fármaco por uma biomacromolécula depende da conformação tridimensional dos grupamentos funcionais e das propriedades de superfície do fármaco que favoreçam sua complementaridade bioquímica ao sítio de ligação. As forças intermoleculares determinam as interações de um fármaco com seu receptor biológico, sendo assim, a atividade eletrostática da micromolécula é importante para a compreensão do mecanismo fármaco-receptor (SILVERMAN, 1992).

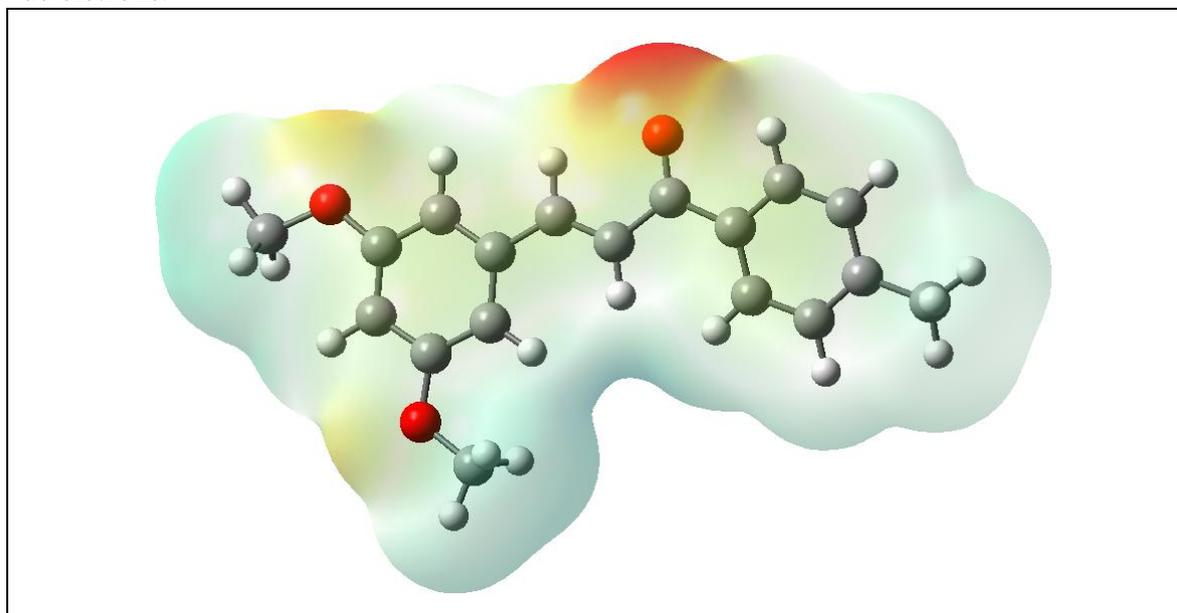
4.2.2 Superfície de Potencial Eletrostático

A Superfície de Potencial Eletrostático está ligada à distribuição de densidade eletrônica; esta ferramenta é importante para compreensão de sítios de reatividade, bem como suas interações (SALVADOR *et al.*, 2000). A

distribuição de cargas elétricas na molécula é a força motriz para interações eletrostáticas. Os MEP também é uma propriedade útil para fornecer informações específicas sobre os processos de interação de uma molécula com outra. A superfície de potencial eletrostático representada na Figura 16 mostra regiões bem definidas do $C_{18}H_{18}O_3$.

As áreas de alta densidade eletrônica correspondem às regiões na cor vermelha e estas apresentam alta densidade de elétrons, conforme pode ser visto na Figura 16. Elas estão localizadas próximas ao átomo de oxigênio O1 e aos grupos $-O-CH_3$. Próximo aos átomos de oxigênio ocorre uma concentração de cargas negativas, por outro lado próximos aos átomos de hidrogênio há uma concentração elevada de cargas positivas.

Figura 16. Superfície de Potencial Eletrostático calculado com nível de teoria M06-2X/6-311+G**. A superfície de potencial eletrostático revela que as regiões com coloração avermelhada apresentam alta densidade de elétrons enquanto as regiões positivas representadas com uma tonalidade azulada revelam áreas com baixa densidade de elétrons.



Esse comportamento contribui para a ligação das moléculas no empacotamento cristalino. O MEP e os orbitais moleculares HOMO e LUMO são importantes informações para se prever o comportamento químico de

moléculas e, conseqüentemente, sua atividade biológica em diversos sítios de reatividade (SANT'ANNA, 2009).

4.2.3 Análise Espectroscópica no Infravermelho

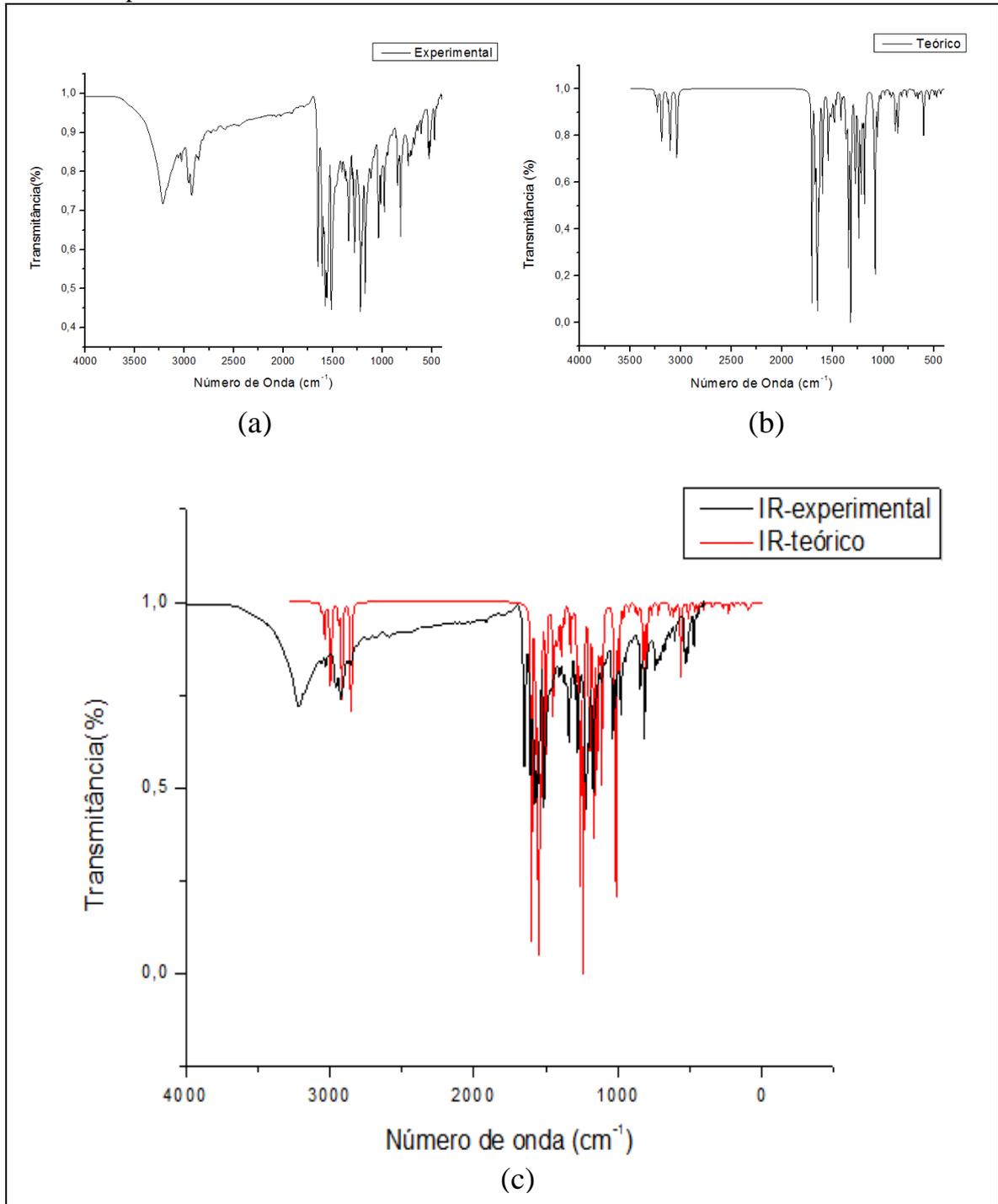
Adicionalmente a técnica cristalográfica, foi obtido o espectro experimental e teórico no infravermelho. Para obtenção do espectro experimental de absorção no infravermelho a amostra foi pastilhada com KBr. Esta técnica consiste em misturar a amostra sólida com brometo de potássio e comprimir a mistura sob alta pressão. Desta forma o brometo de potássio funde e inclui o composto em uma matriz, o que resulta em uma pastilha de KBr que pode ser inserida no suporte do espectrômetro (PAVIA *et al.*, 2010). O espectro foi registrado entre (4000-400 cm^{-1}) Figura 17 (a) usando um espectrofotômetro FT-NIR/MIR PerkinElmer Frontier. A Figura 17 (b) apresenta o espectro teórico e a Figura 15 (c) apresenta a superposição dos espectros experimental e teórico.

As vibrações moleculares foram classificadas como: deformações axiais (*stretching*) simétricas e assimétricas, deformações angulares simétricas no plano (*scissoring*) e fora do plano (*wagging*), deformações angulares assimétricas no plano (*rocking*) e fora do plano (*twisting*) e torções (*torsion*) (SOLOMONS & FRYHLE, 2005).

Como já era esperado, os cálculos teóricos superestimaram sistematicamente as frequências vibracionais no infravermelho, desta forma foi calculado um fator de escalamento de 0,939 a fim de promover uma melhor concordância com os resultados experimentais Figura 17 (c). Observa-se na Figura 17 uma forte banda de absorção a 1597 cm^{-1} relativas ao estiramento do grupo (C=C) e em 1683 cm^{-1} ao estiramento do grupo (C=O) o que concorda com a banda de absorção experimental em 1611 e 1649 cm^{-1} devido à presença do sistema carbonil α , β insaturado, confirmando a formação da porção (-CH = CH-C = O) na chalcona. Os estiramentos referentes aos anéis aromáticos 1 e 2

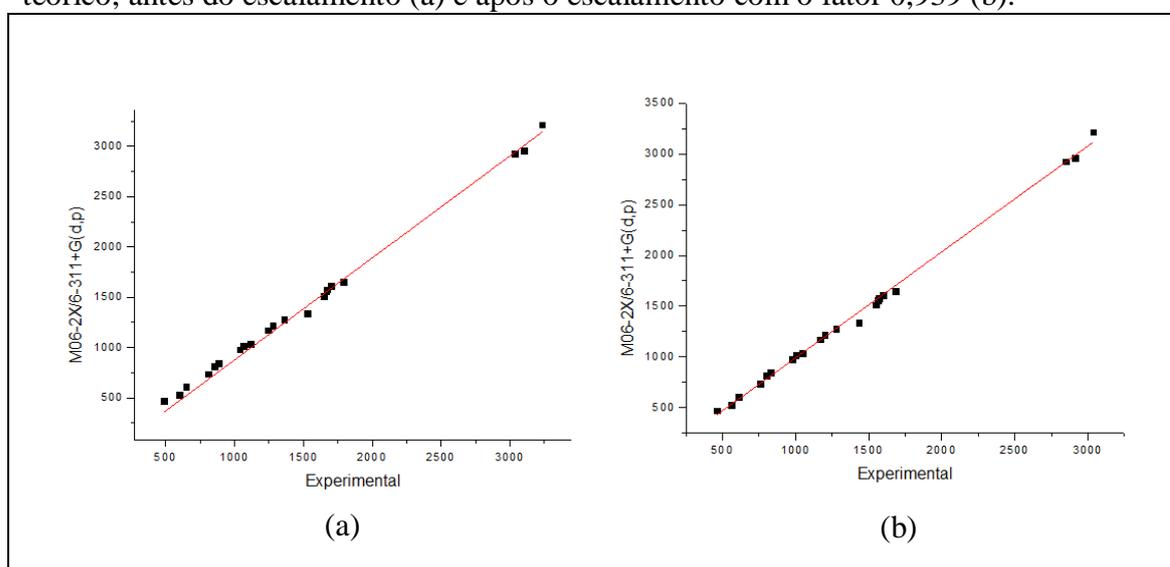
foram calculados teoricamente em 1572 cm^{-1} e 1566 cm^{-1} e observados experimentalmente em 1576 cm^{-1} e 1556 cm^{-1} (TERNAVISK *et.al.*, 2014).

Figura 17. Espectros no IV do $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$, (a) experimental, (b) teórico, (c) sobreposição teórico/experimental.



A banda de absorção teórica referente aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo (C-H) foram observados entre 3848 a 3036 cm^{-1} , já a experimental em 2924 a 3215 cm^{-1} . A formação da estrutura molecular foi confirmada pela elucidação estrutural através da técnica de difração de raios-X por monocristal. O Apêndice A contém uma tabela com os 111 modos vibracionais do espectro teórico, além dos dados escalados e dos obtidos experimentalmente.

Figura 18. Convergência dos dados espectroscópicos no infravermelho experimental e teórico, antes do escalamento (a) e após o escalamento com o fator 0,939 (b).



4.3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O composto $C_{18}H_{18}O_3$ cristalizou-se em um grupo centrossimétrico $P2_1/c$; os parâmetros geométricos teóricos e cristalográficos são similares. As moléculas são conectadas por ligações de hidrogênio fracas C-H...O e contatos do tipo $\pi\dots\pi$ e C-O... π auxiliam no empacotamento molecular. A análise da superfície de Hirshfeld e seus *fingerprints* juntamente com os mapas de potencial eletrostático revelam os contatos intermoleculares, bem como a distribuição de potencial eletrostático (TERNAVISK *et.al.*, 2014). Estes diagramas auxiliam na compreensão do ambiente de interação do composto. O arquivo CIF referente à estrutura molecular encontra-se no Apêndice II.

Os cálculos teóricos usando o método M06-2X/6-311+G(d,p) superestimaram sistematicamente o espectro vibracional no IR. Por esta razão, os resultados teóricos foram escalados por um fator de 0,939 o que levou a uma melhor convergência com os resultados experimentais. Os dados espectroscópicos são consistentes com a estrutura cristalográfica. Em adição, o funcional M06-2X mostrou-se uma boa opção para obtenção de espectros vibracionais. Os orbitais moleculares de fronteira e a superfície de potencial eletrostático são parâmetros que fornecem evidências do mecanismo de complementaridade estereo-química em qualquer processo biológico que se tenha interesse. Eles também mostraram que os anéis aromáticos são as regiões mais prováveis de interação (TERNAVISK *et.al.*, 2014).

Devido às atividades biológicas indicadas no Capítulo 1 relacionadas às chalconas metoxiladas, seria de grande valor científico que fossem realizados testes clássicos para as patologias relatadas para estruturas semelhantes à estrutura aqui elucidada. Os resultados teóricos podem contribuir para determinação da relação estrutura/atividade (QSAR) que fica como sugestão para próximos trabalhos.

REFERÊNCIAS

- AFANAS'EV, I.B., DCROZHKO, A.I., BRODSKII, A.V., KOSTYUK, V.A., POTAPOVITCH, A.I. Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 1763-1769.
- BADER, R. F. W.; *Chem. Rev.* **1991**, 91, 893.
- BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRAGADE, C. N.; "Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents". *Bioorgan. Med. Chem.* **2009**, 18, 1364-1370.
- BRANDL, M.; WEISS, M. S.; JABS, A.; SÜHNEL, J.; HIGENFELD, R.; "C-H... π inproteins". *J. Mol Biol.* **2001**, 307, 357.
- BRIGHAM, E. O., *The Fast Fourier Transform*, Prentice. **1974**, Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J.
- BUERGER, M. J.; *Elementary Crystallography*. **1954**, New York: John Wiley e Sons.
- CAMARGO, A.J. Tese de doutorado. USP, **2001**, São Carlos, Brasil.
- CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE. Cambridge Crystallographic Data Centre. **2000**, 12 Union Road, Cambridge. England.
- CHOI ,D.H, BAN, S.Y., KIM, J.H.; Stability of Photochromism in New Bifunctional Copolymers Containing Spiropyran and Chalcone Moiety in the Side Chain. **2003**, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 24; 4.
- CHOI ,D.H. & OH, S.J.; Photochemical reactions of a dimethacrylate compound containing a chalcone moiety in the main chain. **2002**, *Eur. Pol. J.*, 38; 1559–1564.
- CHOI, D.H. & CHA, Y.K.; Photo-alignment of Low-molecular Mass Nematic Liquid Crystals on Photochemically Bifunctional Chalcone-epoxy Film by Irradiation of a Linearly Polarized UV Light. **2002**, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 23; 4.
- CHUDGAR, N. K.; SHAH, S. N.; New fluorescent mesogens with a chalcone central linkage; *Liquid Crystals*. **1989**, 4, 661.
- CLEGG, W.; "Crystal Structure Analysis: Principle and Pratices". **2009**, 2^a ed., New York: IUCr, Oxford University Press.
- CULLITY, B. D.; "Elements of X-ray Diffraction". **2001**, USA: Addison-Wesley Publishing Company Inc.

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

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

DI CARLO, G., MASCOLO, N., IZZO, A.A., CAPASSO, F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. **1999**, Life Sci., 65, 337-353.

DORNAS, W.; OLIVEIRA, T.; RODRIGUES, D. R.; SANTOS, A.; NAGEM, T. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **2007**, Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., 007, 28, 3, 241- 249.

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

DUTHIE, G. G.; DUTHIE, S. J.; KYLE, J. A. M. Plant polyphenols in cancer and heart disease: implications as nutritional antioxidants. **2000**, Nutrition Research Reviews. 13, 79-106.

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

FISCHER, F.; SCHUCHARDT, W.; WALTER, H., Chem. Abst. **1970**, 73, 7093.

FLEMING, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, **1976**, Wiley: New York.

FORESMAN, J.B., FRISCH, A., Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. **1996**, Pittsburgh, PA.: Ed. Gaussian Inc. Vol. 2.

FRISCH, M. J., et. al., Gaussian 09, Revision C.01. **2010**, Gaussian, Inc. GaussView 3.0; Gaussian: Pittsburg.

FUKUI, K., YONEZAWA, T., & SHINGU, H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. **1952**, The Journal of Chemical Physics. 20, 722-725.

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

GIACOVAZZO, C. "The diffraction of x-ray by Crystals." In: Fundamentals of Crystallography, edição: Giocovazzo. **2002**, New York: C. IUCR e Oxford Science Publication.

GLUSKER, J. P.; LEWIS, M.; ROSSI, M.; "Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists". **1994**, 2^a ed , Oxford: VCH.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N.; "Crystal Structure Analysis a Primer". **2010**, 3^a ed., Oxford University Press.

HAHN, T.; "International tables for crystallography: space group symmetry". **2005**, 5^a ed., v. A, USA: Springer.

HAMMOND, C. Introduction to Crystallography. **1992**, Oxford University Press, New York.

HAUPTMANN, H. A.; KARLE, J., Solution of phase problem : I The Centrosymmetric crystal. **1953**, American crystallographic Association.

HAUPTMANN, H. A.; KASPER, J.S.; Phases of Fourier coefficients directly from crystal diffraction data. **1948**, Acta Cryst. 1, 70-75.

HEHRE, W. J., RADOM, L., Schleyer, P. v. R., and Pople, J. A. Ab Initio Molecular Orbital Theory. **1986**, Wiley: New York.

HOHENBERG, P.; KOHN, W.; Phys. Rev. B. **1964**, 136, 864.

WOLFF S K, GRIMWOOD D J, McKinnon J J, Turner M J, Jayatilaka D and Spackman M A Crystal Explorer (Version 3.0), **2012**, University of Western Australia.

MCKINNON J.J., D. JAYATILAKA, M.A. SPACKMAN, *Chem Commun.*, **2007**, 3814 – 3816.

KARAKIDOY, T.; NAKAGAWA, T.; KASAI, T. Y.; GOTO, Y., A New HighPrecision Polishing Method for Nonlinear Chalcone Organic Crystals. **1995**, J. Electrochem. Soc., 142, 4257-4261.

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

KAWAKI, T.; KOBAYASHI, M.; HAYASHI, K.; WATANABE, M.; HONDA, W., Chem. Abst. **1989**, 110, 58274.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Phys. Rev. A. **1965**, 140, 1133.

LADD, MARK e PALMER, REX. "Structure Determination by X-Ray Crystallography". **2003**, Kluwer Academic, 2^a ed., New York.

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

LIVINGSTON, D. Data analysis for chemists. **1995**, Oxford: Ed. Oxford University Press, 193.

MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. **2000**, Pharmacological Reviews, 52, 673-751.

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

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A.J.; SILVA, V.H.C.; OLIVEIRA, S.S.; *Cristalografia, Ciências Moleculares*. **2011**, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis.

NARDELLI, M.; *Comput. Chem.* **1987**, 95-97.

NARDELLI, M.; *J. Appl. Cryst.* **1995**, 28, 659.

NOWAKOWSKA, Z. "A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones". **2007**, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 125-127.

O. PRASAD, L. SINHA, N. MISRA, V. NARAYAN, N. KUMAR, J. PATHAK, *J. Mol. Struct.* **2010**, 940, 82–86.

OKUMA, O.; TAKENOCHI, M.; MIYAGAWA, M., *Chem. Abst.* **1989**, 110, 66933c.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W.; "Processing of X-ray diffraction data collection in oscillation mode" in *Methods in Enzimologia: Macromolecular Cryst.*, Part A. **1997**, Ed. CARTER JR, C. W.; Sweet, R. M.; New York: Academic Press, 276, 307-326.

PARR, R. G.& PEARSON, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*. **1983**, 105(26), 7512-7516.

PAULING, LINUS. "The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry". **1960**, 3^o ed., Cornell University Press. New York.

PAVIA, DONALD L. et al. *Introdução à Espectroscopia*. **2010**, Tradução da 4^a Edição norte-americana, São Paulo, Cengage Learning.

PEARSON, R.G. *Hard and soft Acid and Bases*.Dowden. **1973**, Hutchinson and Ross, Stroudsburgs, PA, USA.

PIZA, A.F.R.T. *Revista Ciência Hoje*. **2005**, 213.

R. EISBERG, R. RESNICK, *Física quântica: átomos moléculas, sólidos, núcleos e partículas*. **2005**, Campus, Rio de Janeiro.

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

SALVADOR, P.; SIMON, S.; DURAN, M.; DANNENBERG, J.J. C–H...O H-bonded complexes: How does basis set superposition error change their potential-energy surfaces. **2000**, *J. Chem. Phys.*, 113, 5667-5674.

SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. **2009**, *Rev. Virtual Quim.*

SAWLE, P.; MOULTON, B. E.; JARZYKOWSKA, M.; GREEN, C. J.; FORESTI, R.; FAIRLAMB, I.J. S.; MOTTERLINI, R. "Structure-Activity Relationships of 63 methoxychalcones as Inducers of Heme Oxygenase-1". *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, 21, 1484–1494.

SHELDRICK, G. M.; "A short history of SHELX". *Acta Crystallographica Section A.* **2008**, 64, 112-122.

SILVERMAN, R. B. The organic chemistry of drug design and drug action. **1992**, Academic Press, San Diego.

SOLOMONS, T. W. GRAHAM; FRYHLE, Craig B. *Química Orgânica.* **2005**, Oitava Edição. Vol. 1. LTC.

SPEK, A. L. PLATON, A Multipurpose Crystallography Toll. **2003a**, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

SPEK, A. L. Single-Crystal Structure Validation with the Program PLATON. *J.* **2003b**, *Appl. Cryst.* 36, 7-13.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H.; "X-Ray Structure Determination". **1989**, 2^a ed., New York: Wiley-Interscience.

TERNAVISK, R.R.; CAMARGO, A.J.; MACHADO, F.B.; ROCCO, J.A.; AQUINO, G.L.; SILVA, V.H.; NAPOLITANO, H.B.; Synthesis, characterization and computational study of a new dimethoxy-chalcone. **2014**, doi: 10.1007/s00894-014-2526-8.

TRISTÃO, T. Triagem para atividade antimicrobiana e potencial tóxico de uma série de chalconas sintéticas e seus derivados análogos. **2008**, Centro de Ciências da Saúde, UNIVALI.

TSAO, R. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. **2010**, *Nutrients*, 2, 1231-1246.

WATSON J.D., CRICK F.H.C., A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, **1953**, 171, 737-738.

WATTENBERG, L. W.; CCCIA, J. B.; GALHAITH, A. R.; *Cancer Lett.* **1994**, 83, 165.

WILKINS M.H.F., A.R. STOKES A.R. & WILSON, H.R. *Nature.* **1953**, 171, 738-740.

WILSON A. J. C. *Acta Crystallographica*, **1950**, 3, 397.

WU, J., et. al., Synthesis and Crystal Structure of Chalcones as well as on Cytotoxicity and Antibacterial Proprieties. **2012**, *Medicinal Chemistry Research*, 21(4), 444-452.

Y. ZHAO, D. G. TRUHLAR, 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 Functionals. **2008**, *Theor. Chem. Acc*, 120, 215-41.

ZHAO Y, TRUHLAR D.G. *J Chem Theory Comput*. **2007**, 3:289.

APÊNDICE A – Modos Vibracionais no Infravermelho

Tabela 5. Modos vibracionais no infravermelho, experimental e teórico do C₁₈H₁₈O₃ com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p).

Modo	Frequência Teórica	Frequência Escalada*	I ^v	FT-IR ^b	Vibrações Características
1	10	9	0,82		Γ CCCC _{R2} + Γ CCCC _{R1}
2	32	30	0,2		Γ CC-CC _{R2} + Γ CC-CC _{R1}
3	40	37	0,2		Γ CCCC _{R2}
4	58	54	0,3		Γ CH ₃ -O + Γ CCCC
5	84	79	1,2		Γ CH ₃ -O + γ C ₆ H ₆ + γ C ₇ H ₇
6	91	85	5,5		Γ CH ₃ -O ₈
7	97	91	0,2		Γ CH ₃ -O + t CH ₃ -C
8	102	96	2,4		Γ CH ₃ -O ₂ + t CH ₃ -C
9	109	102	1,0		t CH ₃ -C
10	167	157	0,5		Γ CH ₃ -O ₈ + γ C ₆ H ₆ + γ C ₇ H ₇
11	170	160	1,2		Γ CH ₃ -O
12	204	192	1,0		t CH ₃ -O ₂
13	211	198	0,6		t CH ₃ -O ₈ + Γ CCCC
14	215	202	1,6		Γ CH ₃ -O
15	244	229	6,1		Γ CCCC + Γ CH ₃ -O
16	273	256	1,7		tCH ₃ -O ₂
17	282	265	1,5		tCH ₃ -O + Γ CCCC
18	290	272	0,7		Γ CCCC _{R1} + tCH ₃ -O ₂ + tCH ₃ -O ₈
19	291	273	0,5		tCH ₃ -O ₂ + tCH ₃ -O ₈
20	330	310	0,2		Γ COC + Γ COC
21	359	337	4,2		r CH ₃
22	382	359	0,1		Γ CCCC + Γ COC
23	414	389	0,6		γ CCCC _{R2}
24	439	412	2,9		β CCC _{R2} + β COC _{R1}
25	463	435	11,1		β CCC _{R1} + γ CCCC _{R2}
26	491	461	8,8	472(vw)	β CCC _{R1} + Γ CCCC _{R2}
27	532	500	2,8		Γ CCC _{R1} + β CCC _{R2}
28	550	516	9,1		R1 deformação
29	584	548	12,9		γ C ₁₅ H ₁₅ + γ C ₉ H ₉ + Γ CC _{R1}
30	598	562	34,3	528(w)	β CCC _{R2} + r C=O
31	629	591	0,2		γ C ₁₅ H ₁₅ + γ C ₉ H ₉
32	640	601	0,5		Γ R1 + R2 deformação
33	649	609	0,5	607(w)	R2 deformação
34	657	617	16,7		R2 and R1 deformação
35	682	640	20,9		γ CH _{R1}
36	708	665	3,0		R2 deformação
37	756	710	13,4		γ C ₅ H ₅ + γ C ₁₇ H ₁₇ + γ CC _{R2}
38	811	762	10,1	739(s)	R2 deformação + ν C ₁₃ -C ₁₉
39	832	781	33,7		γ CH
40	845	793	26,9		γ CH _{R2} + γ C ₇ H ₇ + γ C ₆ H ₆
41	855	803	37,3	814(m)	γ C ₁₁ H ₁₁

Tabela 5. Modos vibracionais no infravermelho, experimental e teórico do C₁₈H₁₈O₃ com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p). Continuação.

Modo	Frequência Teórica	Frequência Escalada*	I ^v	FT-IR ^b	Vibrações Características
42	871	818	6,2		γ CH _{R2}
43	876	823	8,0		γ C ₁₅ H ₁₅ + γ C ₁₆ H ₁₆ + γ C ₁₇ H ₁₇
44	883	829	8,1	845(w)	ν C4-C3 γ C ₁₈ H ₁₈ + γ C ₁₇ H ₁₇
45	913	857	2,7		γ C ₁₅ H ₁₅ + γ C ₁₆ H ₁₆ + γ C ₇ H ₇
46	975	916	24,8		ν C-O-C
47	988	928	0,2		γ CH _{R1}
48	1008	947	7,9		ω CH ₃ -C + R1 deformação
49	1010	948	2,3		ω CH ₃ -C
50	1013	951	0,1		γ CH _{R2}
51	1018	956	5,4		γ C ₁₆ H ₁₆ + γ C ₁₇ H ₁₇
52	1027	964	31,6		γ C ₆ H ₆ + γ C ₇ H ₇
53	1038	975	32,1	979(m)	R2 deformação
54	1067	1002	19,8		ω CH ₃ - C
55	1068	1003	87,1	1016(w)	ν C ₇ -C ₄
56	1115	1047	36,9	1038(m)	ν C ₂₀ -O ₂ + β CH _{R1}
57	1123	1054	22,0		ν C ₂₁ -O ₈ + β CH _{R1}
58	1142	1072	4,7		β CH _{R2}
59	1180	1108	1,0		ω CH ₃ - O ₂
60	1187	1115	1,0		ω CH ₃ - O ₈
61	1188	1116	4,2		ν C-O + ν C ₁₀ -C ₆
62	1206	1132	83,1		ν C-O + β C ₉ H ₉ + β C ₁₁ H ₁₁
63	1209	1135	49,0		β CH _{R1}
64	1222	1147	15,9		ω CH ₃ - O ₂ + ω CH ₃ - O ₈
65	1245	1169	44,3	1171(s)	ν C ₁₃ -C ₁₉ + β C ₆ H ₆ + β C ₇ H ₇
66	1251	1175	181,1		β C ₆ H ₆ + β C ₇ H ₇ + β C ₉ H ₉ + β CH _{R2}
67	1257	1180	147,7		ω CH ₃ -O ₂ + ω CH ₃ -O ₈
68	1279	1201	8,8	1221(vs)	β CH _{R1}
69	1321	1240	519,0		β C ₄ -C ₃ + β C ₆ H ₆ + β C ₇ H ₇
70	1327	1246	6,9		ν CC _{R2} + β C ₇ H ₇ + β C ₆ H ₆
71	1339	1257	4,5		ν CC _{R2}
72	1342	1260	2,7		ν CC _{R1} + ν CC _{R2}
73	1360	1277	104,0	1280(vs)	β CH _{R2} + β C ₆ H ₆ + β C ₇ H ₇
74	1419	1332	2,6		ω CH ₃ - C
75	1421	1334	81,5		ν CC _{R1} + ν C ₁₀ -C ₆ + ω CH ₃ -O
76	1448	1360	13,0		ν CC _{R2} + β CH _{R2}
77	1474	1384	50,4		ω CH ₃
78	1490	1399	11,0		ω CH ₃
79	1493	1402	7,9		ν sym CH ₃
80	1504	1412	14,6		ρ CH ₃ - C
81	1504	1412	10,9		ρ CH ₃ - O ₂

Tabela 5. Modos vibracionais no infravermelho, experimental e teórico do C₁₈H₁₈O₃ com nível de teoria M06-2X/6-311+G(d,p). Continuação.

Modo	Frequência Teórica	Frequência Escalada*	I ^{IV}	FT-IR ^b	Vibrações Características
82	1508	1416	41,5		ρ CH ₃
83	1509	1417	45,9		ρ CH ₃
84	1513	1421	15,0		ρ CH ₃
85	1520	1427	39,0		ρ CH ₃ - O ₂ , O ₈
86	1527	1434	44,1	1341(m)	β CC _{R1}
87	1560	1465	0,9		β CH _{R2}
88	1649	1548	4,9	1512(s)	β CH _{R2}
89	1668	1566	279,1	1556(vs)	β CC _{R2}
90	1674	1572	313,7	1576(vs)	β CC _{R1}
91	1686	1583	75,8		β CC _{R1}
92	1701	1597	273,3	1611(vs)	v C=C
93	1792	1683	168,4	1649(s)	v C=O
94	3033	2848	41,6		v sym CH ₃ of CH ₃ -O ₂
95	3035	2850	32,4	2924(m)	v sym CH ₃ of CH ₃ -O ₈
96	3063	2876	19,0		v sym CH ₃ of CH ₃ -C
97	3101	2912	1,0		v asym CH ₂ of CH ₃ - O ₂ and CH ₃ - O ₂
98	3101	2912	47,4	2956(m)	v asym CH ₂ of CH ₃ - O ₂ and CH ₃ - O ₂
99	3129	2938	6,8		v asym CH ₂ of CH ₃ - C
100	3146	2954	9,1		v asym CH ₃ -C
101	3161	2968	15,3		v asym CH ₃ -O ₂
102	3163	2970	0,1		v C ₆ H ₆
103	3174	2980	16,5		v asym CH ₃ - O ₈
104	3175	2981	8,8		v C ₁₆ H ₁₆
105	3179	2985	8,9		ωC ₅ H ₅ + ω C ₁₈ H ₁₈
106	3196	3001	1,7		v C ₅ H ₅ + v C ₇ H ₇ + v C ₁₈ H ₁₈
107	3203	3008	0,1		v C ₁₅ H ₁₅
108	3209	3013	3,1		v C ₁₇ H ₁₇
109	3212	3016	5,9		v C ₅ H ₅ + v C ₇ H ₇
110	3224	3027	0,5		v C ₁₁ H ₁₁
111	3233	3036	3,7	3215(m)	v C ₉ H ₉ + v C ₇ H ₇

Anel 1 e Anel 2; primeiro e segundo anel aromático, v; *stretching*, β; *in plane bending*, γ; *out of plane bending*, ρ; *scissoring*, Γ; *torsion*, ω; *wagging*, r; *rocking*, t; *twisting*.

Intensidades IV, [I^{IV} (K mmol⁻¹)].

* fator de escalamento 0,939

^b Intensidade: vs; *very strong*, s; *strong*, m; *medium*, w; *weak*, vw; *very weak*.

APÊNDICE B – ARQUIVO CIF

```

##CIF_1.1
# CIF produced by WinGX routine CIF_UPDATE
# Created on 2013-11-12 at 01:36:02
# Using CIFtbx version 2.6.2 16 Jun 1998
# Dictionary name : cif_core.dic
# Dictionary vers : 2.4
# Request file   : c:\wingx\files\archive.reqdat
# CIF files read : new struct
#----- SECTION 1. GLOBAL INFORMATION -----#
data_global
#----- AUDIT DETAILS -----#
_audit_creation_date      2013-11-12
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_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      ?
#----- AUTHOR DETAILS -----#
# Name and address of author for correspondence
_publ_contact_author_name 'Bloggs, Joe J.'
_publ_contact_author_address
Department of Chemistry
University of Anywhere
Somewhere
Somewhere, UK
_publ_contact_author_email   j.bloggs@anywhere.ac.uk
_publ_contact_author_fax     '00(000)0000000'
_publ_contact_author_phone   '00(000)0000000'
# Insert blank lines between references
_publ_section_references:
Blessing, R. H. (1995) Acta Cryst., A51, 33-38.
Blessing, R. H. (1987) Cryst. Rev. 1, 3-58.
Blessing, R. H. (1989) J. Appl. Cryst. 22, 396-397.
Bruker (2007) APEX2 (Version 2.1-4), SAINT (version 7.34A), SADABS
(version 2007/4), BrukerAXS Inc, Madison, Wisconsin, USA.
Cremer, D. & Pople, J.A. (1975). J. Am. Chem. Soc. 97, 1354-1358.
Flack H. D. & Bernardinelli, G. (1999). Acta Cryst. A55, 908-915.
Flack H. D. & Bernardinelli, G. (2000). J. Appl. Cryst. 33, 1143-1148.
Lehman, M. S. and Larsen, F. K. (1974) Acta. Cryst. A30, 580
LePage, Y. (1987). J. Appl. Cryst. 20, 264-269.
North, A. C. T., Phillips, D. C. & Mathews, F. S. (1968) Acta Cryst,
A24, 351-359
Streltsov, V. A. & Zavodnik, V. E. (1989) Sov. Phys. Crystallogr.
34, 824-828
Streltsov, V. A. & Zavodnik, V. E. (1990) Sov. Phys. Crystallogr.
35, 281.
ABSCOR: Higashi, T. (1995). ABSCOR. Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
APEX, APEX2, SMART, SAINT, SAINT-Plus: Bruker (2007). Program name(s).
Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
[Older versions (pre-1997) should refer to Siemens Analytical X-ray
Instruments Inc. instead of Bruker AXS.]
CAD-4 Software: Enraf-Nonius (1989). CAD-4 Software (or CAD-4 EXPRESS).
Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
Cambridge Structural Database: Allen, F. R. (2002). Acta Cryst. B58, 380-388.
CAMERON: Watkin, D. J., Prout, C. K. & Pearce, L. J. (1996). CAMERON.
Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, England.
CrysAlis CCD, CrysAlis RED and associated programs: Oxford Diffraction (2006).
Program name(s). Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
CRYSTALS: Betteridge, P. W., Carruthers, J. R., Cooper, R. I., Prout, K. &
Watkin, D. J. (2003). J. Appl. Cryst. 36, 1487.
COLLECT: Nonius [or Hooft, R. W. W.] (1998). COLLECT. Nonius BV, Delft,
The Netherlands.
DENZO/SCALEPACK: Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). Methods in Enzymology,
Vol. 276, Macromolecular Crystallography, Part A, edited by C. W. Carter Jr
& R. M. Sweet, pp. 307-326. New York: Academic Press.
DIAMOND: Brandenburg, K. [or Brandenburg, K. & Putz, H., or Brandenburg, K.
& Berndt, M.] (1999). DIAMOND. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
DIF4 and REDU4: Stoe & Cie (1991). Program name(s). Stoe & Cie, Darmstadt,
Germany.
DIFABS: Walker, N. & Stuart, D. (1983). Acta Cryst., A39, 158 - 166.
DIRAX: Duisenberg, A. J. M. (1992). J. Appl. Cryst. 25, 92-96.
DIRDIF99: Beurskens, P. T., Beurskens, G., de Gelder, R., Garcí'ia-Granda,
S., Gould, R. O., Israel, R. & Smits, J.M.M. (1999) The DIRDIF-99 program
system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of
Nijmegen, The Netherlands.
enCIFer: Allen, F. H., Johnson, O., Shields, G. P., Smith, B. R. & Towler,
M. (2004). J. Appl. Cryst. 37, 335-338.
EVALCCD: Duisenberg, A. J. M., Kroon-Batenburg, L. M. J. & Schreurs,
A. M. M. (2003). J. Appl. Cryst. 36, 220-229.
JANA2000: Petricek, V. & Dusek, M. (2000). JANA2000. Institute of Physics,
Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic.
Mercury: Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields,
G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). J. Appl. Cryst.
39, 453-457.
Mogul: 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. (2004). J. Chem. Inf. Comput. Sci. 44, 2133-2144.
ORTEPII: Johnson, C. K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge
National Laboratory, Tennessee, USA.
ORTEPIII: Burnett, M. N. & Johnson, C. K. (1996). ORTEPIII.
Report ORNL-6895. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
ORTEP-3: Farrugia, L. J. (1997). J. Appl. Cryst. 30, 565.
PARST: Nardelli, M. (1995). J. Appl. Cryst. 28, 659.

```

PLATON: Spek, A. L. (2003). J. Appl. Cryst. 36, 7-13.
 PROCESS: Rigaku (1996). PROCESS, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
 PROCESS-AUTO: Rigaku (1998). PROCESS-AUTO. Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
 pubCIF: Westrip, S. P. (2008). pubCIF. In preparation.
 SADABS, TWINABS: Bruker (2001). Program name. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. or Sheldrick, G. M. (1996). Program name. University of Göttingen, Germany.
 SHELX Sheldrick, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.
 SIR92: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). J. Appl. Cryst. 27, 435.
 SIR97: Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori, G. & Spagna, R. (1999). J. Appl. Cryst. 32, 115-119.
 SIR2002: Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2003). J. Appl. Cryst. 36, 1103.
 SUPERFLIP Palatinus, L. & Chapuis, G. (2007) J. Appl. Cryst. 40, 786-790.
 TEXSAN: Molecular Structure Corporation & Rigaku (2000). TEXSAN. MSC, The Woodlands, Texas, USA, and Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
 WinGX: Farrugia, L. J. (1999). J. Appl. Cryst. 32, 837-838.
 X-AREA, X-RED, X-RED32, X-SHAPE: Stoe & Cie (2002). Program name(s). Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Germany.
 XCAD4: Harms, K. & Wocadlo, S. (1995). XCAD4. University of Marburg, Germany.
 XSCANS: Siemens (1994). XSCANS. Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA.

```

#----- SECTION 2. COMPOUND(S) DETAILS -----#
data_new
_audit_creation_date      2013-11-12T01:36:02-00:00
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_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
_publ_requested_category  FO
#-----#
#          CHEMICAL INFORMATION          #
#-----#
_chemical_name_systematic
_chemical_formula_moiety  'C18 H18 O3'
_chemical_formula_sum     'C18 H18 O3'
_chemical_formula_weight  282.32
_chemical_compound_source 'synthesis as described'
#-----#
#          UNIT CELL INFORMATION        #
#-----#
_space_group_crystal_system monoclinic
_space_group_name_H-M_alt  'P 21/c'
_space_group_name_Hall    '-P 2ybc'
_space_group_IT_number    14
loop_
  _space_group_symop_operation_xyz
  'x, y, z'
  '-x, y+1/2, -z+1/2'
  '-x, -y, -z'
  'x, -y-1/2, z-1/2'
  _cell_length_a          16.8489(4)
  _cell_length_b          11.5390(3)
  _cell_length_c          8.08910(10)
  _cell_angle_alpha      90
  _cell_angle_beta       76.4930(10)
  _cell_angle_gamma      90
  _cell_volume           1529.18(6)
  _cell_formula_units_Z  4
  _cell_measurement_temperature 293(2)
  _cell_measurement_reflns_used 0
  _cell_measurement_theta_min 0
  _cell_measurement_theta_max 0
  _cell_measurement_wavelength 0.71073
#-----#
#          CRYSTAL INFORMATION        #
#-----#
_exptl_crystal_description prism
_exptl_crystal_colour    colourless
_exptl_crystal_size_max  0
_exptl_crystal_size_mid  0
_exptl_crystal_size_min  0
_exptl_crystal_density_diffm 1.226
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000     600
_exptl_special_details
#-----#
#          ABSORPTION CORRECTION      #
#-----#
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.083
_exptl_absorpt_correction_type none
#-----#
#          DATA COLLECTION           #
#-----#
_diffm_ambient_temperature 293(2)
_diffm_radiation_wavelength 0.71073
_diffm_radiation_type      MoK $\alpha$ 
_diffm_radiation_monochromator graphite
_diffm_radiation_probe     x-ray
_diffm_reflns_av_R_equivalents 0.0667
_diffm_reflns_av_unet/netf 0.0271
_diffm_reflns_number      29976
_diffm_reflns_limit_h_min -21
_diffm_reflns_limit_h_max 21
_diffm_reflns_limit_k_min -14
_diffm_reflns_limit_k_max 14
_diffm_reflns_limit_l_min -9
_diffm_reflns_limit_l_max 10

```

```

_diffm_refl_theta_min      3.05
_diffm_refl_theta_max     26.38
_diffm_refl_theta_full    26.38
_diffm_measured_fraction_theta_full 0.997
_diffm_measured_fraction_theta_max 0.997
_reflns_number_total      3127
_reflns_number_gt        2224
_reflns_threshold_expression >2\sigma(I)
#-----#
COMPUTER PROGRAMS USED
#-----#
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics 'Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997)'
_computing_publication_material
      'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'
#-----#
STRUCTURE SOLUTION
#-----#
atom_sites_solution_primary direct
atom_sites_solution_secondary difmap
atom_sites_solution_hydrogens geom
#-----#
REFINEMENT INFORMATION
#-----#
_refine_special_details
Refinement of F2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F2. The threshold expression of
F2 > 2\sigma(F2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
  'calc w=1/(\sigma^2(Fo^2)+(0.0925P)^2+0.1674P) 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/l^3/sin(2q)]^-1/4^
_refine_ls_extinction_coef 0.026(7)
_refine_ls_number_reflns 3127
_refine_ls_number_parameters 197
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all 0.074
_refine_ls_R_factor_gt 0.0513
_refine_ls_wR_factor_ref 0.1614
_refine_ls_wR_factor_gt 0.1429
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.034
_refine_ls_restrained_S_all 1.034
_refine_ls_shift/su_max 0.006
_refine_ls_shift/su_mean 0.001
_refine_diff_density_max 0.251
_refine_diff_density_min -0.162
_refine_diff_density_rms 0.032
#-----#
ATOMIC TYPES, COORDINATES AND THERMAL PARAMETERS
#-----#
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
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_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
O1 O 0.16075(8) 0.41324(10) 0.05317(15) 0.0752(4) Uani 1 1 d . . .
O2 O 0.46151(8) -0.02332(12) -0.29086(16) 0.0818(4) Uani 1 1 d . . .
C3 C 0.05420(10) 0.34536(13) 0.27500(18) 0.0553(4) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.13711(10) 0.33749(14) 0.15987(19) 0.0579(4) Uani 1 1 d . . .
C5 C 0.01971(10) 0.25743(14) 0.3855(2) 0.0619(4) Uani 1 1 d . . .
H5 H 0.0493 0.19 0.3903 0.074 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.25635(10) 0.21440(14) 0.0529(2) 0.0591(4) Uani 1 1 d . . .
H6 H 0.2712 0.2695 -0.0327 0.071 Uiso 1 1 calc R . .
C7 C 0.18892(10) 0.23603(14) 0.1714(2) 0.0575(4) Uani 1 1 d . . .
H7 H 0.1725(10) 0.1856(16) 0.269(2) 0.069 Uiso 1 1 d . . .
O8 O 0.35519(8) -0.13973(11) 0.28121(16) 0.0806(4) Uani 1 1 d . . .
C9 C 0.30450(10) 0.03683(14) 0.1791(2) 0.0583(4) Uani 1 1 d . . .
H9 H 0.2652(11) 0.0466(16) 0.285(2) 0.07 Uiso 1 1 d . . .
C10 C 0.30992(10) 0.11354(14) 0.0420(2) 0.0566(4) Uani 1 1 d . . .
C11 C 0.40764(10) -0.08349(15) 0.0018(2) 0.0647(5) Uani 1 1 d . . .
H11 H 0.4403 -0.1494 -0.0113 0.078 Uiso 1 1 calc R . .
C12 C 0.41191(10) -0.00813(16) -0.1328(2) 0.0629(5) Uani 1 1 d . . .

```

```

C13 C -0.10359(11) 0.36777(16) 0.4862(2) 0.0671(5) Uani 1 1 d . . .
C14 C 0.35411(10) -0.06001(15) 0.1571(2) 0.0608(4) Uani 1 1 d . . .
C15 C 0.36453(10) 0.09156(15) -0.1119(2) 0.0635(5) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.3694 0.1438 -0.2013 0.076 Uiso 1 1 calc R . . .
C16 C -0.06925(12) 0.45497(16) 0.3736(2) 0.0737(5) Uani 1 1 d . . .
H16 H -0.0991 0.5221 0.3683 0.088 Uiso 1 1 calc R . . .
C17 C 0.00747(12) 0.44482(16) 0.2702(2) 0.0689(5) Uani 1 1 d . . .
H17 H 0.0286 0.5048 0.1961 0.083 Uiso 1 1 calc R . . .
C18 C -0.05773(11) 0.26837(16) 0.4883(2) 0.0683(5) Uani 1 1 d . . .
H18 H -0.0796 0.2078 0.5605 0.082 Uiso 1 1 calc R . . .
C19 C -0.18590(12) 0.3817(2) 0.6057(3) 0.0907(6) Uani 1 1 d . . .
H19A H -0.2086 0.4554 0.5864 0.136 Uiso 1 1 calc R . . .
H19B H -0.1802 0.3778 0.7209 0.136 Uiso 1 1 calc R . . .
H19C H -0.2215 0.3209 0.5861 0.136 Uiso 1 1 calc R . . .
C20 C 0.50691(12) -0.12858(19) -0.3228(3) 0.0875(6) Uani 1 1 d . . .
H20A H 0.5392 -0.1286 -0.4375 0.131 Uiso 1 1 calc R . . .
H20B H 0.47 -0.1932 -0.3068 0.131 Uiso 1 1 calc R . . .
H20C H 0.5421 -0.1349 -0.2455 0.131 Uiso 1 1 calc R . . .
C21 C 0.31111(15) -0.11399(19) 0.4499(2) 0.0898(7) Uani 1 1 d . . .
H21A H 0.3167 -0.1771 0.5238 0.135 Uiso 1 1 calc R . . .
H21B H 0.2545 -0.103 0.4514 0.135 Uiso 1 1 calc R . . .
H21C H 0.3325 -0.0445 0.4884 0.135 Uiso 1 1 calc R . . .
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
O1 0.0884(9) 0.0589(7) 0.0691(8) 0.0102(6) 0.0002(6) 0.0037(6)
O2 0.0760(8) 0.0885(10) 0.0678(8) -0.0021(6) 0.0095(6) 0.0101(7)
C3 0.0671(10) 0.0505(9) 0.0491(8) -0.0033(7) -0.0151(7) 0.0047(7)
C4 0.0723(10) 0.0497(9) 0.0518(9) -0.0022(7) -0.0146(7) -0.0003(7)
C5 0.0666(10) 0.0585(10) 0.0603(10) 0.0025(7) -0.0142(8) 0.0086(8)
C6 0.0661(10) 0.0556(9) 0.0548(9) 0.0027(7) -0.0124(7) -0.0004(7)
C7 0.0646(10) 0.0535(9) 0.0535(9) 0.0004(7) -0.0116(7) 0.0002(7)
O8 0.0915(9) 0.0718(8) 0.0703(8) 0.0128(6) -0.0024(7) 0.0200(7)
C9 0.0590(9) 0.0607(10) 0.0528(9) -0.0026(7) -0.0082(7) 0.0017(8)
C10 0.0558(9) 0.0565(9) 0.0561(9) -0.0012(7) -0.0104(7) -0.0010(7)
C11 0.0587(9) 0.0620(10) 0.0699(11) -0.0034(8) -0.0078(8) 0.0067(8)
C12 0.0525(9) 0.0700(11) 0.0607(10) -0.0045(8) -0.0020(7) -0.0015(8)
C13 0.0658(10) 0.0761(12) 0.0605(10) -0.0083(8) -0.0172(8) 0.0096(9)
C14 0.0620(10) 0.0577(9) 0.0609(10) 0.0020(7) -0.0109(7) 0.0010(8)
C15 0.0607(10) 0.0672(11) 0.0587(9) 0.0057(8) -0.0063(7) -0.0008(8)
C16 0.0808(12) 0.0653(11) 0.0737(12) -0.0028(9) -0.0157(9) 0.0220(9)
C17 0.0828(12) 0.0577(10) 0.0646(10) 0.0019(8) -0.0142(9) 0.0108(9)
C18 0.0676(11) 0.0694(11) 0.0658(11) 0.0078(8) -0.0114(8) 0.0040(9)
C19 0.0701(12) 0.1074(17) 0.0897(14) -0.0063(12) -0.0087(10) 0.0170(11)
C20 0.0775(13) 0.0864(14) 0.0860(14) -0.0195(11) 0.0063(10) 0.0074(11)
C21 0.1132(16) 0.0840(14) 0.0652(12) 0.0139(10) -0.0068(11) 0.0173(12)
#-----#
# MOLECULAR GEOMETRY
#-----#
_geom_special_details
All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes)
are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken
into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles
and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only
used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic)
treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.
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
O1 C4 1.2276(19) . ?
O2 C12 1.365(2) . ?
O2 C20 1.426(2) . ?
C3 C5 1.387(2) . ?
C3 C17 1.397(2) . ?
C3 C4 1.490(2) . ?
C4 C7 1.476(2) . ?
C5 C18 1.380(2) . ?
C6 C7 1.328(2) . ?
C6 C10 1.463(2) . ?
O8 C14 1.365(2) . ?
O8 C21 1.425(2) . ?
C9 C14 1.382(2) . ?
C9 C10 1.405(2) . ?
C10 C15 1.388(2) . ?
C11 C12 1.382(2) . ?
C11 C14 1.392(2) . ?
C12 C15 1.388(2) . ?
C13 C18 1.385(2) . ?
C13 C16 1.390(3) . ?
C13 C19 1.502(3) . ?
C16 C17 1.371(3) . ?
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
C12 O2 C20 117.63(15) . . ?
C5 C3 C17 117.70(15) . . ?
C5 C3 C4 123.29(14) . . ?

```

C17 C3 C4 119.00(14) . . ?
O1 C4 C7 120.63(15) . . ?
O1 C4 C3 119.93(15) . . ?
C7 C4 C3 119.40(14) . . ?
C18 C5 C3 121.09(16) . . ?
C7 C6 C10 127.22(15) . . ?
C6 C7 C4 121.50(15) . . ?
C14 O8 C21 118.08(14) . . ?
C14 C9 C10 118.82(15) . . ?
C15 C10 C9 120.01(15) . . ?
C15 C10 C6 118.02(14) . . ?
C9 C10 C6 121.89(14) . . ?
C12 C11 C14 119.50(15) . . ?
O2 C12 C11 124.38(16) . . ?
O2 C12 C15 115.42(15) . . ?
C11 C12 C15 120.19(15) . . ?
C18 C13 C16 117.35(16) . . ?
C18 C13 C19 120.98(18) . . ?
C16 C13 C19 121.63(17) . . ?
O8 C14 C9 124.20(15) . . ?
O8 C14 C11 114.57(15) . . ?
C9 C14 C11 121.24(15) . . ?
C12 C15 C10 120.17(15) . . ?
C17 C16 C13 121.81(17) . . ?
C16 C17 C3 120.69(17) . . ?
C5 C18 C13 121.34(16) . . ?

END of CIF

APÊNDICE C – CURRICULUM

CURRICULUM VITAE

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

Mestrado: Ciências Moleculares – UEG, (2013-2015);
Especialização: Docência do Ensino Superior – FABEC, (2013), e
Graduação: Licenciatura em Física – UEG, (2009-2012).

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR:

15th BCA/CCG Intensive Teaching School in X-Ray Structure Analysis, Durham, UK.

EXPERIÊNCIA EM PESQUISA:

Trabalho de Conclusão de Curso:

Título: (E)-3-(3,5-DIMETÓXIFENIL)-1-(4-METILFENIL)PROP-2-EN-1-ONA: UMA BORDAGEM TEÓRICO-EXPERIMENTAL.

Orientador: Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva.

Mestrado:

Título: CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO TEÓRICO DE UMA DIMETOXI-CHALCONA.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA:

TERNAVISK, R.R.; CAMARGO, A.J.; MACHADO, F.B.; ROCCO, J.A.; AQUINO, G.L.; SILVA, V.H.; NAPOLITANO, H.B.; Synthesis, characterization and computational study of a new dimethoxy-chalcone. 2014, doi: 10.1007/s00894-014-2526-8.

APRESENTAÇÃO DE TRABALHO:

TERNAVISK, R. R.; MACHADO, F. B. C.; ROCCO, J. A. F. F.; SILVA, V. H. C.; NAPOLITANO, H. B.; AQUINO, G. L. B.; CAMARGO, A. J. . STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND THEORETICAL INVESTIGATION OF THE DIMETHOXY-CHALCONE C₁₈H₁₈O₃. 2013. (Apresentação de Trabalho/ 17º SIMPÓSIO BRASILEIRO DE QUÍMICA TEÓRICA.STRUCTURAL).

VIII JORNADA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO DA UEG. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DA DIMETOXICHALCONA C₁₈H₁₈O₃, 2013.