



Universidade Estadual de Goiás  
Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares

**Determinação por Difração de Raios X da Estrutura  
Molecular do 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol**

*Kenia Francisca Barbosa*

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

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis  
2009

Barbosa, Kenia Francisca.

Determinação por Difração de Raios X da Estrutura Molecular do 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol/Kenia Francisca Barbosa – Anápolis. [GO: s.n.]. 2009.

Orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Goiás. Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas.

1. Cristalografia. 2. Ligação de Hidrogênio. 3. Ciclitóis. I. Napolitano, Hamilton Barbosa. II. Universidade Estadual de Goiás. Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas. III. Determinação por Difração de Raios X da Estrutura Molecular do 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol.

## Dedicatória

*Aos meus pais Ademar e Dianira,  
meus irmãos Ruber e Luana e ao  
meu amado Fabiano, pelo amor,  
apoio, paciência e compreensão.*

## Agradecimentos

- Em especial a Deus, pela força e amor incondicionais.
- Ao Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, pela orientação, confiança, paciência, amizade e pela experiência profissional transmitida.
- A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares, pelo compromisso e seriedade na condução dos trabalhos.
- Ao Prof. Dr. Paulo Cezar Vieira (UFSCar) e ao Prof. Dr. Javier Alcides Elena (USP), pela amostra cedida e pela coleta de dados, respectivamente.
- À Universidade Estadual de Goiás, que promoveu meu desenvolvimento acadêmico.

## Resumo

Os ciclitóis são cicloalcanos que contêm um grupo hidroxila ligado em pelo menos três átomos de carbono do ciclo. Esses compostos possuem características de configuração relativa e absoluta e têm atraído a atenção de químicos sintéticos, devido à sua atividade biológica e a sua versatilidade como intermediários sintéticos. O estudo cristalográfico foi aplicado neste trabalho com o objetivo de determinar a estrutura cristalina e molecular do composto do 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol ( $C_6H_{12}O_5$ ) com potencial atividade biológica e identificar a presença de interações não covalentes, em especial as ligações de hidrogênio. A estrutura cristalina e molecular deste ciclitol foi determinada a partir de dados difratométricos de raios X, usando os Métodos Diretos e o refinamento foi obtido pelo Método dos Mínimos Quadrados. O ciclitol  $C_6H_{12}O_5$  cristalizou no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ ,  $a = 6,4787 \text{ \AA}$ ,  $b = 8,4784 \text{ \AA}$ ,  $c = 6,8320 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 110,809^\circ$ ,  $Z = 2$  e  $V = 351,27 \text{ \AA}^3$ . Há em sua estrutura pelo menos dez interações intermoleculares do tipo O—H $\cdots$ O (ligação de hidrogênio) levando à formação de um dímero.

## Abstract

The cycloalkanes called Cyclitols containing one hydroxyl group connected to at least three carbon atoms in the cycle. These compounds have characteristics of relative and absolute configuration and have attracted the attention of synthetic chemists due to their biological activity and its versatility as synthetic intermediates. Crystallographic study was applied in this work in order to determine the molecular and crystalline structure of the compound of the 1L-1 ,2,3,4,5-Ciclohexanopentol ( $C_6H_{12}O_5$ ) with potential biological activity and identify the presence of non-covalent interactions, in special Hydrogen Bonds. The crystal and molecular structure of Cyclitol was determined from data collection X-ray, using the Direct Method and refinement was obtained by the method of Least Squares. The Cyclitol  $C_6H_{12}O_5$  crystallized in monoclinic crystal system, space group  $P2_1$ ,  $a = 6, 4787 \text{ \AA}$ ,  $b = 8, 4784 \text{ \AA}$ ,  $c = 6, 8320 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 110, 809^\circ$ ,  $Z = 2$  e  $V = 351, 27 \text{ \AA}^3$ . Is in its structure at least ten intermolecular interactions of the type  $O-H \cdots O$  (Hydrogen Bonds) leading to the formation of a dimer.

# Sumário

<b>Lista de Figuras</b> .....	ix
<b>Lista de Tabelas</b> .....	x
<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>2. Tópicos em Cristalografia</b> .....	3
2.1 Simetria .....	3
2.1.1 Simetria Translacional .....	4
2.1.2 Simetria Pontual.....	7
2.1.3 Retículos Cristalinos .....	12
2.1.4 Grupos Espaciais.....	18
2.2 Difração da Radiação X.....	19
2.2.1 Raios X.....	19
2.2.2 Lei de Bragg .....	20
2.2.3 Coleta de dados.....	22
2.2.4 Solução e Refinamento .....	24
2.2.4.1 Método de Fourier.....	26
2.2.4.2 Método dos Mínimos Quadrados.....	28
<b>3. Interações não covalentes em cristais moleculares</b> .....	32
3.1 Introdução .....	32
3.2 Ligação de hidrogênio.....	35
3.3 Tipos Usuais .....	42
3.3.1 Energia .....	42
3.3.2 Topografia.....	43
3.4 Conformação e Configuração.....	44
3.3.1 Conformação.....	49
3.3.2 Configuração .....	51

<b>4. Estrutura Cristalina do 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol</b> .....	53
4.1 Introdução .....	53
4.2 Medidas Difratométicas e Coleta de Dados .....	53
4.3 Resolução e Refinamento da Estrutura .....	54
4.4 Análise da Estrutura Cristalina .....	57
<b>5. Considerações Finais</b> .....	64
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	65
<b>Apêndice</b> .....	.A1

## Lista de Figuras

Figura 1.1 – Fórmula estrutural do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol.....	2
Figura 2.1 – Ilustração da correlação de simetria entre as duas figuras.....	3
Figura 2.2 – Parâmetros de definição da cela unitária de um cristal. ....	5
Figura 2.3 – Representação de simetria rotacional num plano <b>ab</b> .....	6
Figura 2.4 – Diagramas de simetria dos eixos de rotação própria.....	8
Figura 2.5 – Diagramas de simetria de eixos de rotação impróprias.....	9
Figura 2.6 – Grupo de Laue para os sistemas cristalinos triclinico, monoclinico e ortorrômbico. ....	11
Figura 2.7 – Direção dos vetores no espaço real e recíproco. ....	18
Figura 2.8 – Espectro eletromagnético.....	20
Figura 2.9 – Ilustração, fora de escala, da Lei de Bragg. ....	21
Figura 3.1 – Modelo clássico para ligação de hidrogênio.....	38
Figura 3.2 – Confômeros do etano.....	49
Figura 3.3 – Representação de <i>sawhorse</i> para o etano.....	50
Figura 3.4 – Projeções de Newman para o etano. ....	50
Figura 4.1 – Distribuição estatística dos fatores de estrutura normalizados E's. ....	55
Figura 4.2 – Mapas dos picos de densidade eletrônica observados para a solução da estrutura do ciclitol C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> . ....	56
Figura 4.3 – Representação ORTEP, com 75% de probabilidade, da molécula C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> . ....	57
Figura 4.4 – Interações intermoleculares do tipo O—H····O do ciclitol C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> . ....	59
Figura 4.5 – Representação da ligação de hidrogênio entre as moléculas vizinhas do ciclitol C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> . ....	60
Figura 4.6 – Conformação axial para os grupos ligados aos carbonos C1 e C3. ....	61
Figura 4.7 – Representação do pseudo-anel entre as moléculas vizinhas do ciclitol C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> . ....	62
Figura 4.8– Projeção 010 do empacotamento cristalino do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> ). ....	63

## Lista de Tabelas

Tabela 2.1 – Possibilidades para os centros em celas unitárias .....	5
Tabela 2.2 Características inerentes aos sete sistemas cristalinos.....	7
Tabela 2.3 Características dos 32 grupos pontuais. ....	10
Tabela 2.4 - As 14 redes de Bravais. ....	15
Tabela 2.5 – Relação entre espaço real e espaço recíproco para os parâmetros cristalográficos dos sete sistemas cristalinos.....	17
Tabela 2.6 – Grupos espaciais para os sistemas Triclínico e Monoclínico. ....	19
Tabela 4.1 Resumo dos dados cristalográficos do ciclitol $C_6H_{12}O_5$ . ....	54
Figura 4.1 – Distribuição estatística dos fatores de estrutura normalizados E's. ....	55
Figura 4.2 – Mapas dos picos de densidade eletrônica observados para a solução da estrutura do ciclitol $C_6H_{12}O_5$ . ....	56
Tabela 4.2 Parâmetros posicionais ( $\times 10^4$ ) e de vibração térmica isotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) do composto. ....	57
Tabela 4.3. Comprimentos de ligação [Å] para o ciclitol $C_6H_{12}O_5$ . ....	58
Tabela 4.4. Ângulos de ligação intramoleculares [°] para o ciclitol $C_6H_{12}O_5$ . ....	58
Tabela 4.5. Ligação de hidrogênio (Å, °) .....	59

## 1. Introdução

Cientistas de diversas áreas como a Física, a Química, a Biologia, as Ciências dos Materiais, têm a necessidade de responder à questão: como os átomos estão arranjados dentro de um cristal? Foi a partir do início do século passado que foi encontrado um caminho para a determinação experimental das posições atômicas no cristal. A cristalografia, ciência de caráter interdisciplinar, dedica-se ao estudo das formas, propriedades e estrutura dos cristais. Como é de conhecimento geral, a matéria é comumente classificada em três estados físicos: sólido, líquido e gasoso. Quando a disposição das moléculas no interior da matéria no estado sólido exibe certa ordem de longo alcance, diz-se que o estado sólido se apresenta na forma cristalina. A homogeneidade da matéria no estado cristalino pode ser verificada analisando a regularidade de sua forma externa, quando da ruptura e na reação dos cristais à luz, ao calor e aos raios X. Neste trabalho a cristalografia é utilizada para estudar a estrutura cristalina do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol.

A difração é resultado da interação nos cristais, de um material com agrupamento periódico de átomos ou moléculas, com os raios X incididos sobre ele. A determinação de estruturas por difração de raios X fornece grande número de informações que vão desde a presença de interações inter e intramoleculares, vibrações atômicas devido a efeitos térmicos, efeitos de conformação e, em casos mais específicos, a configuração de moléculas opticamente ativas.

O trabalho cristalográfico foi aplicado na determinação da estrutura cristalina e molecular do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol de fórmula molecular  $C_6H_{12}O_5$ , que pertence a classe de compostos dos Ciclitóis, que são cicloalcanos contendo um grupo hidroxila ligado em cada um dos três ou mais átomos do anel. Esses compostos e outros estreitamente relacionados a eles possuem características de configuração relativa e absoluta que são características de sua classe e têm sido amplamente estudados. Estes compostos têm atraído a atenção de químicos sintéticos, devido à sua atividade biológica e a sua versatilidade como intermediários sintéticos (OĞUZKAYA *et al*, 2006). A metodologia para a resolução da estrutura cristalina foi a dos Métodos Diretos e para o refinamento foi a dos Mínimos

Quadrados. Na Figura 1.1 é apresentado a fórmula estrutural, confirmada cristalograficamente, do composto.

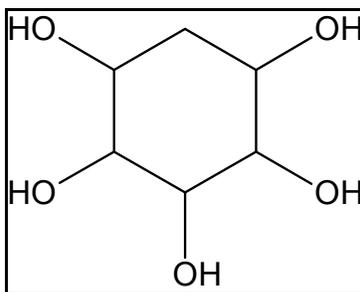


Figura 1.1 – Fórmula estrutural do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol

Este trabalho consta de cinco capítulos. O primeiro capítulo trata da introdução. O segundo capítulo refere-se a fundamentos de cristalografia. O terceiro capítulo descreve as interações não covalentes em cristais moleculares com ênfase no detalhamento dos fundamentos da ligação de hidrogênio. O quarto capítulo apresenta os dados da solução e refinamento da estrutura do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol. E o quinto capítulo traz as considerações finais do trabalho.

## 2. Tópicos em Cristalografia

### 2.1 Simetria

Um certo grau de simetria resulta em grande parte do mundo natural, assim como em muitas das criações do homem na arte, arquitetura e tecnologia. Simetria é talvez a mais fundamental propriedade do estado cristalino. Um objeto é dito simétrico se depois de algum movimento, real ou imaginário, é ou será indistinguível (na aparência e outras propriedades discerníveis) da sua forma inicial. O movimento, que poderia ser, por exemplo, uma rotação em torno de algum eixo fixo ou uma reflexão com um espelho através de algum plano ou a translação de todo o objeto em uma determinada direção, é chamado de operação simetria. A entidade geométrica no que diz respeito à simetria que a operação é realizada - um eixo ou um plano no exemplo citado - é chamado um elemento simetria. Um grupo pontual é um conjunto de elementos de simetria no qual um ou mais pontos permanecem fixos sob todas as operações simetria.

A simetria é um aspecto essencial no estudo da Cristalografia. Para se obter a difração de raios X, o cristal deve possuir algum tipo de simetria translacional que resultará num padrão de difração conforme ilustrado na Figura 2.1.

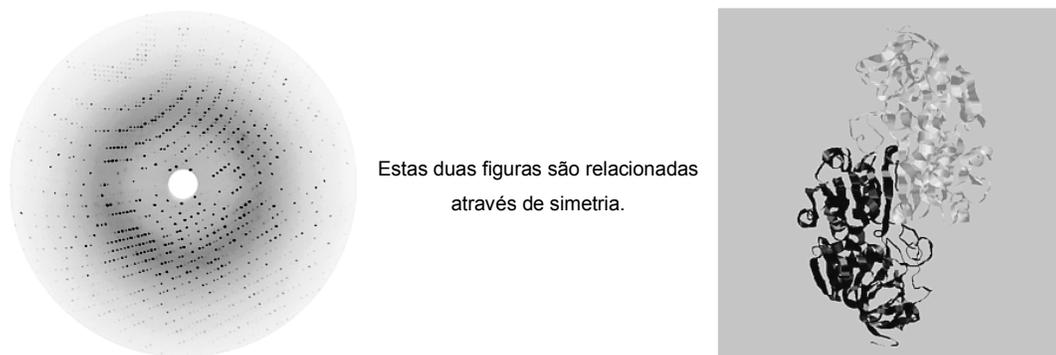


Figura 2.1 – Ilustração da correlação de simetria entre a difração dos raios X e a organização espacial da molécula.

Para se interpretar a leitura dos dados da difração de um cristal de uma substância é necessário deduzir o grupo pontual no espaço recíproco. Isto é

diretamente determinado a partir do grupo pontual no espaço real. A simetria contém informações sobre a ordem interna do cristal (a "ordem tridimensional interna" por definição), enquanto que a intensidade do raio difratado contém informações estruturais sobre o objeto em repetição. Além disso, o conhecimento das relações entre a simetria dos átomos, íons, ou moléculas em estruturas simplifica as operações práticas de determinação da estrutura cristalina, uma vez que reduz o número de parâmetros que devem ser determinados (GLUSKER, 1985)

### 2.1.1 Simetria Translacional

Simetria translacional é definida como a repetição de um objeto numa mesma direção (isto é, sem nenhuma rotação) em intervalos regulares. Em cristais, os três vetores linearmente independentes, ou seja, não-coplanares que caracterizam esta repetição regular são os vetores do cristal e são geralmente denominados de **a**, **b** e **c**. Estes vetores seguem a regra da mão direita. As posições atômicas ao longo de cada uma dessas direções são usualmente medidas em termos da fração de repetição do comprimento, variando de 0 a 1. Estes parâmetros são designados, respectivamente,  $x$ ,  $y$  e  $z$ . Os ângulos entre esses vetores são chamados de  $\gamma$  (entre **a** e **b**),  $\beta$  (entre **a** e **c**) e  $\alpha$  (entre **b** e **c**) (CRAVEN *et al*, 2008).

A unidade regular que se repete por translação em uma substância cristalina é chamada de "cela unitária" do cristal (Figura 2.2). Os seis parâmetros, **a**, **b**, **c**,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , determinam o tamanho e a topografia da cela unitária. Por convenção, a cela unitária de mais alta simetria é escolhida para representar a simetria do cristal, e tem ângulos que não variam muito de 90°.

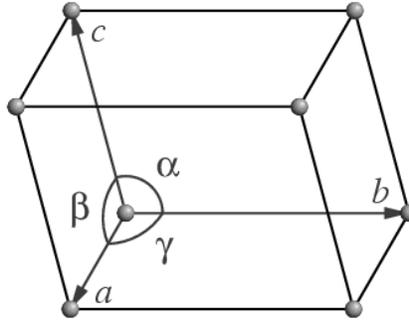


Figura 2.2 – Parâmetros de definição da cela unitária de um cristal.

A Tabela 2.1 lista as várias possibilidades para a centragem de uma cela unitária. A multiplicidade é a razão entre o volume da cela unitária e o volume equivalente de uma cela primitiva.

Tabela 2.1 – Possibilidades para os centros em celas unitárias

Tipo	Símbolo	Multiplicidade
Primitiva - acêntrica	P	1
Face centrada-A	A	2
Face centrada-B	B	2
Face centrada-C	C	2
Todas as faces centradas	F	4
Corpo centrado	I	2
Romboédrico centrado	R	3

A maioria dos cristais geralmente tem algum tipo de simetria rotacional combinada com a simetria translacional da rede cristalina (GIACOVAZZO, 1992). Considerando que a simetria rotacional impõe restrições aos cristais, a Figura 2.3 representa uma seção bidimensional de um plano  $ab$ , os círculos escuros indicam pontos equivalentes no espaço. Sem simetria rotacional impostas ao cristal, o ângulo  $\gamma$  pode tomar qualquer valor arbitrário. Supondo uma dupla rotação neste eixo combinada com uma translação ao longo da direção do eixo  $b$ , conforme mostrado na Figura 2.3:

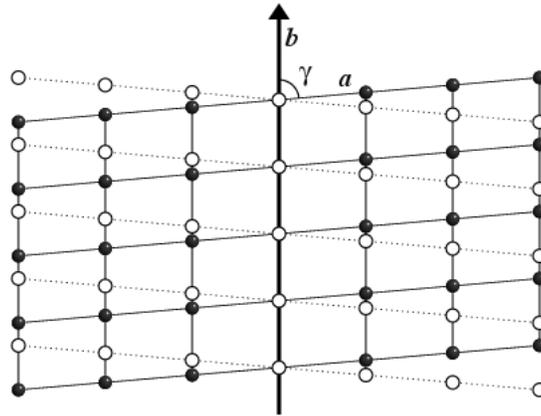


Figura 2.3 – Representação de simetria rotacional num plano  $ab$ .

A aplicação de uma rotação dupla nos pontos do cristal gerará novos pontos no espaço indicados pelos círculos abertos. As posições dos círculos escuros e dos círculos abertos só serão coincidentes quando o ângulo  $\gamma$  for exatamente  $90^\circ$ . Apenas quando o ângulo é de  $90^\circ$  pode-se observar a dupla simetria. Portanto, a escolha da cela unitária é o que restringe o ângulo a  $90^\circ$ . Um argumento semelhante pode ser usado para mostrar que todos os ângulos adjacentes das celas unitárias para um eixo rotacional são  $90^\circ$  (STOUT, 1989). A combinação de uma rede com as diferentes formas de simetria rotacional levará aos sete sistemas cristalinos possíveis. As redes dos sete sistemas cristalinos consistem de uma infinita variedade de pontos idênticos. As sete simetrias possíveis caracterizam os sete sistemas cristalinos como representados na Tabela 2.2:

Tabela 2.2 Características inerentes aos sete sistemas cristalinos.

Sistema Cristalino	Simetria característica	Simetria	Parâmetros da cela unitária	Número de parâmetros independentes
Triclínico	1× 1-vez	-1	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	6
Monoclínico	1× 2-vezes	$2/m$	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ; \beta > 90^\circ$	4
Ortorrômbico	3× 2-vezes	$mmm$	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	3
Tetragonal	1× 4-vezes	$4/mmm$	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	2
Trigonal	1× 3-vezes	$6/mmm$ (P) $3m$ (R)	$a = b = c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	2
Hexagonal	1× 6-vezes	$6/mmm$	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	2
Cúbico	4× 3-vezes	$m3m$	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	1

A simetria característica indica a mínima simetria que está sempre presente em cada sistema cristalino. N-vezes representa qualquer tipo de eixo de simetria de ordem n, por exemplo, o 2-vezes no sistema cristalino monoclínico poderia ser uma dupla rotação de eixo (LAKE, 2008).

### 2.1.2 Simetria Pontual

Existem dois tipos principais de elementos de simetria. Estes são: o eixo *rotação própria* e o eixo de *rotação imprópria*. Por convenção, todos os eixos de rotação própria são definidos de acordo com a regra da mão direita. Eixos de rotação imprópria implicam em uma mudança desta regra e são encontrados apenas em cristais não-quirais. Um objeto quiral (do grego que significa mão) é algo que não é superponível sobre sua imagem no espelho, como a mão direita e a esquerda não são. Cristais, que são quirais são chamados de enantiomorfos. Apesar de haver um número infinito de diferentes elementos de simetria rotacional, apenas cinco podem ser associados com um

cristal real. Eles são os eixos de rotação 1, 2, 3, 4 e 6 (STOUT, 1989). Os estereogramas dos eixos de rotações próprias são apresentados na Figura 2.4.

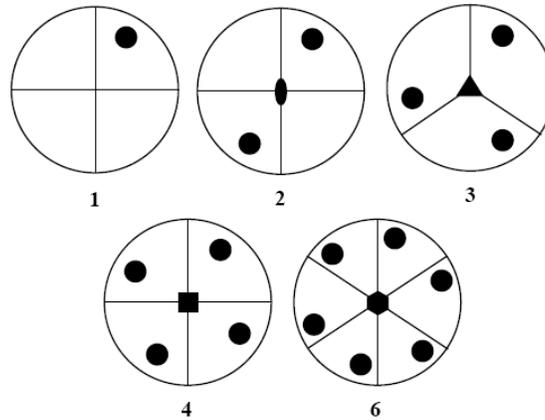


Figura 2.4 – Diagramas de simetria dos eixos de rotação própria.

Os elementos de simetria imprópria são chamados de eixos de inversão. Estes eixos combinam-se em duas diferentes operações simetria, rotação conjugada com inversão através do centro do objeto. Isso resulta em uma das mudanças na regra da mão direita. Os eixos de rotação imprópria são simbolizados colocando-se uma "barra" acima do número. Por exemplo,  $\bar{1}$  é utilizado para designar um eixo com uma rotação imprópria. Cristais quirais, por sua natureza, não podem possuir nenhum eixo de rotação imprópria. Os diagramas dos eixos impróprios são apresentados na Figura 2.5. Todos os círculos cheios ocorrem na mesma distância acima da página, enquanto que os círculos abertos representam o oposto quiral a uma distância igual abaixo da página.

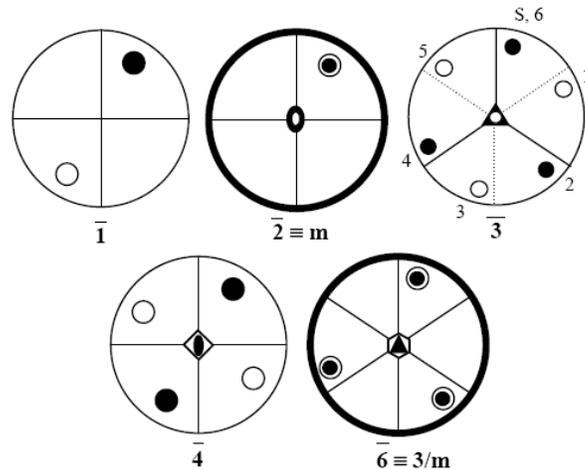


Figura 2.5 – Diagramas de simetria de eixos de rotação impróprias.

Os trinta e dois grupos pontuais podem ser obtidos através da análise das combinações permitidas dos eixos de rotação. Existem restrições quanto ao tipo de eixos de rotação que podem ser combinados. Se dois eixos de rotação própria se interceptam, eles irão gerar um terceiro eixo de rotação imprópria. Se um eixo de rotação próprio e um eixo de rotação impróprio se interceptam, o terceiro eixo gerado deve ser um eixo de rotação impróprio. Se dois eixos de rotação imprópria se interceptam, irão gerar um terceiro eixo de rotação própria. Os trinta e dois grupos pontuais são representados na Tabela 2.3. Eles estão dispostos por sistema cristalino e em três categorias diferentes.

Tabela 2.3 Características dos 32 grupos pontuais.

Sistema Cristalino	Centrossimétrico	Não-centrossimétrico Não-enantiomorfo	Não-centrossimétrico Enantiomorfo
Triclínico	$\bar{1}$	---	1*
Monoclínico	2/m	m*	2*
Ortorrombico	2/m 2/m 2/m (mmm)	mm2*	222
Tetragonal	4/m 2/m 2/m (4/mmm) 4/m	4mm*, $\bar{4}m2$ $\bar{4}$	422 4*
Trigonal	$\bar{3}$ 2/m ( $\bar{3}m$ ) $\bar{3}$	3m* ---	32 3*
Hexagonal	6/m 2/m 2/m (6/mmm) 6/m	6mm*, $\bar{6}2m$ $\bar{6} \equiv 3/m$	622 6*
Cúbico	2/m $\bar{3}$ (m $\bar{3}$ ) 4/m $\bar{3}$ 2/m (m $\bar{3}m$ )	--- $\bar{4}3m$	23 432

Nota: O símbolo resumido é mostrado dentro de parênteses e os grupos polares são simbolizados com \*\*\*.

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

Cada raio refletido a partir de um determinado conjunto de planos em um cristal possui uma intensidade intrínseca que depende da distribuição eletrônica. Uma vez que cada espaço recíproco corresponde a um raio, cada um tem associado a ele uma intensidade. O espaço recíproco, em que cada ponto tenha sido atribuído um peso igual de intensidade dos raios difratados correspondentes, é denominado de intensidade ponderada no espaço recíproco. As simetrias possíveis de cada espaço, as simetrias de Laue, são justamente os 11 grupos centrossimétricos que resultam quando um centro é adicionado a cada um dos 32 grupos pontuais.

Os onze grupos pontuais centrossimétricos são também conhecidos como grupos de Laue. Esta designação surge porque todas as simetrias de difração de raios X, ignorando os efeitos de dispersão anômala, são intrinsecamente centrossimétricos e, por isso, devem pertencer a um desses grupos pontuais. A adição de um centro de simetria a qualquer um dos grupos pontuais não-centrossimétricos resultará em um dos grupos de Laue. Na Figura 2.6 estão representados os grupos Laue para o sistema triclínico, monoclinico ortorrômbico.

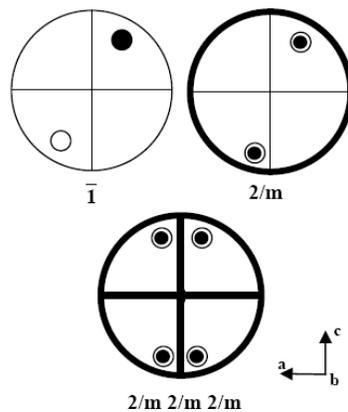


Figura 2.6 – Grupo de Laue para os sistemas cristalinos triclínico, monoclinico e ortorrômbico.

Considerando que as faces dos cristais são como planos definindo uma figura sólida idealizada, estes estão ligados apenas pelos tipos de operações de simetria, ou seja, eixos de rotação, espelhos, centros de simetria, e eixos de inversão. Os cristais podem ser classificados em termos de grupo de operações de simetria relacionadas com suas faces. Cada um desses grupos, conhecidos como grupos pontuais, representa uma das possíveis combinações únicas dos elementos de simetria.

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

### 2.1.3 Retículos Cristalinos

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

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

A cela unitária de maior simetria é o cristal cúbico, como o nome indica, todos os eixos possuem o mesmo comprimento (equivalentes por simetria), e todos os ângulos são exatamente iguais a  $90^\circ$ . Em uma cela unitária hexagonal, dois dos ângulos são exatamente  $90^\circ$ , o terceiro,  $\gamma$ , é exatamente  $120^\circ$ , e dois dos eixos (**a** e **b**) são, por simetria, de comprimento igual. Uma cela unitária trigonal tem como consequência da simetria, todos os três eixos com o mesmo comprimento e todos os ângulos iguais, mas não são necessariamente  $90^\circ$  embora possam vir a ser  $90^\circ$  devido a algum erro experimental (porém isto não significa que este cristal seja cúbico, uma vez que o mesmo não possui dois dos eixos que caracterizam os cristais cúbicos). No

sistema cristalino tetragonal, todos os ângulos são necessariamente  $90^\circ$ , e dois dos comprimentos (convencionalmente **a** e **b**) são idênticos por simetria, o terceiro não tem restrições por simetria. Cristais ortorrômbicos também têm todos os ângulos, necessariamente de  $90^\circ$ , mas não há restrições de simetria sobre o comprimento dos eixos, e alguns podem, ocasionalmente, serem iguais devido a algum erro experimental, causando confusão na determinação em tetragonal ou cúbico. Com tais cristais, para o estudo da simetria do padrão difração, ou da simetria de algumas das propriedades macroscópicas do cristal, se faz necessário antes à escolha de um bom sistema cristalino. Em cristais monoclinicos, a única exigência é que um eixo de simetria (convencionalmente **b**) possua uma espécie de dupla simetria. Isto significa que dois dos ângulos (convencionalmente,  $\alpha$  e  $\gamma$ ) devem ser de  $90^\circ$ . Um cristal triclinico tem apenas simetria translacional e não há restrições sobre o comprimento de seus eixos, embora alguns destes possam vir a ser iguais, e também, não existem restrições quanto a seus ângulos, alguns dos quais podem ter, por erro experimental, "valores especiais", por exemplo,  $90^\circ$  ou  $120^\circ$  (STOUT, 1989).

Se a cela unitária inclui apenas um ponto, a cela e o retículo que são construídos são denominados de primitivos, e o retículo é denotado por P. Se, tal como indicado acima, usa-se o retículo para escolher um ponto dentro da cela unitária, então é fácil observar que há apenas um ponto por cela. Se, porém, um ponto ocorre em uma dos vértices, este é compartilhado por oito celas unitárias, e uma vez que qualquer cela tem oito vértices, cada cela tem  $8/8 = 1$  ponto. Do mesmo modo, se um ponto está sobre a aresta de uma cela, este ponto é compartilhada por quatro celas, como cada cela possui quatro arestas, por isso, mais uma vez, há  $4/4$  ou um ponto por cela. Se ponto se localiza em uma face da cela, que é compartilhada por duas celas, e há duas dessas faces em cada cela, mais uma vez, haverá um ponto por cela.

Algumas celas unitárias têm dois pontos, o segundo relacionado com o primeiro por uma translação de  $(\mathbf{a}+\mathbf{b}+\mathbf{c})/2$ , por exemplo. Os pontos poderão ser nos vértices e também serem como pontos médios de cada cela. Um retículo construído a partir de uma cela é, não surpreendentemente, chamado *corpo centrado*, e designado por I (do alemão inerente). Se um ponto é centrado em uma das faces da cela unitária, sendo assim, compartilhado com

uma cela adjacente então, por simetria translacional do retículo, a face oposta também compartilha desse ponto. Tais retículos são duplamente primitivos e são chamados de *face centrada X*, onde *X* representa a faces que são designadas por A, B ou C, a letra correspondente ao eixo que intercepta a face. Se todas as três faces são centradas, o retículo é chamado *face centrada*, e é designada por F; o qual tem quatro pontos por unidade de cela.

Em 1848, Bravais deduziu, através do padrão de vizinhança, que existem apenas catorze retículos tridimensionais únicos. Sete são primitivos (uma para cada sistema cristalino), e sete relacionadas ao centro: cúbico de corpo centrado e face centrada, tetragonal de corpo centrado, ortorrômbico de face centrada, corpo-centrado e face centrada-C, monoclinico de face centrada. Outras possibilidades podem ser construídas, mas não são únicas – por exemplo, um tetragonal de face centrada é o mesmo que um tetragonal de corpo centrado girando a rede 45°, com dois comprimentos axiais iguais aumentados em  $\sqrt{2}$ .

O termo "unidade assimétrica" é geralmente usado para referir-se a menor parte de uma estrutura tridimensional a partir da qual toda a estrutura pode ser reproduzida por todas as simetrias, translacional e pontual, que a estrutura possuir. A unidade assimétrica pode ser constituída por apenas uma parte da molécula, ou de apenas uma molécula, ou de várias moléculas independentes da mesma substância ou de outras substâncias distintas. Neste sentido "independente" significa "não relacionado por simetria" (STOUT, 1989). A combinação dos sete sistemas cristalinos com os centros (P, A, B, C, F, I, R) leva a um máximo de quatorze tipos de redes que são conhecidas como redes de Bravais. As 14 redes de Bravais são apresentadas na Tabela 2.4.

Tabela 2.4 - As 14 redes de Bravais.

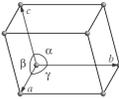
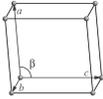
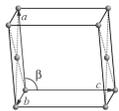
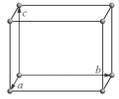
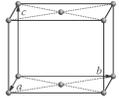
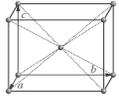
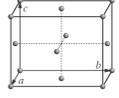
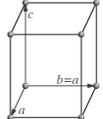
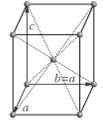
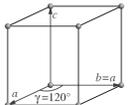
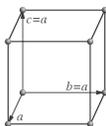
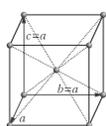
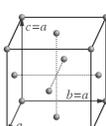
Redes de Bravais	Sistema Cristalino	Centro na cela unitária	Representação do sistema cristalino	Características
1	Triclínico	P		A rede triclínica não tem nenhuma simetria em seus seis parâmetros, ou seja, $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$ são variáveis independentes.
2	Monoclínico	P		A rede para o sistema monoclínico tem um eixo de ordem 2 imposta como simetria gerando na cela unitária dois ângulos de $90^\circ$ . A convenção mais comum, embora não necessariamente a mais lógica, é escolher que o eixo de simetria seja paralelo à direção $b$ de modo que $\alpha = \gamma = 90^\circ$ . Os quatro parâmetros independentes são $a, b, c, e \beta$ .
3	Monoclínico	C		
4	Ortorrômico	P		
5	Ortorrômico	C		A rede para o sistema cristalino ortorrômico tem três eixos ortogonais de ordem 2 como simetria fazendo com que todos os ângulos na cela unitária sejam iguais a $90^\circ$ . Os três parâmetros independentes são $a, b$ e $c$ .
6	Ortorrômico	I		
7	Ortorrômico	F		
8	Tetragonal	P		A rede para o sistema tetragonal tem um eixo de ordem 4 ao longo da direção $c$ fazendo com que a cela unitária apresente ângulos de $90^\circ$ e além disso, restringe a cela unitária a certos comprimentos de modo que $a = b$ . A escolha convencional da cela unitária resulta na própria cela primitiva de corpo centrado, mas esta pode ser ainda de face-C centrada ou com todas as faces centradas, respectivamente, pela escolha da cela unitária.
9	Tetragonal	I		

Tabela 2.4 - As 14 redes de Bravais – Continuação.

Redes de Bravais	Sistema Cristalino	Centro na cela unitária	Representação do sistema cristalino	Características
10	Trigonal	R		Com um eixo de rotação de ordem 3, ao longo do corpo-diagonal da cela unitária o sistema cristalino romboédrico é condicionado a ter todos os lados com o mesmo comprimento e todos os ângulos iguais. Uma cela unitária com estas características é chamada de romboedro primitivo.
11	Hexagonal e Trigonal	P		Nos sistemas cristalinos hexagonal e trigonal, a rotação do eixo é de ordem 3 ou 6 (ao longo da direção c), o que condiciona a cela unitária a ângulos de 90° e 120° para γ e comprimentos $a = b$ . Note que o a rede de Bravais para o sistema cristalino hexagonal está associada a dois sistemas cristalinos em contraste com outras redes de Bravais. Os eixos das celas unitárias desta rede de Bravais são muitas vezes referidos como eixos hexagonais.
12	Cúbico	P		As restrições de simetria impostas sobre o retículo cristalino cúbico são decorrentes do duplo corpo-diagonal para o eixo triplo de rotação mais eixos de ordem 2 paralelo a cada uma das arestas da cela unitária. Isso restringe todos os ângulos da cela unitária a serem de 90° e a todos os comprimentos serem iguais, ou seja, $a = b = c$ . As faces centradas (A, B ou C) são incompatíveis com a presença de tripla simetria.
13	Cúbico	I		
14	Cúbico	F		

Em simetria translacional a cela unitária é utilizada para descrever os elementos que se repetem no retículo cristalino e são limitados pela presença de determinados elementos de simetria. Estes elementos de simetria são semelhantes, tanto com relação ao espaço real do retículo cristalino quanto ao

espaço recíproco e são inerentes aos dados de difração como mostrado na Tabela 2.5.

Tabela 2.5 – Relação entre espaço real e espaço recíproco para os parâmetros cristalográficos dos sete sistemas cristalinos.

Sistema Cristalino	Espaço Real (Cristal)	Espaço recíproco (Difratado)
Triclínico	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	$a^* \neq b^* \neq c^*, \alpha^* \neq \beta^* \neq \gamma^* \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta > 90^\circ$	$a^* \neq b^* \neq c^*, \alpha^* = \gamma^* = 90^\circ, \beta^* > 90^\circ$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a^* \neq b^* \neq c^*, \alpha^* = \beta^* = \gamma^* = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a^* = b^* \neq c^*, \alpha^* = \beta^* = \gamma^* = 90^\circ$
Trigonal (Romboédrico)	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	$a^* = b^* = c^*, \alpha^* = \beta^* = \gamma^* \neq 90^\circ$
Hexagonal e Trigonal	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	$a^* = b^* \neq c^*, \alpha^* = \beta^* = 90^\circ, \gamma^* = 120^\circ$
Cúbico	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a^* = b^* = c^*, \alpha^* = \beta^* = \gamma^* = 90^\circ$

Existe uma semelhança entre os elementos de simetria no espaço real e no espaço recíproco para os comprimentos da cela unitária, ou seja, comprimentos que são iguais no espaço real do cristal apresentam um elemento correspondente nos dados difratados. Do mesmo modo que os ângulos da cela unitária que tem valor de  $90^\circ$  no cristal terão ângulos de  $90^\circ$  no espaço recíproco. No sistema cristalino monoclínico dois dos ângulos são limitados a ser de  $90^\circ$  no espaço real e recíproco. O terceiro ângulo é também limitado a ser  $\beta^* = 180^\circ - \beta$ . Isso é mostrado na Figura 2.7 em que as direções dos vetores no espaço real e do espaço recíproco são mostradas. O vetor  $\mathbf{a}^*$  é perpendicular ao vetor  $\mathbf{c}$  e o vetor  $\mathbf{c}^*$  é perpendicular ao vetor  $\mathbf{a}$ . Os eixos  $\mathbf{b}$  e  $\mathbf{b}^*$  são colineares e perpendiculares ao plano da folha (STOUT, 1989).

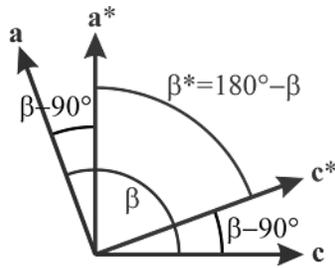


Figura 2.7 – Direção dos vetores no espaço real e recíproco.

#### 2.1.4 Grupos Espaciais

Combinando os elementos de simetria translacional com os trinta e dois grupos pontuais dá origem às diferentes formas que se pode classificar a matéria. Se combinar as 14 redes de Bravais com os grupos pontuais serão gerados 73 grupos espaciais simórficos, nos quais as redes de Bravais são o único tipo de simetria translacional presente. Pode-se também substituir planos espelhos com planos deslizados e eixos de rotação com eixos “parafuso” para gerar um adicional de 157 grupos espaciais, tendo-se um total de 230 únicas formas de classificar a matéria (GIACOVAZZO, 1992).

É possível combinar as diversas rotações puras, rotação, eixo de “parafuso” e eixos deslizados em apenas 230 formas geométricas compatíveis com as exigências dos retículos tridimensionais. Existem, portanto, 230 grupos espaciais (Henry *et al*, 1952), variando desde sem simetria até operações diferentes da identidade, como  $P1$  (o grupo espacial monoclinico primitivo) para aqueles com maior simetria, como  $Fm3m$  (o grupo espacial cubo de face centrada). Estes 230 grupos espaciais representam as 230 maneiras distintas que objetos (tais como moléculas) podem ser classificados tridimensionalmente para que o conteúdo de uma cela unitária seja disposto da mesma forma que o conteúdo de qualquer outra cela.

As 230 combinações tridimensionais possíveis de elementos de simetria foram deduzidas independentemente nas duas últimas décadas no século XIX por Fedorov na Rússia, Schönflies na Alemanha, e Barlow na Inglaterra. Desde a introdução de métodos de difração no estudo da estrutura dos cristais, os grupos espaciais de muitos milhares de cristais foram determinados. Embora representantes da maioria, mas não de todos, os 230 grupos espaciais que têm

sido encontrados, cerca de 60% dos compostos orgânicos estudados cristalizam-se em um dos seis grupos espaciais (ou seja, grupo espacial centrossimétrico  $P2_1/c$ ,  $P1$ ,  $C2/c$ ,  $Pbca$  e grupos espaciais não-centrossimétricos  $P2_12_12_1$  e  $P2_1$ ) (GLUSKER, *et al*, 1985).

Todos os 230 grupos espaciais e as reflexões sistematicamente ausentes que eles implicam estão listados na *International Tables for Crystallography*, Volume 1 (Henry *et al*, 1952), que está em constante uso por cristalógrafos de raios X. Uma vez que o espaço é determinado a partir das reflexões sistemáticas ausentes na difração de raios X e por outros meios se necessário, só a estrutura da unidade assimétrica, e não a toda a cela, precisa ser determinada. O conteúdo restante da cela (e de toda a estrutura), em seguida, é conhecido pela aplicação das operações de simetria do grupo espacial. Os grupos espaciais para os sistemas triclinico e monoclinico são apresentados na Tabela 2.6 (Henry *et al*, 1952; STOUT, 1989).

Tabela 2.6 – Grupos espaciais para os sistemas Triclinico e Monoclinico.

Sistema	Grupo pontual	Grupo espacial						
Triclinico	1	$P1$						
	$\bar{1}$	$P\bar{1}$						
Monoclinico	2	$P2$	$P2_1$	$C2$				
	m	$Pm$	$Pc$	$Cm$	$Cc$			
	2/m	$P2/m$	$P2_1/m$	$C2/m$	$P2/c$	$P2_1/c$	$C2/c$	

## 2.2 Difração da Radiação X

### 2.2.1 Raios X

O arranjo atômico dentro de um cristal só pôde ser elucidado experimentalmente a partir do início do século XX com o desenvolvimento da primeira técnica, a difração de raios X dos cristais. Os raios X são radiações de natureza eletromagnéticas, como a luz, porém com comprimento de onda muito menor, conforme observado na Figura 2.8. Esta radiação eletromagnética foi descoberta em 1895 pelo físico alemão W. Roentgen, e ocupa no espectro eletromagnético a região entre os raios gama e ultravioleta, tendo comprimento de onda que varia de 0,1 a 100 Å (GLUSKER, 2008). Experimentalmente, os

raios X usados têm intervalo de comprimento de onda variando de 0,4 a 2,5 Å. Os raios X geralmente são produzidos quando um feixe de elétrons acelerados por um campo elétrico colide com um alvo metálico provocando uma rápida desaceleração desse feixe de elétrons. O seu comprimento de onda depende da energia desses elétrons, de acordo com a teoria quântica, da seguinte forma:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}, \quad (2.1)$$

onde  $h = 6,62 \times 10^{-34}$  J.s é a constante de Planck,  $c$  é a constante da velocidade da luz,  $\nu$  é a frequência e  $\lambda$  é o comprimento de onda da radiação (STOUT, 1989).

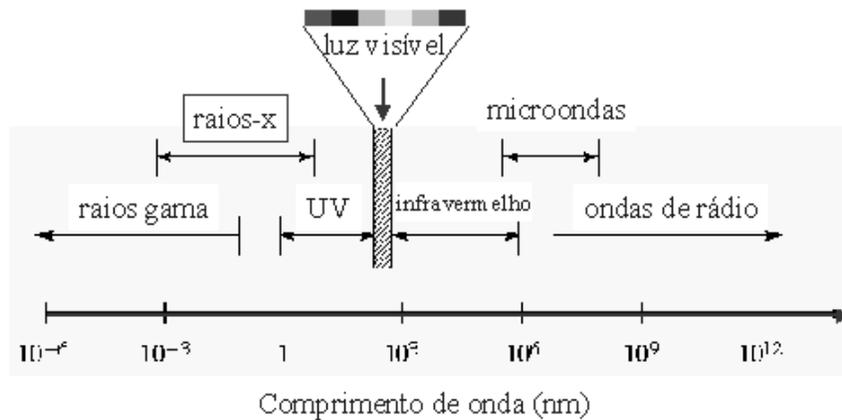


Figura 2.8 – Espectro eletromagnético.

### 2.2.2 Lei de Bragg

A difração de raios X em cristais foi descoberta em 1912 pelo físico alemão Max Von Laue, o qual mostrou que este fenômeno poderia ser descrito em termos de difração de uma grade tridimensional. Por outro lado, W. L. Bragg em 1913 mostrou que a distribuição angular da radiação espalhada pode ser entendida considerando que os raios difratados comportam-se como se fossem refletidos a partir de planos passando através de pontos da rede

cristalina. Esta reflexão é semelhante ao espelho, no qual o ângulo incidente da radiação é igual ao ângulo de reflexão. (GLUSKER *et al*, 1985). Considerando um feixe de raios X incidente num par de planos paralelos  $P_1$  e  $P_2$  com distância interplanar  $d$  (Figura 2.9).

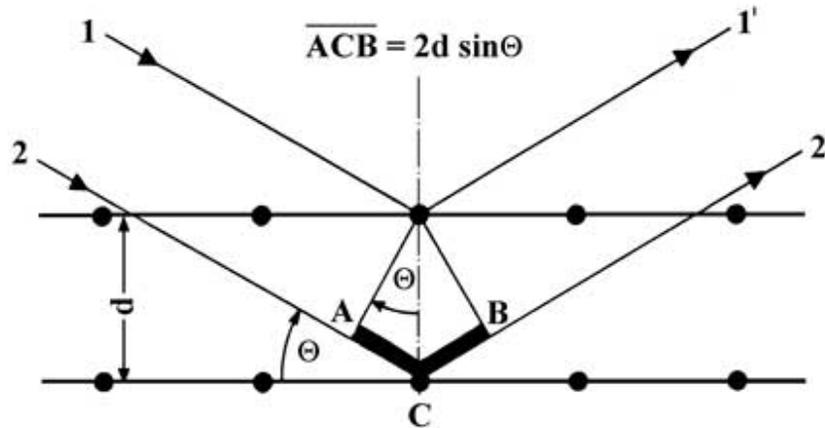


Figura 2.9 – Ilustração, fora de escala, da Lei de Bragg.

Os raios paralelos incidentes 1 e 2 formam um ângulo  $\theta$  com esses planos. Supondo que os elétrons em O e C sejam forçados a vibrar por oscilação do raio incidente e, como cargas vibratórias, irradiarão em todas as direções. Especificamente para a direção onde raios paralelos secundário 1' e 2' emergem no ângulo  $\theta$  como se fossem refletido pelos planos, uma intensidade máxima do feixe difratado resultará se as ondas representadas por estes raios estiverem em fase. A diferença entre o caminho óptico das duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico de O e C é

$$\delta = \overline{CA} - \overline{BO} = r \cdot (s - s_0). \quad (2.2)$$

Sabendo que a radiação usada na maioria dos experimentos de difração é monocromática com comprimento de onda  $\lambda$ , a diferença de fase entre as duas ondas será

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \cdot \frac{(s - s_0)}{\lambda} = 2\pi r \cdot S, \quad (2.3)$$

onde  $r \cdot S$  deve ser um número inteiro, pois a diferença de fase é igual a  $n\lambda$ .

Tomando as perpendiculares de O e C, respectivamente, fica claro que os ângulos  $AOC = BOC = \theta$ . Neste caso,  $AC = BC$ , e se  $AC + CB$  (igual a  $2AC$ ) é um número inteiro de comprimento de onda ( $\lambda$ ), então as ondas no raio 2' estarão em fase com as ondas do raio 1'. Como  $AC/d \equiv \sin \theta$  e  $n$  um número inteiro, teremos a expressão da Equação 2.4, conhecida como lei de Bragg. Nesta equação,  $d$  corresponde à distancia interplanar,  $\theta$  ao ângulo de incidência,  $\lambda$  ao comprimento de onda do feixe incidente e  $n$  é a ordem da difração

$$2d \sin \theta = n\lambda. \quad (2.4)$$

Neste caso consideraram-se somente as reflexões de dois planos, portanto, os máximos de difração são pouco definidos e são observados com uma variação relativamente grande do valor de  $\theta$ , que satisfaz a lei de Bragg. Em cristais, porém, muitos planos compõem um mosaico de blocos que constituem o cristal macroscópico. Sob essas condições, o máximo de difração será bem definido somente para valores de  $\theta$  que estejam muito próximos do valor que satisfaz a lei de Bragg. Como a densidade eletrônica na cela unitária de um cristal não está distribuída em planos, mas sim tridimensionalmente por toda a cela, a lei de Bragg não retrata a realidade dentro do cristal. Porém, não se pode deixar de lado sua importância para o desenvolvimento da idéia de espaço recíproco e para a elucidação da difração de raios X.

### 2.2.3 Coleta de dados

A coleta de dados de uma difração cristalográfica possui dois problemas completamente diferentes. O primeiro deles é a determinação da geometria da difração, a partir da qual o tamanho, a forma e a simetria do retículo direto e recíproco podem ser calculados. A segunda é a determinação da intensidade

observada para cada ponto no retículo recíproco (ou para cada plano refletido no espaço real). Esta intensidade pode estar relacionada com a distribuição de elétrons na cela unitária (NOLL, 2008).

Para os estudos estruturais de rotina apenas métodos práticos de coleta de dados exigem que os padrões de difração desejados devam ser obtidos a partir de um cristal único montado de forma que os vários planos do retículo possam ser levados a sucessivas posições refletidas. Este processo deve ser combinado a alguns meios de registro de ambas as localizações e intensidades dos raios X difratados. Os contadores de radiação montados em difratômetros automáticos são utilizados quase exclusivamente para as pequenas moléculas. As intensidades difratadas são contadas diretamente, e as definições de ângulo em que elas ocorrem servem para definir a geometria da cela. No entanto, nada pode substituir métodos fotográficos com o objetivo de obter uma visão geral da geometria e simetria dos retículos recíprocos. Uma série de erros surgiu recentemente nas atribuições do grupo espacial e do retículo cristalino. Muitos destes poderiam ter sido evitados se as fotografias do retículo cristalino tivessem sido observadas e não apenas a reflexão individual encontrada por um difratômetro automatizado (STOUT, 1989).

As propriedades geométricas da cela unitária podem ser deduzidas a partir da localização das reflexões dos raios X. A partir da medida das intensidades relativas destas reflexões pode se deduzir a densidade de distribuição eletrônica na cela do cristal. Dois métodos gerais estão disponíveis para medir a intensidade do feixe difratado. Ou os feixes podem ser detectados por um dispositivo de contagem que mede diretamente o número de fótons, ou ainda o grau de escurecimento de manchas nas fotografias de difração podem ser medidos e tomados como proporcionais à intensidade do feixe. Durante a consolidação da cristalografia de raios X como um instrumento estrutural, a maior parte dos trabalhos envolvia a medida das intensidades. Nos últimos quarenta anos, porém, os difratômetros tornaram-se quase universalmente utilizados. Eles têm muitas vantagens reais, pois se usados corretamente eles podem fornecer medidas de intensidades mais precisas do que métodos fotográficos, eles são muito mais rápidos para a mesma precisão, e permitem

que os dados sejam coletados rotineiramente e quase automáticos (STOUT, 1989).

#### 2.2.4 Solução e Refinamento

Anteriormente, o método mais usado para resolução do problema da fase na prática envolvia a introdução de um átomo pesado na molécula de interesse, este átomo era localizado usando métodos que envolviam a função de Patterson e usando uma fase inicial como modelo para iniciar a estrutura. Métodos de cálculos diretos de fase eram conhecidos e discutidos, mas eram considerados como experimentais, constituindo uma significativa descoberta do conhecimento por si mesma. Além do mais, embora algumas estruturas não-centrossimétricas tivessem sido resolvidas por métodos diretos, este método geralmente tinha restrições para grupos centrossimétricos. O Método Direto agora é um método de escolha, no qual 80-90% das estruturas de pequenas moléculas descritas são resolvidas por este caminho. Os métodos têm sido automatizados na medida em que são comumente utilizados como técnicas "caixa preta" em que os dados brutos entram e a estrutura resolvida aparece. Tal como qualquer outro avanço, os Métodos Diretos têm sido responsáveis pela utilização generalizada da cristalografia de raios X como uma técnica de rotina na determinação de estruturas. Embora a maioria das soluções diretas sejam realizadas com poucos programas amplamente distribuídos, acredita-se que são importantes para que o usuário possa ter alguma compreensão dos princípios subjacentes a esses programas. Embora muitas técnicas tenham sido propostas, o campo tem convergido para alguns métodos básicos os quais têm as suas diferenças e implicações (STOUT, 1989).

Os Métodos Diretos são tecnologias analíticas que geram uma aproximação da fase, a partir da qual a primeira aproximação para a densidade eletrônica pode ser calculada. A interpretação destes métodos gera a estrutura adequada. Os Métodos Diretos fazem uso do fato que as intensidades de reflexão no cristal real não podem ser negativas. Estruturas centrossimétricas, onde cada átomo em  $x, y, z$  corresponde a um átomo equivalente na estrutura em  $-x, -y, -z$ , são consideradas primeiro, uma vez que os problemas

apresentados por estruturas não-centrossimétricas são mais incomuns. Os passos para a determinação de estrutura por Métodos Diretos consistem na tomada de uma lista de valores da amplitude dos fatores de estrutura normalizados  $E$  (GIACOVAZZO, 1992) para determinar se irá trabalhar acima de 10 por cento, a análise estatística da distribuição de valores de  $E$  para determinar se a estrutura é centrossimétrica ou não-centrossimétrica, derivação tripla dos produtos dos altos valores de  $E$ , a seleção da origem de fixação de reflexões, o desenvolvimento de sinais ou fases para valores de  $E$  com possível uso dos triplos produtos e fórmulas de probabilidade, cálculo dos mapas de  $E$ , e a seleção da estrutura dos picos no mapa. Todas estas medidas estão agora incorporadas nos programas de computador de ampla utilização. (GLUSKER *et al*, 1985).

Uma vez que há tantas medidas de reflexões (50 a 100, ou mais por átomo na determinação precisa de uma estrutura), os parâmetros da estrutura experimental, representando posições atômicas e graus de vibração, podem ser refinados para obter o melhor ajuste possível dos fatores de estrutura observado e calculado. O refinamento da estrutura se inicia após a determinação das posições aproximadas para a maioria, se não todos, os átomos da estrutura. Neste processo, os parâmetros atômicos são variados sistematicamente de modo a dar o melhor arranjo possível para a amplitude do fator de estrutura observado comparado com aqueles calculados para a estrutura proposta. Existem duas técnicas refinamento comum, uma envolvendo a síntese de Fourier e outra o processo dos Mínimos Quadrados. Apesar de ter sido demonstrado formalmente que são quase equivalentes - diferindo principalmente na ponderação anexada às observações experimentais - elas diferem consideravelmente em detalhes manipulativos. Muitos ciclos sucessivos de refinamento normalmente são necessários antes de uma estrutura convergir para o estado em que às mudanças de ciclo para ciclo nos parâmetros que estão sendo refinados são insignificantes em relação aos seus erros estimados.

Quando o refinamento dos Mínimos Quadrados é utilizado, as equações são não-lineares e são apenas aproximadas, enquanto a estrutura é significativamente diferente da "correta". Em qualquer análise de uma estrutura

cristalina há muito mais observações do que parâmetros a ser determinado. Os melhores parâmetros correspondentes à estrutura são encontrados pela minimização da soma dos quadrados das diferenças entre os valores observados de  $|F|$  (ou  $|F|^2$ ) e aqueles calculados para a estrutura experimental. Este método de refinamento só foi possível para conjuntos de dados tridimensionais desde o advento dos computadores de alta velocidade. Com os métodos de refinamento de Fourier, os ajustes nos parâmetros estão, na melhor das hipóteses, apenas aproximados; os ajustes finais nos parâmetros agora são quase sempre feitos por Mínimos Quadrados, pelo menos em relação às estruturas que não envolvem macromoléculas. Este método é especialmente útil nas fases posteriores de refinamento. Um pico no mapa representa uma diferença pequena na dispersão da estrutura, enquanto um vale representa uma dispersão maior. O mapa deveria idealmente ser zero em todos os lugares, mas as flutuações ocorrem como resultado das incertezas no experimento ou das insuficiências do modelo utilizado (GLUSKER *et al*, 1985).

#### 2.2.4.1 Método de Fourier

Os Métodos de Fourier são comumente usados para localizar uma fração da estrutura depois que alguns átomos foram encontrados – ou seja, após, pelo menos, a dedução de uma estrutura experimental parcial. Inicialmente, esta deve ter apenas um ou poucos átomos pesados, ou pode incluir certa fração da estrutura se nesta estiver presentes átomos com semelhantes espalhamentos. Os Métodos de Fourier são usados também no refinamento da estrutura experimental e na localização de átomos ignorados ou átomos de baixo espalhamento não localizados anteriormente. Uma vez determinada a posição da maioria dos átomos na estrutura conhecida, o cálculo dos ângulos das fases podem ser quase exatos. Em seguida, uma aproximação do mapa de densidade eletrônica é calculada usando a amplitude da estrutura observada e o ângulo de fase computado, que conterá uma mistura da estrutura verdadeira com a estrutura experimental usada para computar os ângulos da fase. Se a estrutura experimental contiver a maioria dos átomos da estrutura verdadeira, na ou perto de suas próprias posições, o

resultado do mapa de densidade eletrônica conterá picos não muito próximos das posições dos átomos da estrutura experimental, mas, também, em outros sítios que representam átomos que foram omitidos da estrutura experimental, mas que estão realmente presentes. Reciprocamente, se um átomo na estrutural experimental tiver sido incorretamente encontrado, o pico correspondente no mapa de densidade eletrônica será significativamente menor que o normal. Finalmente, se um átomo foi inserido no cálculo, mas não na posição correta, o pico correspondente no mapa de densidade eletrônica terá tendência a estar na posição correta.

Em estruturas centrossimétricas, o ângulo da fase é  $0^\circ$  ou  $180^\circ$  e um leve erro na estrutura pode não ter nenhum efeito no ângulo da fase. Portanto, os mapas computadorizados com valores  $|F|$  e ângulos de fase computados podem ser quase corretos, mesmo que o modelo usado esteja levemente errado. Contudo, em estruturas não centrossimétricas, em que cada ângulo da fase pode ter qualquer valor entre  $0^\circ$  e  $360^\circ$ , haverá pequenos erros na maioria das fases, e conseqüentemente, o cálculo do mapa de densidade eletrônica será ponderado mais em direção ao modelo usado para calcular a fase do que em uma estrutura centrossimétrica.

Quando a maioria ou toda a estrutura experimental é conhecida, torna-se comum calcular o mapa de Fourier diferença, em vez do mapa normal de densidade eletrônica. Para esses mapas de diferença, os coeficientes para os cálculos são  $(|F_o| - |F_c|)$ , onde  $|F_o|$  e  $|F_c|$  são os quadrados dos fatores de estrutura observados e calculados, respectivamente. Os ângulos de fase são computados para a estrutura experimental. O mapa de diferença, portanto é a diferença entre o mapa “observado” e o “calculado”. Neste mapa, uma região positiva implica que não existem elétrons suficientes colocados na área da estrutura experimental, enquanto que regiões negativas sugerem que poucos elétrons foram inclusos na região da estrutura experimental. Por exemplo, se um átomo é incluído com um número atômico muito alto, uma depressão aparece na posição correspondente; se é incluído um átomo de baixo número atômico, ou omitido inteiramente, um pico aparece. Átomos de hidrogênio são usualmente localizados a partir de mapas de diferença e calculados a partir da

estrutura experimental que incluem todos os átomos pesados presentes (GLUSKER *et al*, 1985).

O processo de refinamento de Fourier pode ser adaptado para operações automáticas com um computador de alta velocidade. Em vez de avaliar a densidade eletrônica em pontos fixos de um retículo, calcula-se, juntamente com sua primeira e segunda derivadas, as posições dos centros atômicos nesta fase. As mudanças na posição atômica e nos parâmetros de temperatura podem então ser determinadas a partir dos picos e dos vales em direções diferentes. Quando o método de sínteses diferencial é usado, normalmente se aplica uma diferença de densidade. Contudo, o método é usado com menos frequência do que o refinamento pelo método dos Mínimos Quadrados.

Um dos melhores critérios para uma boa determinação estrutural é um mapa de diferença do plano ao final do refinamento. É possível se obter uma boa medida de  $|F_o|$  e  $|F_c|$ , e assim, um baixo índice de discrepância,  $R$ , e ainda que muitos valores de  $(|F_o| - |F_c|)$  contribuam para o pico ou vale em uma dada região do mapa, indicando algum erro na estrutura. Contudo, ao final de cada determinação estrutural, um mapa de diferença deverá ser calculado para quaisquer picos. Uma questão que às vezes surge na discussão do refinamento pelo Método de Fourier está relacionada com a qualidade da estrutura experimental, ou como corrigir a fase para que haja a convergência. Esta questão não pode ser respondida precisamente, pois em parte ela depende da resolução nesta fase do refinamento (GLUSKER *et al*, 1985).

#### 2.2.4.2 Método dos Mínimos Quadrados

O método dos Mínimos Quadrados foi usado pela primeira vez em 1806 por Legendre (GIACOVAZZO, 1992). É uma técnica comumente usada para encontrar o melhor ajuste do modelo para o conjunto de dados experimentais quando existem mais observações experimentais do que parâmetros a serem determinados. Os melhores parâmetros para este modelo são obtidos pela minimização da soma dos quadrados das derivadas entre os valores experimentais e os valores calculados. Por exemplo, o método é

freqüentemente usado para calcular a melhor reta através de uma série de pontos que relacionam uma variável a uma segunda, quando isto é encontrado há um erro experimental na medida de cada ponto. A equação para a reta deve ser calculada cada vez que a soma dos quadrados das derivadas de cada linha é um mínimo. É possível medir os pontos, isto é, se uma medida é levada a ser mais precisa que a outra, então esta medida pode, e deve ter peso maior que as outras. O peso atribuído para cada medida varia inversamente com a precisão, ou seja, é inversamente proporcional ao quadrado do desvio padrão estimado (DUCHAMP, 2008).

O método dos Mínimos Quadrados tem sido estendido para o problema do ajuste da intensidade de difração observada para ser calculado, e tem sido usado por mais de sete décadas como o método mais comumente usado no refinamento de estruturas, embora esta prática tenha sido seriamente criticada. Considerando  $\Delta|F|$  a diferença na amplitude entre o fator de estrutura observado e o calculado,  $|F_o| - |F_c|$ , e deixando que o desvio padrão do valor experimental de  $|F_o(hkl)|$  seja  $|w(hkl)|^{-1/2}$ , então, de acordo com os erros teóricos, os melhores parâmetros do modelo assumido para a estrutura são correspondentes ao valor mínimo da quantidade

$$Q = \sum w(hkl) [\Delta|F(hkl)|]^2. \quad (2.5)$$

em cada soma é levado em consideração todas as observações independentes – isto é, a difração máxima. Analisando a Equação 2.6

$$Q = \sum w(hkl) [\Delta|F^2(hkl)|]^2. \quad (2.6)$$

para  $|F_c|$ , os efeitos das pequenas mudanças nos parâmetros são considerados, e as mudanças que são encontradas tenderão a reduzir ao mínimo a soma na Equação. (2.5). Este método pode ser usado para otimizar alguns parâmetros na estrutura de um cristal apenas se um computador de alta velocidade e grande memória for disponibilizado (GLUSKER *et al*, 1985).

Os parâmetros que são usados na minimização de  $Q$  normalmente incluem uma grande escala de fatores para as observações experimentais, as posições atômicas em  $x$ ,  $y$  e  $z$  para cada átomo,  $j$ , e os parâmetros de vibração. Se o número total de parâmetros refinados é  $p$ , então a Equação 2.5 envolve o ajuste da derivada de  $Q$  com cada um destes parâmetros iguais a zero. Isto dá  $p$  equações simultaneamente independentes. As derivadas de  $Q$  são facilmente avaliadas. É evidente que, pelo menos as observações experimentais  $p$  são necessárias para definir os parâmetros de  $p$ , mas, de fato, desde que as observações tenham uma significativa incerteza experimental, é desejável que o número de observações,  $m$ , exceda o número de variáveis. Na maioria dos casos práticos em experimentos com raio X,  $m/p$  é da ordem de 5 a 10, então as derivadas da Equação 2.5 são determinadas.

Infelizmente, as derivadas da Equação 2.5 não são lineares, desde que elas envolvam funções trigonométricas e exponenciais, considerando que a simples aplicação do método dos Mínimos Quadrados requer um conjunto de equações lineares. Se uma razoável estrutura está disponível, então é possível derivar um conjunto de equações lineares em que as variáveis são mudanças nos parâmetros experimentais, em vez dos próprios parâmetros. Isto é feito pela expansão em série de Taylor nos parâmetros, conservando apenas o termo da primeira derivada partindo do pressuposto de que as mudanças necessárias são pequenas o suficiente quanto os termos envolvidos na segunda e demais derivadas são desprezados:

$$\Delta|F_c| = \frac{\partial|F_c|}{\partial x_1} \Delta x_1 + \frac{\partial|F_c|}{\partial y_1} \Delta y_1 + \dots + \frac{|F_c|}{\partial b_{33,n}} \Delta b_{33,n}. \quad (2.7)$$

Esta hipótese pode ser validada se a estrutura experimental for o mais próxima possível da estrutura correta. Se as condições forem desfavoráveis e a Equação 2.7 for imprecisa, o processo pode às vezes convergir para um mínimo falso em vez de para o mínimo correspondente da solução correta ou pode não convergir totalmente. Assim este método de refinamento também depende do sucesso da avaliação inicial do conjunto de fase, ou seja, uma boa estrutura experimental. Desde que a linearização das equações dos Mínimos

Quadrados são apenas aproximações, vários ciclos de refinamento são necessários antes da convergência ser encontrada. Contudo, a aproximação linear torna melhor a medida que se aproxima da solução porque os altos termos desprezados das derivadas, os quais envolvem altos valores de discrepância entre a estrutura aproximada e a estrutura correta tornam-se desprezíveis quando estas discrepâncias tornam-se pequenas (GLUSKER *et al*, 1985).

### 3. Interações não covalentes em cristais moleculares

#### 3.1 Introdução

As forças que atuam entre os átomos é um dos aspectos que mais intriga as Ciências Moleculares (SZATYLOWICZ, 2008). A maior parte dos princípios gerais da estrutura molecular e da natureza da ligação química foi formulada ao longo dos tempos por químicos baseados num grande número de fatos experimentais. Desde então, estes princípios tem se tornado cada vez mais precisos e utilizados, através da aplicação de potentes métodos experimentais e de teorias modernas, os quais têm auxiliado na descoberta de novos princípios da estrutura molecular. O que resultou na disseminação do estudo da estrutura química em diversas áreas, tais como, química, biologia, medicina etc (PAULING, 1960).

O estudo da estrutura das moléculas foi inicialmente abordado por químicos que utilizam métodos que eram essencialmente de natureza química, relacionados à composição química de substâncias, à existência de isômeros, entre outros. Considerando fatos deste tipo Frankland, Kekulé, Couper e Butlerov (PAULING, 1960) levaram um século, para formular a teoria da valência e escrever as primeiras fórmulas estruturais de moléculas, van't Hoff e Le Bel elaboraram a estequiometria orgânica clássica juntamente com o postulado da orientação tetraédrica para átomos de carbono tetravalentes. Lewis em 1960 escreveu o artigo que se tornou a base para o desenvolvimento da teoria de valência, onde abordou não somente a formação de íons através do preenchimento da camada de valência, mas também a ligação química onde há um compartilhamento de elétrons entre átomos, a qual é conhecida como ligação covalente.

A química estrutural moderna difere da clássica no que diz respeito à imagem detalhada de moléculas e cristais que apresenta. Através de vários métodos atuais, incluindo o estudo da estrutura de cristais por difração de raios X, a interpretação de espectros de Raman, ressonância magnética nuclear, entre outros, um grande número de informações tem sido obtidos sobre a configuração atômica de moléculas e cristais e também de sua estrutura

eletrônica. As discussões sobre valência e ligação química atualmente tem considerado estas informações tanto quanto as observações experimentais. Segundo Pauling (1960), *“pode-se dizer que existe uma ligação química entre dois átomos ou grupos de átomos quando as forças que atuam entre eles levem a formação de um agregado com estabilidade suficiente para tornar conveniente aos químicos considerar isso como uma espécie molecular independente. Com essa definição, ligações de vários tipos podem ser consideradas como ligações químicas, como por exemplo, as ligações dos cátions sódio e ânions cloreto no cristal cloreto de sódio, as que ocorrem entre o cátion alumínio e as moléculas de água no íon alumínio hidratado em solução ou em cristal e, incluí-se ainda, as ligações fracas que conservem juntas duas moléculas...”*. Todos estes estudos contribuíram para o início da compreensão das ligações químicas e favoreceram o entendimento das interações intramoleculares (ligações entre átomos de uma mesma molécula) e intermoleculares (ligações entre átomos de moléculas diferentes).

O estudo das ligações intermoleculares, conhecidas também como interações fracas, tem tido bastante destaque nos últimos anos. Elas incluem ligação de hidrogênio, força de van der Waals, ligações eletrostáticas, de dispersão, hidrofóbicas, interação envolvendo anéis aromáticos etc (LI *et al*, 2008). Porém, até o momento apenas a ligação de hidrogênio e força de van der Waals são reconhecidas como as únicas interações fracas na natureza e as outras interações fracas encontradas foram classificadas como reagentes hidrofílicos ou hidrofóbicos (DREW *et al*, 2009). Dentre essas interações fracas, a ligação de hidrogênio tem sido estudada desde que este conceito foi inicialmente formulado no início do século XX (REY *et al*, 2001). Assim, devido à importância e efeito significativo sobre a estrutura dos compostos sólidos, líquidos e em fase gasosa e também por afetarem os mecanismos de alguns processos, a natureza das ligações de hidrogênio tem sido amplamente investigada por estudos experimentais ou teóricos até agora (NOZAD *et al*, 2009).

Além das ligações de hidrogênio intermoleculares, as intramoleculares, embora menos comum e muitas vezes mais fraca do que as ligações de hidrogênio intermoleculares, também podem exercer um impacto considerável

sobre as propriedades moleculares. Elas incluem a estabilidade relativa dos isômeros estruturais, a distribuição de cargas nas moléculas, a reatividade etc. A combinação de agrupamento doador e um aceitador em uma molécula, tais como o-halogênio-fenol, leva à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (JOHN *et al*, 2007). Dentre os vários exemplos de ocorrência da ligação de hidrogênio, pode-se destacar:

- A água pode ser considerada como um “perfeito” sistema de ligação de hidrogênio no sentido que há certo número de hidrogênios (H-doadores) e pares solitários (H-receptores) (WOJCIK, 2007).
- A importância da ligação de hidrogênio em estruturas biológicas é anterior às determinações cristalográficas para a estrutura de proteínas e ácidos nucleicos serem relatadas. Embora as ligações de hidrogênio sejam fracas em comparação com ligações covalentes, elas são de primordial importância para os organismos vivos, tanto quanto sabemos que a vida seria impossível sem ligações de hidrogênio (LII *et al*, 2008).
- As ligações de hidrogênio são responsáveis pela manutenção das conformações bioativas de macromoléculas nobres como a  $\alpha$ -hélices de proteínas e interações purinas-pirimidinas dos ácidos nucleicos (FRAGA, 2001).
- O papel da ligação de hidrogênio na solvatação, difusão através de membranas e adsorção sobre a superfície é bem conhecido. Ambas as interações intermolecular e intramolecular alteraram a reatividade e propriedades estruturais das moléculas (KAUR *et al*, 2008).
- O polimorfismo e a atividade das drogas de sulfonamidas, por exemplo, são resultado da formação de uma rede intra e intermolecular de ligações de hidrogênio (NOZAD *et al*, 2009).
- Sistemas com múltiplas ligações de hidrogênio servem como ligações cruzadas reversíveis e flexíveis para polímeros e elastômeros, bem como nas estruturas biomoleculares altamente organizadas, como as proteínas e ácidos nucleicos. A reversibilidade e moderada resistência das ligações de hidrogênio cruzadas nestas estruturas são responsáveis por propriedades características como plasticidade térmica, viscoelasticidade, e propriedades dielétricas. A introdução de uma rede de ligações de hidrogênio fornece aos polímeros propriedades práticas, como por exemplo, resistência mecânica e durabilidade térmica (HOUJOU, 2008).
- Em uma interação fármaco-receptor típica normalmente ocorre uma interação ligante/sítio receptor que é regida por ligações de hidrogênio, e isto é o que determina o reconhecimento molecular de vários fármacos (FRAGA, 2001).
- As ligações de hidrogênio têm atraído grande atenção na determinação de estruturas macromoléculas, porque podem afetar significativamente

as estruturas de coordenação de complexos e podem ligar moléculas pequenas multinucleadas ou moléculas pequenas nas grades das redes de dimensão macromoleculares (WANG *et al*, 2008).

- A importância da ligação de hidrogênio intermolecular na ciência de materiais é destacada pelo seu papel, por exemplo, no efeito ferroelétrico e em cristais líquidos. Outra questão importante é a investigação de fenômenos que modificam suas propriedades (SZATYLOWICZ, 2008).
- Outras funções importantes desempenhadas pelas ligações de hidrogênio são encontradas em interações ligante/receptor, interações permanentes em membranas, absorção oral e percutânea e penetração cerebral (REY *et al*, 2001).
- Embora as ligações de Hidrogênio não tenham sido tão bem estudadas em estruturas como amida-amida e ácido carboxílico-carboxílico, as amidas são conhecidas por realizarem fortes ligações de Hidrogênio com ácidos carboxílicos, como foi reconhecido pela primeira vez na bilirrubina, o pigmento amarelo de icterícia (DATTA, *et al*, 2009).

Durante algum tempo a ligação de hidrogênio foi interpretada como originada da formação de duas ligações covalentes pelo átomo de hidrogênio. Porém, na atualidade sabe-se que o átomo de hidrogênio pode fazer apenas uma ligação covalente porque possui apenas um orbital preenchido, o orbital 1s (PAULING, 1960).

### 3.2 Ligação de hidrogênio

Há décadas atrás se reconhecia que sobre certas condições um átomo de hidrogênio era atraído por uma força de dois átomos, em vez de um, para que possa se considerar uma ligação entre eles. Esta era chamada de ligação de hidrogênio. A ligação foi por algum tempo considerada como resultado da formação de duas ligações covalentes pelo átomo de hidrogênio. Porém na atualidade sabe-se que o átomo de hidrogênio é estabilizado por um orbital (o orbital 1s), o qual pode formar apenas uma ligação covalente e que a ligação de hidrogênio é em grande parte de caráter iônico, e é formada apenas entre os átomos mais eletronegativos.

Apesar da ligação de hidrogênio não ser uma ligação forte [para vaporizar  $\text{HCl}_{(l)}$ , quebrando ligações intermoleculares – ligações de hidrogênio, é necessária uma energia de 16 kJ/mol, ao passo que para romper a ligação

covalente em  $\text{HCl}_{(l)}$  é necessária uma energia de 432 kJ/mol (CASTELLAN, 1999)], ela tem grande importância na determinação de muitas propriedades das substâncias. Devido a sua pequena energia de ligação e a pequena energia de ativação envolvida na sua formação e ruptura, a ligação de hidrogênio é especialmente adequada para desempenhar um papel importante nas reações que ocorrem em temperaturas normais (PAULING *et al*, 2001).

A primeira citação da ligação de hidrogênio foi feita por Moore e Winmill, os quais reconheceram sua presença na estrutura do hidróxido de trimetilamônio. O reconhecimento da importância da ligação de hidrogênio e de sua extensiva ocorrência foi feito por Latimer e Rodesbush (PAULING *et al*, 1960). Com o desenvolvimento da teoria da mecânica quântica reconheceu-se que o átomo de hidrogênio só poderia fazer uma ligação covalente e que a atração entre os dois átomos na formação de uma ligação de hidrogênio é devido, em grande parte, ao seu caráter iônico.

O conceito de ligação de hidrogênio levou a explicação de muitas propriedades importantes. Primeiro, a ligação de hidrogênio é uma ligação do hidrogênio entre dois átomos; portanto, o número de coordenação do átomo de hidrogênio não excede a dois. O cátion hidrogênio é um próton sem elétrons de valência. Este cátion tão pequeno iria atrair um ânion ao equilíbrio com uma distância internuclear igual ao raio do ânion, e poderia, então, um segundo ânion ser atraído de maneira semelhante, para formar um complexo estável. Um terceiro ânion, contudo, seria impedido pelo contato anion-ânion, o que impossibilitaria sua aproximação ao próton. Dessa maneira, do ponto de vista iônico, o valor do número de coordenação do hidrogênio se restringiria a dois, como é geralmente observado (PAULING *et al*, 2001).

De acordo com a bem conhecida definição, a ligação de hidrogênio é um tipo especial de interação dipolo-dipolo; porém, ela também apresenta algumas características da ligação covalente. Tais interações ocorrem entre um átomo eletronegativo e um átomo de hidrogênio ligado a outro átomo eletronegativo (SZATYLOWICZ, 2008). No geral, nos compostos que possuem ligações de hidrogênio existem os dois tipos de ligações. Ligações de hidrogênio que são as ligações entre moléculas do composto, enquanto que as mais fortes ligações, "sigma", são as ligações no âmbito de uma única molécula do

composto. As ligações sigma são fortemente "covalentes", o que significa que um par de elétrons é compartilhado entre os átomos. Ligações covalentes só podem ser descritas pela mecânica quântica, a teoria moderna da matéria. Em uma ligação covalente, cada elétron realmente não pertence a um único átomo – ele pertence a ambos em simultâneo, e ajuda a preencher cada átomo do nível de "valência", uma situação que faz a ligação ser muito estável.

A resposta para esta dupla identidade da ligação de hidrogênio se encontra nos elétrons de suas ligações. Elétrons, como todos os outros objetos na natureza, naturalmente buscam seu nível de menor de energia. Para fazer isso, minimizam sua energia total, que inclui a sua energia de movimento (energia cinética). O abaixamento da energia cinética de um elétron significa reduzir a sua velocidade. Uma velocidade reduzida significa também uma redução no momento. E sempre que um objeto reduz o seu momento, ele deve espalhar-se no espaço, que de acordo com a mecânica quântica é um fenômeno conhecido como Princípio da Incerteza Heisenberg (ISAACS *et al*, 1999). Na verdade, este efeito de "delocalização" de elétrons ocorre em muitas outras situações, não só em ligações de hidrogênio. Esta delocalização desempenha um papel importante na determinação do comportamento dos supercondutores e outros condutores elétricos em materiais a temperaturas suficientemente baixas.

Todos os objetos segundo a Mecânica Quântica – mesmo as partículas mais sólidas – podem atuar como ondas em certas circunstâncias, e as ondas eletrônicas das ligações sigma e ligações de hidrogênio se sobrepõem ligeiramente (ISAACS *et al*, 1999). Portanto, esses elétrons se tornam algo indistinguível e as ligações de hidrogênio não podem ser completamente descritas como ligações eletrostáticas. Em vez disso, elas têm algumas das propriedades da ligação covalente – e *vice-versa*.

As definições publicadas para ligação de hidrogênio são muitas. No geral pode-se considerar que a ligação de hidrogênio é uma ligação entre um hidrogênio deficiente de elétrons e uma região de alta densidade eletrônica. Mais freqüentemente, uma ligação de hidrogênio é do tipo  $X-H\cdots Y$ , onde X e Y são elementos eletronegativos e Y possui um ou mais pares de elétrons isolados. Aqui existe uma significativa transferência de carga ou transferência

de densidade eletrônica do próton aceitador (Y) para o próton doador (X—H). As ligações de hidrogênio com X, Y = F, O e N são as mais estudadas. A formação da ligação de hidrogênio X—H····Y resulta no enfraquecimento da ligação X—H. Este enfraquecimento é acompanhado pelo alongamento da ligação e uma diminuição da frequência de vibração do X—H, em comparação com as espécies não-interativas. Esta mudança para frequências mais baixas representa a manifestação da formação da ligação de hidrogênio (JOHN *et al*, 2007).

Uma ligação de hidrogênio descreve a atraente força que surge entre os prótons doadores de um par covalente X—H, com as suas significativas ligações de dipolo, e as ligações não-covalentes do átomo eletronegativo Y receptor nas vizinhanças (Figura 3.1). É, em parte, a interação Coulombica do dipolo X—H com o excesso de densidade eletrônica (ou dipolo atômico), que faz com que o átomo próton-receptor forme a ligação de hidrogênio. A força da ligação de hidrogênio formada é que está melhor correlacionada com a acidez do átomo de hidrogênio e a basicidade do átomo Y, embora interações eletrostáticas sejam também importantes. Salvo acidez do hidrogênio e basicidade do átomo aceitador ser suficientes, quaisquer ligações de hidrogênio formadas são geralmente muito fracas para serem significativas. Claro que, se o átomo de hidrogênio é muito ácido e o átomo aceitador é muito básico, o hidrogênio será transferido como um próton para formar uma ligação covalente com o átomo aceitador em uma simples reação ácido-base. Embora o conceito de um de ligação de hidrogênio ter sido aceito, desde que Latimer e Rodebush publicaram a primeira referência definitiva sobre ligação de hidrogênio em 1920, o papel dos pares isolados de elétrons no sítio básico Y não foi entendido como sendo muito importante até 1950. Kasha encontrou pares isolados de elétrons que são afetados por ligação de hidrogênio como observado na transição de níveis  $n \rightarrow \pi^*$  (LII *et al*, 2008).

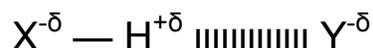


Figura 3.1 – Modelo clássico para ligação de hidrogênio.

As teorias para explicação das ligações de hidrogênio têm sido desenvolvidas desde a sua definição foi proposta. Estudos experimentais e teóricos têm sido utilizados desde então para propor um modelo consistente para esta ligação. Trabalhos experimentais tais como a espectroscopia vibracional e fase gasosa se tornam muitas vezes complicados e de difícil interpretação devido à sobreposição de bandas, força da ligação, complexidade dos sistemas estudados. Portanto uma boa teoria desempenha um importante papel nos estudos de ligações de hidrogênio, sendo que esta deve ser capaz de fornecer informações úteis e auxiliar na explicação de muitas propriedades importantes da ligação de hidrogênio em compostos que estão disponíveis a partir de evidência experimental, tais como, as moléculas envolvidas estão muito mais próximas do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos mais próximos permitem; os comprimentos das ligações de X—H são aumentados a medida que a força da ligação de hidrogênio aumenta; a polaridade das moléculas em questão é aumentada, o momento de dipolo da ligação de hidrogênio do composto é maior que a soma vetorial da dos momentos dipolo dos monômeros; a linearidade do segmento X—H····Y tende a aumentar à medida que a força da ligação de hidrogênio aumenta; os prótons dos doadores de ligação de hidrogênio geralmente tendem a estar situados em ou perto do orbital híbrido do par isolado nos eixos dos prótons receptores; entre outras (LII *et al*, 2008).

Antes de 1957, os estudos teóricos da ligação de hidrogênio utilizavam ou a própria eletrostática clássica ou modelos aproximados de tratamentos da mecânica quântica de fragmentos de sistemas de ligação de hidrogênio. Porém, o modelo eletrostático simples foi uma descrição incompleta da ligação de hidrogênio, porque não levou em conta três outros efeitos essenciais: polarização, delocalização, e troca eletrônica entre moléculas ligadas. A partir de então outros modelos foram propostos os quais tentaram dividir a energia total da ligação de hidrogênio em contribuições individuais, entre eles, Morokuma (1971) apresentou um esquema mais detalhado desta divisão de energia, no âmbito da teoria dos orbitais moleculares, no qual a energia da ligação de hidrogênio,  $\Delta E_{HB}$ , é dada pela Equação 3.1:

$$\Delta E_{HB} = ES + EX + PL + CT + DISP + MIX . \quad (3.1)$$

Esta equação representa as contribuições da interação eletrostática (ES), da energia de repulsão eletrônica (EX), de polarização (PL), de transferência de carga ou de deslocalização eletrônica (CT), de dispersão (DISP) e da soma da ordem de maior interação entre as quatro energias ES, EX, PL, e os componentes CT (MIX), que são um conjunto muito dependente.

Posteriormente, foram propostos modelos para a ligação de hidrogênio usando a mecânica molecular. O primeiro deles, o MM2, usava apenas a eletrostática e termos de van der Waals, dando resultados qualitativamente corretos e as ligações de hidrogênio neste modelo foram demasiadamente longas e fracas, e isto era proveniente da grande repulsão de van der Waals quando o átomo de hidrogênio e os pares isolados do átomo eletronegativo se aproximavam um do outro. Numa versão posterior ao MM2, o chamado MM3, duas correções foram realizadas em virtude da transferência de carga, pois a maior parte da repulsão é substituída por uma atração e as repulsões restantes, portanto, se tornam dominantes somente em uma distância menor. As ligações de hidrogênio se tornaram mais curtas e mais forte como eram desejadas, e ambas estas quantidades puderam ser adequadamente ajustadas simultaneamente para os diferentes tipos de combinações de átomos. Porém, este modelo não foi capaz de determinar as quantificações para o ângulo geométrico que ainda não eram muito satisfatórias. Então, foi adicionado o ângulo da ligação de hidrogênio a função do MM3 da ligação de hidrogênio (Equação 3.2), e uma melhor descrição da ligação de hidrogênio foi obtida

$$E_{HY} = \sum \varepsilon_{HY} \frac{\left\{ 184000 \left[ \frac{-12R_{HY}}{R_{HY}} \right] - F(\theta_{H-X-Y}, I_{oXH}) \left( \frac{R_{HY}^{\circ}}{R_{HY}} \right)^6 \right\}}{De}, \quad (3.2)$$

onde  $F(\theta_{H-X-Y}, I_{XH}) = \cos(\theta_{H-X-Y}) (I_{HX} / I_{oXH})$  e  $De$  é a constante dielétrica;  $I_{oXH}$  é o comprimento da ligação X—H; e  $\varepsilon_{HY}$  e  $R_{HY}$  são as energias ótimas da ligação de hidrogênio e a distância para H·····Y, respectivamente. Nestes cálculos a

energia da ligação de hidrogênio é fatorada como na Equação 3.2, e os termos individuais são utilizados na formulação da expressão adequada para as ligações de hidrogênio. Apesar da inclusão do ângulo de ligação contribuir para melhorar os cálculos da ligação de hidrogênio, eles ainda foram capazes de dar representações precisas da geometria da ligação de hidrogênio, em alguns casos. Levando-se em consideração que as ligações de hidrogênio ocorrem a partir da interação do átomo de hidrogênio com um de par de elétrons isolado, e não com o núcleo do átomo eletronegativo, um novo modelo passou a considerar que a "posição" poderia ser melhor representada pela direcionalidade do par isolado. Surge então o MM4 que introduziu o termo relacionado à posição do par isolado (Equação 3.3) para melhorar o cálculo da geometria da ligação de hidrogênio e, especialmente, para melhorar a energia conformacional quando uma ligação intermolecular de hidrogênio está envolvida

$$E_{HY} = \sum \varepsilon_{HY} \left\{ 276000 \left[ \frac{-12 R_{YB}}{R_{HY}} \right] - F(\theta_{H-X-Y}, \theta_{H-Y-LP}, I_{XH}) 2.25 \left( \frac{R_{HY}^{\circ}}{R_{HY}} \right)^6 \right\}, \quad (3.3)$$

onde  $F(\theta_{H-X-Y}, \theta_{H-Y-LP}, I_{XH})$  significa uma função das variáveis indicadas, e LP, o par isolado (ou equivalente) de elétrons, e especificamente:  $F(\theta_{H-X-Y}, \theta_{H-Y-LP}, I_{XH}) = N[\cos(\theta_{H-X-Y})+1]^n[\cos(\theta_{H-X-LP})+1]^n(I_{XH}/I_{XH}^{\circ})$  e o fator de normalização N é introduzido para que o produto de  $[\cos(\theta_{H-X-Y})+1]^n[\cos(\theta_{H-Y-LP})+1]^n$  situe entre 0 e 1. A constante dielétrica não faz mais parte da equação para a ligação de hidrogênio (LII et al, 2008).

O resultado desta forma de definir o par isolado direcionalmente na Equação 3.3 é que a ligação de hidrogênio em torno do eixo de referência é a mesma (não há local específico do par isolado). As eventuais diferenças resultantes na geometria da ligação de hidrogênio serão resultado dos efeitos estérico e eletroestático dos átomos ligados.

### 3.3 Tipos Usuais

Com exceção das forças de monopolos, as ligações de hidrogênio são as interações de maior energia em cristais moleculares. Elas afetam a maneira com que as moléculas são empacotadas, uma vez que neste é quase inevitável que número máximo de todas as ligações sejam feitas. Contudo, a ligação de hidrogênio é por si só a mais relevante interação intermolecular na natureza, sendo o principal fator na determinação da estrutura da água, enovelamento de proteínas e emparelhamento das bases no DNA. As ligações de hidrogênio são classificadas de acordo com sua topografia como intramolecular, intermolecular ou bifurcada, e de acordo com sua energia, como fraca a muito forte.

#### 3.3.1 Energia

Considerando que a ligação de hidrogênio seja de natureza essencialmente iônica, a energia total de interação do fragmento  $X-H\cdots Y$  (onde  $X$  é o *doador* e  $Y$  é o *receptor*) pode ser dividida em dois termos: a habitual energia de não-interação e um termo eletrostático (ou dipolar) que leva em conta a carga parcial dos grupos doador e receptor. A partir da observação empírica que a distância de contato  $X\cdots Y$  é praticamente igual a soma do raio de van der Waals de  $X$  e  $Y$  como se o átomo de hidrogênio não existisse, deixa claro que qualquer potencial, assumindo um raio de van der Waals igual a zero para o hidrogênio e localização adequada para as cargas parciais no  $X-H$  e  $Y$ , descreverá razoavelmente bem a energia da ligação de hidrogênio, a preferência pelo arranjo linear para  $X-H\cdots Y$  como a otimização da repulsão de van der Waals e a atração eletrostática entre  $X$  e  $Y$  (GIACOVAZZO, 1992). De acordo com a energia, a ligação de hidrogênio pode ser classificada em:

- Fracas – podem ser observadas em qualquer par de átomos doador e receptor sempre que os dois grupos não tenham alcançado a aproximação correta por alguma razão estérica. O fator principal usado é o ângulo  $X-H\cdots Y$  que, para maximizar a interação eletrostática entre o dipolo  $X-H$  e a carga negativa do receptor, deve estar no intervalo entre  $160-180^\circ$ . Um bom exemplo é a ligação intramolecular de hidrogênio entre cinco, seis ou sete anéis. Uma segunda razão para essa classificação é proveniente de uma pequena eletronegatividade dos pares da ligação de hidrogênio, o caso mais clássico é proveniente da interação  $C-H\cdots Y$  (onde  $C$  é um átomo de carbono).

- Médias – ocorrem nas moléculas de água, álcoois, aminas, amidas e ácidos carboxílicos. Estas geometrias são bem definidas: o grupo O—H····O é linear e a distância X—H não é significativamente alongada com relação à ausência observada da ligação de hidrogênio. A distância do contato X····Y é praticamente idêntica à soma do raio de van der Waals de X e Y, e o raio de van der Waals é quase zero.
- Moderadas – podem ser derivadas das ligações de hidrogênio de energias médias reforçadas pela presença de cargas positivas e/ou negativas. A energia possível da ligação varia de 6-20 kcal mol<sup>-1</sup>. Os dois tipos principais são: ligação de hidrogênio de carga assistida (CAHB) que surgem a partir de cargas iônicas nos grupos doadores e/ou receptores; e ligação de hidrogênio de ressonância assistida (RAHB) que é similar a CAHB, mas com uma diferença no alongamento das cargas que é proveniente das formas polares ressonantes.
- Fortes – são derivadas da associação da ligação de hidrogênio a íons. É caracterizada pelo relevante alongamento da distancia X—H, próxima da posição central do próton, à distância X····Y é menor que o raio de van der Waals, e a energia de ligação é intermediária a real ligação de hidrogênio e a ligação covalente (GIACOVAZZO, 1992).

### 3.3.2 Topografia

As ligações de hidrogênio também podem se classificadas de acordo com sua topografia, ou seja, de acordo com o padrão de distância entre os pontos (átomos, moléculas etc) vizinhos. Segundo este critério, uma ligação de hidrogênio pode ser: *Intramolecular*, *Intermolecular* ou *Bifurcada* (GIACOVAZZO, 1992). Os dois primeiros casos foram discutidos ao longo de todo o texto até aqui, portanto apenas a ligação de hidrogênio bifurcada será discutida neste tópico.

Uma típica ligação de hidrogênio é definida em termos de um próton doador X—H e um próton receptor Y. O átomo de hidrogênio é ligado covalentemente a um átomo eletronegativo X, e não-covalentemente a um átomo eletronegativo Y. Essas interações X—H····Y são freqüentemente designadas como um centro duplo de uma ligação de hidrogênio, e isso pode ocorrer quando ambos os grupos X—H e Y são moléculas diferentes, ou quando ambos os grupos são parte da mesma molécula. Por causa de sua longa série de interações, as ligações de hidrogênio também são encontradas entre um próton doador e dois receptores, ou entre um receptor e dois prótons doadores. O primeiro tipo é normalmente conhecido como bifurcada ou triplo

centro doador, e o segundo como bifurcada ou triplo centro receptor (PARRA *et al*, 2008).

Um conceito importante na teoria da ligação de hidrogênio é a cooperatividade, onde cada uma das ligações de hidrogênio individuais que compõem uma cadeia de ligações de hidrogênio interligadas é mais fortemente vinculada do que seria na ausência das outras. Considerável atenção tem sido dada ao estudo da cooperatividade em aglomerados moleculares convencionais contendo duplo centro de ligações de hidrogênio. Segundo Parra *et al* (2008) os efeitos cooperativos em ligações de hidrogênio bifurcadas, no entanto, têm sido muito menos investigados. Estudos recentes têm discutido a cooperatividade em termos dos componentes do duplo centro componentes da ligação de hidrogênio bifurcada. Estes estudos se apóiam na idéia de que uma ligação de hidrogênio intermolecular bifurcada é energeticamente mais fraca (cooperatividade negativa) do que o duplo centro em ligações de hidrogênio. Para ligações de hidrogênio intramoleculares bifurcadas, os exemplos de cooperatividade negativa e positiva de têm sido relatados. Curiosamente, um estudo recente demonstrou que, para algumas ligações de hidrogênio bifurcadas, a força da interação pode ser simplesmente aditiva (cooperatividade nem positiva nem negativa). Mesmo que uma ligação de hidrogênio bifurcada seja mais fraca do que os componentes do duplo centro das ligações de hidrogênio, continua a ser um fato que ligações de hidrogênio bifurcadas ocorrem freqüentemente na natureza. Portanto, é provável que as ligações de hidrogênio bifurcadas possam se beneficiar da cooperativamente a partir da existência de outras ligações de hidrogênio bifurcadas (PARRA *et al*, 2008).

### 3.4 Conformação e Configuração

Considerando certa quantidade de um líquido, por exemplo, uma gota de água, que é composto de  $N$  moléculas individuais. Para descrever a geometria deste sistema, assumindo que as moléculas são rígidas, cada molécula deve ser descrita por seis números: três para determinar a sua posição e três para descrever sua orientação rotacional. Este espaço é chamado de espaço  $6N$ -

dimensional. Um ponto em cada fase do espaço, denotada por  $\Gamma$ , corresponde a uma geometria especial de todas as moléculas do sistema. Há muitos pontos neste espaço que nunca irão ocorrer em qualquer sistema real, tais como configurações com dois átomos no mesmo lugar. Para descrever um sistema real, é necessário determinar o que poderia ocorrer com a configuração e a probabilidade da sua ocorrência. A probabilidade de uma configuração ocorrer é uma função da energia de configuração. Esta energia é a soma do potencial energético de atração ou repulsão das forças intermoleculares e da energia cinética molecular devido ao movimento. Para um gás ideal, apenas a energia cinética deve ser considerada. Para um gás molecular, a energia cinética é composta de translação, rotação, e movimentos vibracionais. Para um gás ideal monoatômico a energia é devido ao movimento translacional apenas. Simplificando a discussão, trata-se a energia do sistema ou da molécula sem diferenciar o tipo de energia (YOUNG, 2001).

Existe uma diferença entre a energia do sistema, composta por todas as moléculas, e a energia das moléculas individuais. Existe uma quantidade de energia em todo o sistema que é mensurável, como a temperatura do sistema. No entanto, nem todas as moléculas terão a mesma energia. Moléculas individuais terão mais ou menos energia, em função do seu movimento e interação com outras moléculas. Existe alguma probabilidade de encontrar moléculas com uma determinada energia. Esta probabilidade depende da temperatura  $T$  do sistema. A função que dá a relação entre o número de moléculas,  $N_i$ , com várias energias,  $E_i$ , para o número de moléculas no estado  $j$  é a distribuição Boltzmann, que é expressa como

$$\frac{N_i}{N_j} = e^{-(E_i - E_j)/k_B T}, \quad (3.4)$$

onde  $k_B$  é a constante Boltzmann,  $1,38066 \times 10^{-23}$  J/K.

A Equação 3.4 é válida se houver um número igual de maneiras de colocar a energia do sistema em ambos os estados. Muito freqüentemente, são mais os estados com maiores energias disponíveis, devido à existência de um número crescente de estados degenerados. Quando isso ocorre, a

porcentagem de moléculas em cada estado é determinada pela multiplicação da equação acima pelo número de estados disponíveis. Assim, muitas vezes há uma maior probabilidade de encontrar moléculas de alta energia em altas temperaturas. O estado fundamental pode ser um estado muito inferior de aproximação à média (YOUNG, 2001).

Quando alguma propriedade de um sistema é medida experimentalmente, o resultado é uma média para todas as moléculas com as respectivas energias. Esta quantidade observada é uma média estatística, chamada de média ponderada. Corresponde ao resultado obtido, determinando que a propriedade em todos os possíveis estados de energia do sistema,  $A(\Gamma)$ , e multiplicando pela probabilidade de encontrar o sistema no estado energético,  $w(\Gamma)$ . Esta média ponderada deve ser normalizada por uma partição função  $Q$ , onde

$$\langle A \rangle = \frac{\sum w(\Gamma)A(\Gamma)}{Q}, \text{ e} \quad (3.5)$$

$$Q = \sum w(\Gamma). \quad (3.6)$$

Esta técnica para encontrar uma média ponderada é utilizada para propriedades de gases ideais e de sistemas de mecânica quântica com níveis de energia quantizados. Não é uma forma conveniente para a concepção de uma verdadeira simulação em computador de sistemas de gás natural ou fase condensada, uma vez que determinar todos os possíveis estados energéticos não é de forma alguma uma tarefa trivial. No entanto, um resultado pode ser obtido a partir de uma amostragem razoável dos estados. Isto resulta em valores, com uma incerteza  $\sigma$ , que está relacionada com o número de estados amostrados  $M$  por

$$\sigma \propto \frac{1}{\sqrt{M}} \quad (3.7)$$

Não poderia ter também erros sistemáticos que não são indicados por esta relação. Outra maneira de formular este problema é usar derivadas da função partição sem uma função peso. Isto é feito com as seguintes relações:

$$U = k_B T^2 \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V, \quad (3.8)$$

$$A = -k_B T^2 \ln Q, \quad (3.9)$$

$$P = k_B T \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T, \quad (3.10)$$

$$C_V = 2k_B T \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k_B T^2 \left( \frac{\partial^2 \ln Q}{\partial T^2} \right)_V, \quad (3.11)$$

$$H = k_B T^2 \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k_B T V \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T, \quad (3.12)$$

$$S = k_B T \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k_B \ln Q, \quad (3.13)$$

$$G = k_B T V \left( \frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T - k_B T \ln Q. \quad (3.14)$$

Outras funções termodinâmicas podem ser computadas a partir dessas quantidades. Esta ainda não é uma forma ideal para computar propriedades, devido à necessidade da contabilização de todos os estados de energia do sistema, a fim de obter  $Q$ . É difícil obter valores precisos para os valores entálpicos  $A$ ,  $S$ , e  $G$ , porque eles dependem mais precisamente dos estados de alta energia que o sistema atinge raramente. Estas funções dependem do valor real do  $Q$ , e não apenas de suas derivadas. Existem várias outras maneiras equivalentes para obter uma média estatística. Uma delas é a utilização de um

tempo médio. Nesta formulação, um cálculo é projetado para simular o movimento das moléculas. Em cada passo da simulação, a propriedade é computada para uma molécula e, em média, em todas as etapas do tempo de forma igual. Isto é equivalente à média ponderada porque a molécula estará em estados de energia mais prováveis por uma maior porcentagem de tempo. A precisão deste resultado depende do número de passos de tempo e da capacidade da simulação para descrever corretamente o modo como o sistema real se comporta (YOUNG, 2001).

Outra técnica é um conjunto de médias. Simulações freqüentemente incluem milhares de moléculas. Um valor pode ser em média, incluindo no resultado de cada molécula na simulação. Isto corresponde ao conceito de um conjunto de moléculas e, portanto, é chamado conjunto de médias. É muitas vezes mais eficiente combinar médias de tempo e conjunto de médias. Outro tipo de propriedade para analisar é a orientação geométrica das moléculas. Um conjunto de coordenadas cartesianas irá descrever um ponto na fase espacial, mas não transmitir as estatísticas para orientar a tendência das moléculas de certa maneira. Esta descrição estatística da geometria é dada por uma função de distribuição radial, também chamado de um par de funções de distribuição. Esta é a função que dá a probabilidade de encontrar átomos em diferentes distâncias. Mais detalhes podem ser obtidos utilizando as funções de distribuição radial específicas dos átomos, tais como a probabilidade de encontrar um átomo de hidrogênio a diferentes distâncias de um átomo de oxigênio. As ligações entre simulação e termodinâmica podem ser continuadas. As simulações podem ser configuradas para volume constante, pressão, temperatura, e assim por diante. Algumas das mais sofisticadas simulações são aquelas que envolvem múltiplas fases ou alterações fase (YOUNG, 2001).

A conformação de uma molécula é determinada pelos valores de todos os ângulos diedros das ligações simples. A conformação que corresponde a um mínimo de energia (local ou global) é chamada de confômero. A conformação é a degenerescência da configuração:

$$\hat{H} \phi_i = E_i \phi_i. \quad (3.15)$$

Para todos os auto-estados que possuem autovalores  $E_i$ , conforme a Equação 3.15, têm-se as possibilidades conformacionais para uma dada molécula. (LEVINE, 2000).

A estereoquímica é o ramo da química que concerne com os arranjos tridimensionais de átomos nas moléculas, ou seja, são estudos químicos que levam em conta os aspectos espaciais das moléculas. Duas propriedades importantes no estudo da estereoquímica são a conformação e a configuração. A conformação está relacionada com a forma tridimensional de uma molécula em um a um dado instante, assumindo o congelamento de rotação em torno da ligação simples. Já a configuração é um arranjo tridimensional de átomos ligados a um centro quiral (MCMURRY, 2005).

### 3.3.1 Conformação

A rotação em torno de uma ligação covalente simples carbono-carbono de grupos ligados a estes carbonos, ocorre livremente e muda constantemente a relação geométrica dos grupos um em relação ao outro. Os diferentes arranjos temporários dos átomos nas moléculas que resultam dessa rotação são chamados de conformações e cada conformação específica é chamada de isômero conformacional ou confômero. Ao contrário dos isômeros constitucionais (ou seja, aqueles que possuem seus átomos ligados em uma ordem diferente), os diferentes isômeros conformacionais tem as mesmas conexões de átomos e se convertem muito rapidamente um no outro.

Os isômeros conformacionais podem ser representados de duas maneiras, através das representações de *sawhorse* e através das projeções de Newman, como mostrado na Figura 3.2.

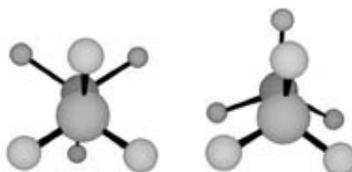


Figura 3.2 – Confômeros do etano.

Uma representação de *sawhorse* mostra a ligação carbono-carbono a partir de um ângulo oblíquo e indica a orientação espacial exibindo todas as ligações carbono-hidrogênio.

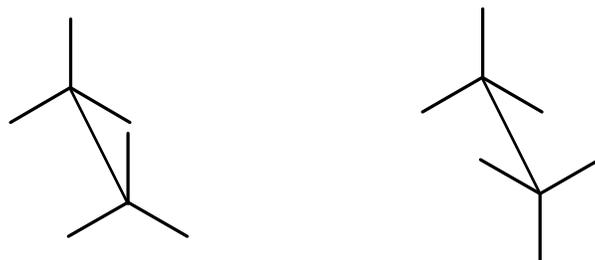


Figura 3.3 – Representação de *sawhorse* para o etano.

Já a projeção de Newman é um meio de se ver as ligações carbono-carbono na frente e atrás, as ligações que saem do centro do círculo estão ligadas ao carbono da frente, e as ligações que saem do eixo do círculo estão ligadas ao carbono de trás.



Figura 3.4 – Projeções de Newman para o etano.

No geral, uma fórmula de projeção de Newman pode ser representada de duas maneiras. Uma de conformação alternada (conformações de estrela) onde o ângulo do diedro entre as ligações em cada uma das ligações carbono-carbono é de  $180^\circ$  e a energia é a menor, pois todas as ligações carbono-hidrogênio estão o mais distante possível uma das outras. Outra é a conformação eclipsada onde todos os átomos ligados aos carbonos estão diretamente opostos entre si e o ângulo diedro entre eles é  $0^\circ$ , e, portanto é a de menor energia, pois as ligações carbono-hidrogênio estão muito próximas (SOLOMONS *et al*, 2005).

Para minimizar a energia, outras conformações podem ser adotadas por alguns compostos, devido principalmente a:

- Tensão angular que é introduzida em uma molécula quando o ângulo de ligação é deformado de seu valor ideal. Esta tensão é encontrada em alcanos cíclicos de anéis pequenos, pois nestes compostos, a compressão dos ângulos de ligação para valores menores que o tetraédrico gera um abaixamento da energia total;
- Tensão de torção que é a tensão em uma molécula causada pela repulsão entre as ligações eclipsadas, ou seja, pela interação de ligação sobre átomos vizinhos;
- Impedimento estérico que é o impedimento imposto sobre uma molécula quando dois grupamentos atômicos estão muito próximos e tentam ocupar o mesmo espaço. Este impedimento é responsável pela maior estabilidade de alcenos *trans* versus *cis* e pela maior estabilidade dos ciclohexanos com substituição equatorial versus os de substituição axial (MCMURRY, 2005).

### 3.3.2 Configuração

A configuração ou arranjo tridimensional dos átomos fornecem uma melhor representação na estereoquímica. Um centro quiral é representado por um átomo ligado a quatro grupos diferentes e é uma propriedade oposta à simetria, pois se uma molécula possui um plano de simetria é não quiral, ou como é chamada, ela é aquiral. Para se determinar a configuração de uma molécula usa-se o método que emprega as mesmas regras de seqüência desenvolvida pelos químicos R. S. Cahn, C. K. Ingold e V. Prelog para a especificação de um centro de quiralidade (a configuração *E* e *Z*, na qual é determinada uma ordem de prioridade dos quatro grupos ligados ao carbono quiral). Esse novo método é denominado sistema *R*, *S* ou sistema Cahn-Ingold-Prelog. De acordo com esse sistema cada enantiômero de uma molécula apresenta configuração *R* (do latim, *rectus*, que significa “direito”) ou configuração *S* (do latim, *sinister*, que significa “esquerdo”).

Os enantiômeros têm quase todas as propriedades químicas e físicas idênticas, porém apresentam comportamentos diferentes apenas quando elas interagem com outras moléculas quirais. O comportamento dos enantiômeros frente a luz polarizada também é diferente. Quando um feixe de luz polarizada no plano passa através de um enantiômero, o plano de polarização da luz gira

em quantidades iguais, porém em sentidos opostos. Caso o enantiômero provoque o giro da luz polarizada para a direita (sentido horário), o enantiômero é denominado dextrógiro (D, +). Caso o enantiômero provoque o giro da luz polarizada para a esquerda (sentido anti-horário), o composto é denominado levógiro (L, -) (MCMURRY, 2005).

Outra questão que merece destaque é a designação da configuração *R*, *S* como absoluta ou relativa. A configuração absoluta está relacionada com a disposição dos grupos ao redor do centro quiral ou outro elemento de quiralidade. A configuração absoluta é o arranjo real dos grupos em uma molécula quiral e pode ser determinada por técnicas espectropolarimétricas, apesar de que o único método totalmente confiável seja uma técnica de espectroscopia de raios X desenvolvida por J.M. Bijvoet em 1951 (MCMURRY, 2005) ou, utilizando-se reações de estereoquímica conhecida, com outra molécula cuja configuração absoluta é conhecida. As configurações absolutas são especificadas pela convenção *R*, *S* ou por projeções de Fischer (SOLOMONS *et al*, 2005). Já a configuração relativa se refere à disposição dos grupos em uma molécula ou, a relação entre as configurações de duas moléculas quirais. Quando grupos idênticos em cada uma dessas moléculas ocupam a mesma posição no espaço elas têm a mesma configuração relativa e a sua relação pode ser feita através de reações estereoquímicas conhecidas (LÓPEZ, 2001).

## 4. Estrutura Cristalina do 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol

### 4.1 Introdução

Neste capítulo será apresentada e discutida a estrutura cristalina e molecular do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol ( $C_6H_{12}O_5$ ), que pertence a classe de compostos cíclicos denominada ciclitol, o qual apresenta em sua arquitetura molecular um grupo hidroxila ligado em cada um de três ou mais átomos de carbono do ciclo. O cristal é de origem natural e extraído da planta *Adiscanthus fusciflorus* (Rutaceae), com potencial atividade biológica. As raízes e folhas da planta foram coletadas na região de Manaus, na floresta Amazônica, em dezembro de 2000. A amostra foi obtida e cristalizada pelo Prof. Dr. Paulo Cezar Vieira (Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo). A coleta de dados foi realizada pelo Prof. Dr. Javier Alcides Elena (Grupo de Cristalografia, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo). Os testes bioquímicos mostraram que ela tem atividade inibitória contra a enzima adenina fosforibosetransferase (APRT) de *Leishmania* com uma inibição da atividade enzimática igual a 68% (50  $\mu\text{g/mL}$ ). O objetivo do estudo cristalográfico deste composto é investigar, na estrutura cristalina e molecular, a conformação de empacotamento e o padrão das ligações de hidrogênio.

### 4.2 Medidas Difratométricas e Coleta de Dados

O monocristal foi obtido por difusão de vapor através da adição da mistura hexano/diclorometano 1:1 à temperatura ambiente. Um cristal incolor desse composto medindo 0,30  $\times$  0,20  $\times$  0,15 mm, foi montado no difratômetro KappaCCD. Utilizando-se 4490 reflexões obteve-se os parâmetros da cela unitária. As medidas de intensidades foram feitas usando a radiação  $K\alpha$  do Molibdênio, monocromatizada por cristal de grafite.

O intervalo de medida da coleta de dados foi de -8 a 7 em  $h$ , -11 a 11 em  $k$  e -8 a 8 em  $l$ . Foram coletadas 5925 reflexões, sendo 1587 independentes [ $R_{\text{int}} = 0,0366$ ] e 1425 consideradas observadas [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]. Não foi feita a correção por absorção, por ser baixo o coeficiente de absorção ( $\mu = 0,136$

mm<sup>-1</sup>). Os dados de intensidade foram reduzidos a fatores de estrutura, após terem sido corrigidos pelos fatores de Lorentz e polarização. O resumo dos dados cristalográficos, após a solução e o refinamento da estrutura, está mostrado na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 Resumo dos dados cristalográficos do ciclitol C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>.

Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub>
A	6,4787(3) Å
B	8,4899(5) Å
C	6,8320(3) Å
V	351,27(3) Å <sup>3</sup>
α = γ	90°
β	110,809°
λ (Mo Kα)	0,71073 Å
Z	2
Peso molecular	327,3
Densidade calculada	1,547 Mg/m <sup>3</sup>
F(000)	175
Número de reflexões medidas	5925
Número de reflexões independentes	1587
Número de reflexões I ≥ 2σ(I)	1425

#### 4.3 Resolução e Refinamento da Estrutura

O programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 1990) utilizando-se dos Métodos Diretos foi aplicado para a solução da estrutura do ciclitol através do *software* WinGX (FARRUGIA, 1999). A distribuição estatística dos fatores de estrutura normalizados teve como resultado  $\langle |E(h)|^2 - 1 \rangle = 0,825$ . Este valor mostra que a estrutura apresenta distribuição acêntrica, quando comparado com o valor teórico de 0,968 para estrutura cêntrica e 0,736 para estrutura acêntrica e também conforme a observação do gráfico apresentado na Figura 4.1.

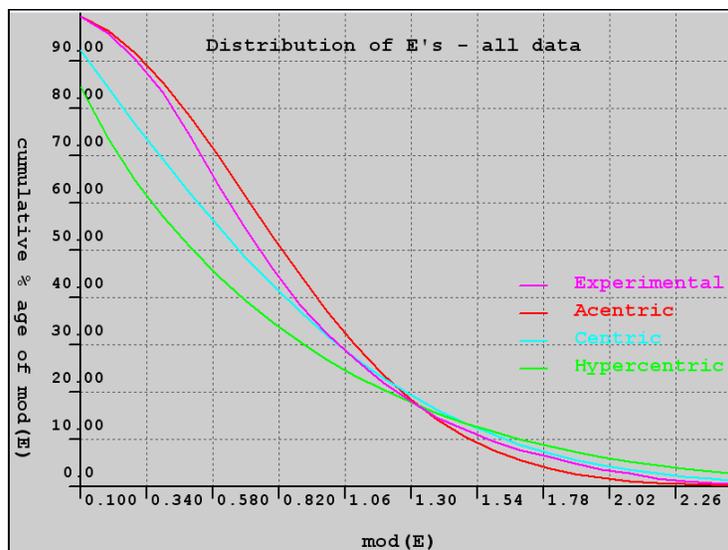


Figura 4.1 – Distribuição estatística dos fatores de estrutura normalizados E's.

A análise das extinções sistemáticas indicou o grupo espacial monoclinico  $P2_1$ , atribuído ao composto. Das 5925 reflexões coletadas, o SHELXS-97 encontrou 1587 denominadas únicas que atribuindo fases possibilitou construir o mapa de  $E$ . Esta etapa mostrou que existe uma unidade assimétrica composta de 11 átomos pesados (não-hidrogênios). Os primeiros picos de densidade eletrônica foram atribuídos à átomos mais densos, optou-se neste caso por oxigênio, enquanto que os picos restantes foram interpretados como carbonos, pois são seis picos de valores semelhantes. O mapa dos picos para a estrutura está ilustrado na Figura 4.2. A geometria observada corresponde a uma estrutura cíclica (Figura 4.2a) na conformação de cadeira (Figura 4.2b).

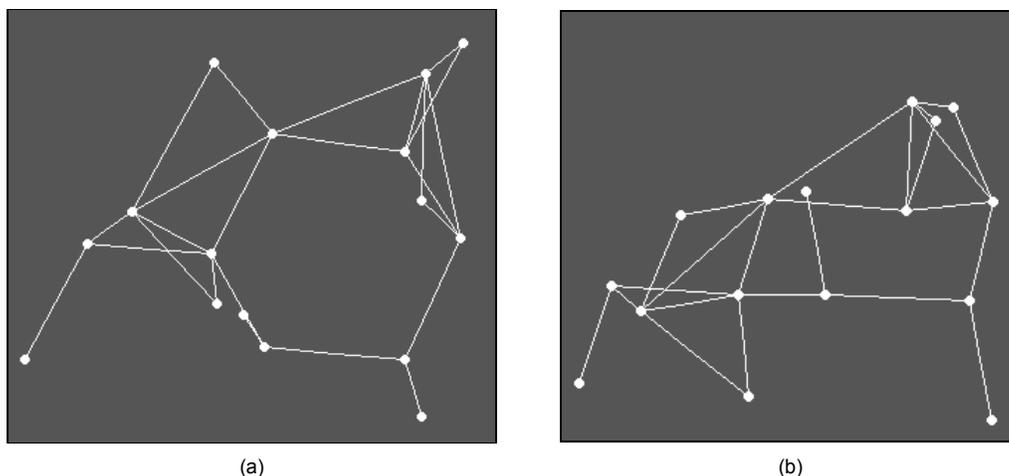


Figura 4.2 – Mapas dos picos de densidade eletrônica observados para a solução da estrutura do ciclitol  $C_6H_{12}O_5$ .

Após a localização dos átomos, excluídos os hidrogênios, passou-se ao refinamento da estrutura usando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 1997). Durante todo o refinamento foi usado o método dos Mínimos Quadrados, onde a função minimizada foi  $\sum_{i=1}^m \varpi_i \left[ |F(h)_{obs}|^2 - |F(h)_{cal}|^2 \right]^2$  sendo  $\varpi_i$  o fator peso. O fator

de discordância  $R = \frac{\sum \| |F_o| - |F_c| \|}{\sum |F_o|}$  foi avaliado entre os fatores de estrutura

observados e calculados. Nesta etapa o fator de discordância R para um refinamento com átomos cujos fatores vibracionais são tratados isotropicamente, após a transformação de tal situação para um caso de fator de vibração anisotrópico, o índice do fator de discordância reduziu. Os átomos de hidrogênio foram colocados assumindo a geometria do carbono a que estavam ligados como tetraédrica.

O refinamento foi realizado até que todas as alterações nos parâmetros se tornassem menores que seus respectivos desvios padrão. O fator de discordância final foi  $R = 0,0337$ , para um total de 116 parâmetros refinados. Os parâmetros posicionais, com os respectivos fatores de vibração térmica isotrópica equivalente de todos os átomos refinados da unidade assimétrica, estão listados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 Parâmetros posicionais ( $\times 10^4$ ) e de vibração térmica isotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) do composto.

	X	Y	Z	U(eq)
O(1)	76100(2)	65540(2)	9120(2)	32(1)
O(2)	11125(2)	65930(2)	7000(2)	33(1)
O(3)	14577(2)	87560(2)	1040(2)	29(1)
O(4)	12913(2)	10600(2)	3553(2)	30(1)
O(5)	13329(2)	69860(2)	6459(2)	32(1)
C(1)	98310(3)	69370(2)	2211(3)	25(1)
C(2)	11062(3)	76620(2)	9020(3)	24(1)
C(3)	13442(3)	80190(2)	2245(2)	24(1)
C(4)	13646(3)	90310(2)	4175(2)	24(1)
C(5)	12274(3)	83930(2)	5402(3)	26(1)
C(6)	99050(3)	80450(2)	3984(3)	26(1)

#### 4.4 Análise da Estrutura Cristalina

Uma representação ORTEP (FARRUGIA, 1988) da estrutura molecular, com os nomes dos átomos da molécula encontra-se na Figura 4.3. As Tabelas 4.3 e 4.4 apresentam as distâncias interatômicas e os ângulos de ligação intramoleculares com seus respectivos desvios padrão, para todos os átomos (incluindo os hidrogênios) refinados independentemente. Todos os valores observados para as distâncias e os ângulos de ligação estão dentro dos padrões esperados (ALLEN *et al*, 1983).

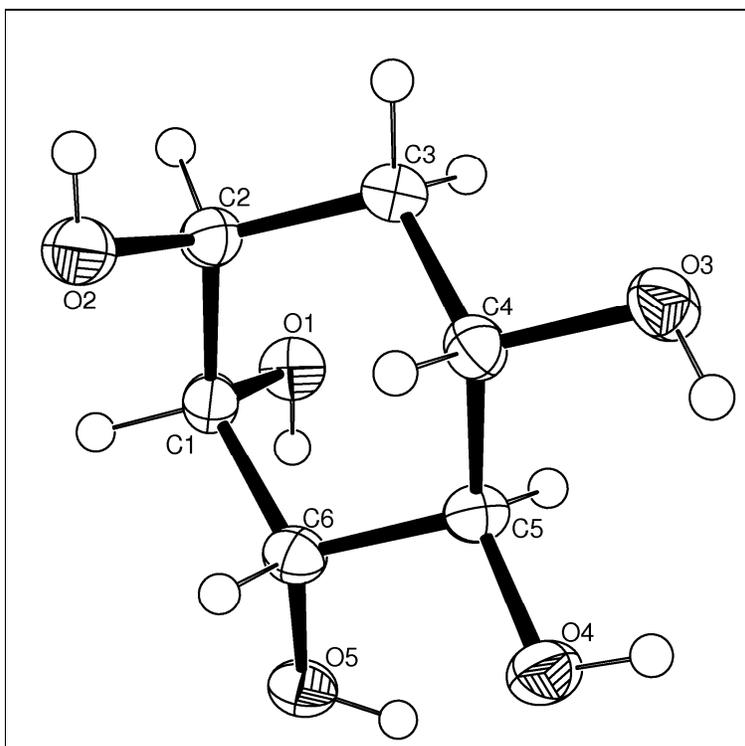


Figura 4.3 – Representação ORTEP, com 75% de probabilidade, da molécula  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$ .

Tabela 4.3. Comprimentos de ligação [Å] para o ciclitol C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>.

O(1)-C(1)	1.434(2)	C(1)-H(1A)	0.980(1)
O(1)-H(1)	0.880(4)	C(2)-C(3)	1.519(2)
O(2)-C(2)	1.434(2)	C(2)-H(2A)	0.980(1)
O(2)-H(2)	0.970(2)	C(3)-C(4)	1.539(2)
O(3)-C(3)	1.429(2)	C(3)-H(3A)	0.980(1)
O(3)-H(3)	0.970(4)	C(4)-C(5)	1.522(2)
O(4)-C(4)	1.427(2)	C(4)-H(4A)	0.980(1)
O(4)-H(4)	0.880(3)	C(5)-C(6)	1.525(2)
O(5)-C(5)	1.437(2)	C(5)-H(5A)	0.980(1)
O(5)-H(5)	0.860(2)	C(6)-H(6A)	0.970(1)
C(1)-C(6)	1.521(2)	C(6)-H(6B)	0.970(1)
C(1)-C(2)	1.524(2)		

Tabela 4.4. Ângulos de ligação intramoleculares [°] para o ciclitol C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>.

C(2)-O(2)-H(2)	108.4(1)	O(3)-C(3)-C(2)	111.0(1)
C(3)-O(3)-H(3)	111.5(2)	O(3)-C(3)-C(4)	110.1(1)
C(4)-O(4)-H(4)	105.1(2)	C(2)-C(3)-C(4)	112.8(1)
C(5)-O(5)-H(5)	106.8(2)	O(4)-C(4)-C(5)	107.3(1)
O(1)-C(1)-C(6)	111.9(1)	O(4)-C(4)-C(3)	110.3(1)
O(1)-C(1)-C(2)	110.3(1)	C(5)-C(4)-C(3)	112.5(1)
C(6)-C(1)-C(2)	110.0(1)	O(5)-C(5)-C(4)	107.8(1)
O(2)-C(2)-C(3)	106.8(1)	O(5)-C(5)-C(6)	110.4(1)
O(2)-C(2)-C(1)	110.8(1)	C(4)-C(5)-C(6)	111.8(1)
C(3)-C(2)-C(1)	110.9(1)	C(1)-C(6)-C(5)	111.4(1)

Uma busca no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) indicou a presença de uma estrutura depositada em 1934, estando disponíveis apenas os parâmetros cristalinos. Como os parâmetros estruturais da molécula não estavam disponíveis, o trabalho cristalográfico teve continuidade. A última busca foi feita em 13 de fevereiro de 2009.

Quando se analisa a estrutura molecular do composto ciclitol vê-se uma molécula com alta-densidade devido à presença de grupos orgânicos oxigenadas. A Figura 4.4 ilustra o padrão de vizinhança considerando a interação entre as primeiras moléculas vizinhas. Ao observar o empacotamento, verifica-se a presença de dez interações intermoleculares do tipo O—H·····O, que leva a formação de múltiplos dímeros. Todas as interações do tipo O—H·····O estão ilustradas nas Figuras 4.4 e 4.5 e descritas na Tabela 4.5.

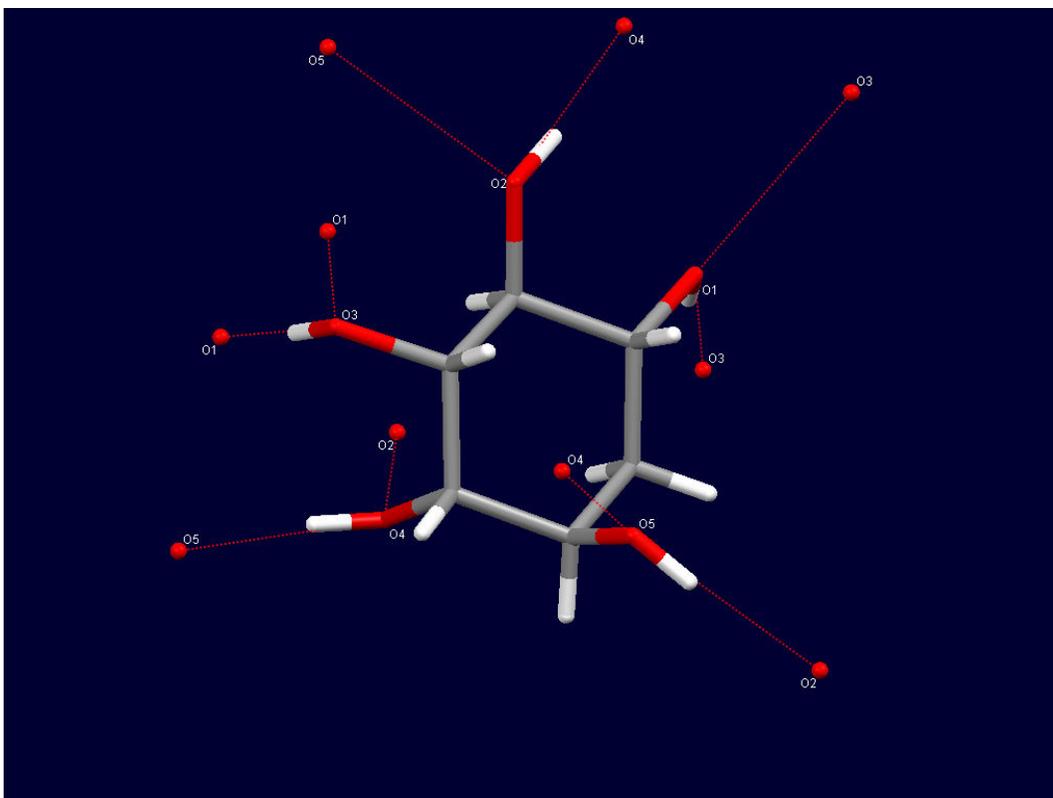


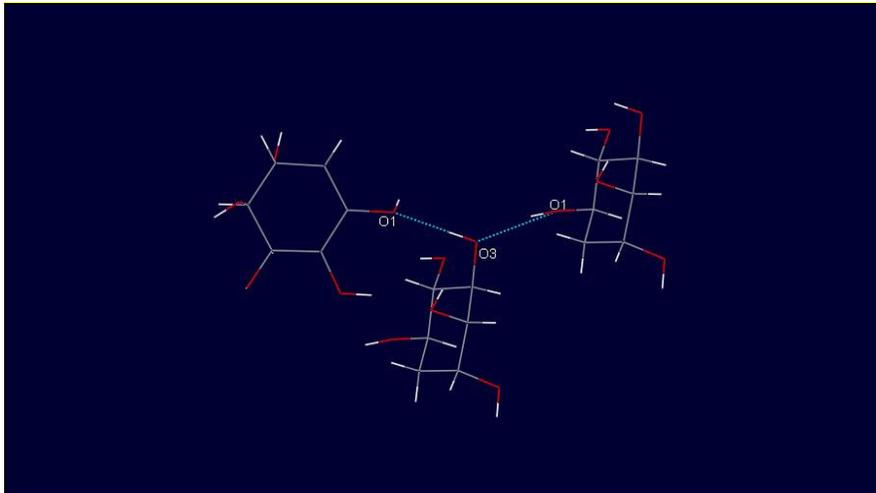
Figura 4.4 – Interações intermoleculares do tipo O—H···O do ciclitol C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>.

Tabela 4.5. Ligação de hidrogênio (Å, °)

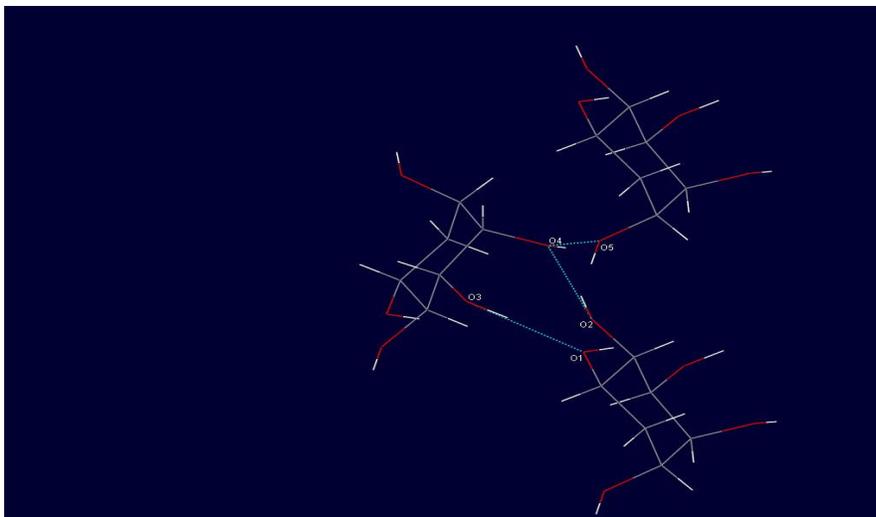
X—H···Y	X—H	H···Y	X···Y	X—H···Y
O1—H1···O3 <sup>i</sup>	0.88(4)	1.87(4)	2.7363(19)	167(3)
O2—H2···O4 <sup>ii</sup>	0.97(2)	1.83(2)	2.7808(17)	167(2)
O3—H3···O1 <sup>iii</sup>	0.97(4)	1.88(4)	2.8430(19)	177(3)
O4—H4···O5 <sup>iv</sup>	0.88(3)	1.83(3)	2.7070(19)	171(2)
O5—H5···O2 <sup>v</sup>	0.86(2)	1.96(3)	2.8081(19)	167(2)

Códigos de simetria: (i)  $x - 1, y, z$ ; (ii)  $2 - x, y - \frac{1}{2}, -z$ ; (iii)  $2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ ; (iv)  $3 - x; \frac{1}{2} + y; 1 - z$ ; (v)  $x, y, 1 + z$ .

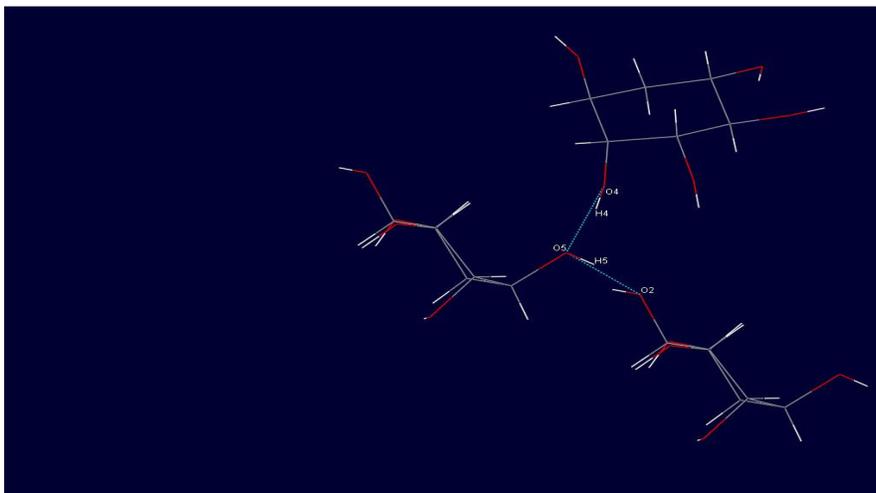
Existe uma complementaridade simétrica, tal que a interação O1—H1···O3<sup>i</sup> ( $i = x - 1, y, z$ ) encontra-se sempre vinculado ao arranjo O3—H3···O1<sup>iii</sup> ( $iii = 2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ ) por esta ligação intermolecular, conforme representado na Figura 4.5. A conformação observada de cadeira é estabilizada para os ciclohexanos [estima-se que a conformação de cadeira seja mais baixa em energia do que a conformação de barco em aproximadamente 40 kJ/mol (TAKAHASHI *et al*, 2008, SOLOMONS, 2005)], devido ao fato de que todos os ângulos dos átomos de carbono sejam iguais a 109,5° e os grupos nos vértices opostos do anel estão separados ao máximo, tendo como consequência a inexistência de tensão angular e tensão torsional, o que leva a uma menor energia potencial para a molécula do ciclitol.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.5 – Representação da ligação de hidrogênio entre as moléculas vizinhas do ciclitol  $C_6H_{12}O_5$ .

Ao observar as Figuras 4.4 e 4.5, pode-se ver apenas dois tipos diferentes de posições para os átomos de hidrogênio e para os grupos hidroxílas. Ou a posição é equatorial (hidrogênio localizado ao redor do perímetro do anel de átomos de carbono) ou a posição é axial (hidrogênio localizado perpendicularmente ao plano médio do anel de átomos de carbono), conforme ilustrado na Figura 4.6. Como ocorrem oscilações na cadeia do anel do ciclo todas as posições que são num primeiro momento axiais podem tornar-se equatoriais e *vice-versa*.

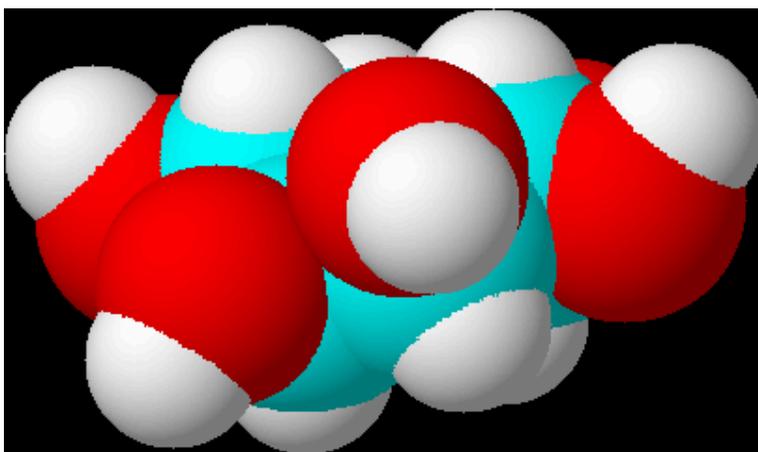


Figura 4.6 – Conformação axial para os grupos ligados aos carbonos C1 e C3.

As hidroxilas dos carbonos C2, C4 e C5 ocupam posições equatoriais, enquanto as hidroxilas dos carbonos C1 e C3 ocupam posições axiais, gerando a chamada interação diaxial 1,3. Este padrão é observado para o ciclitol  $C_6H_{12}O_5$ . Tal observação da estrutura cristalina é consistente com o padrão de interação intermolecular do tipo  $O-H\cdots O$  nestas moléculas. Cabe destacar que as interações axiais são mais repulsivas que interações equatoriais. Portanto as ligações de hidrogênio entre o arranjo  $O1-H1\cdots O3^i$  ( $i = x - 1, y, z$ ) e o arranjo  $O3-H3\cdots O1^{iii}$  ( $iii = 2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ ) podem estar contribuindo para a diminuição destas interações repulsivas e aumentando a estabilidade das moléculas.

Na Figura 4.5 pode-se observar em destaque uma forte ligação de hidrogênio intermolecular, entre o oxigênio de uma molécula e o hidrogênio de outra, com parâmetros geométricos listados na Tabela 4.5. Estas ligações de

hidrogênio fecham um pseudo-anel de oito membros em ambas as moléculas, conforme observado na Figura 4.7, o que leva a formação de múltiplos dímeros com estas moléculas. Pode-se ver na Figura 4.5 uma ligação intermolecular entre  $O1-H1 \cdots O3^i$  ( $i = x - 1, y, z$ ) e  $O3-H3 \cdots O1^{iii}$  ( $iii = 2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ ), também listados na Tabela 4.5, onde as operações de simetria  $i$  e  $iii$  estão discriminadas no final da Tabela 4.4.

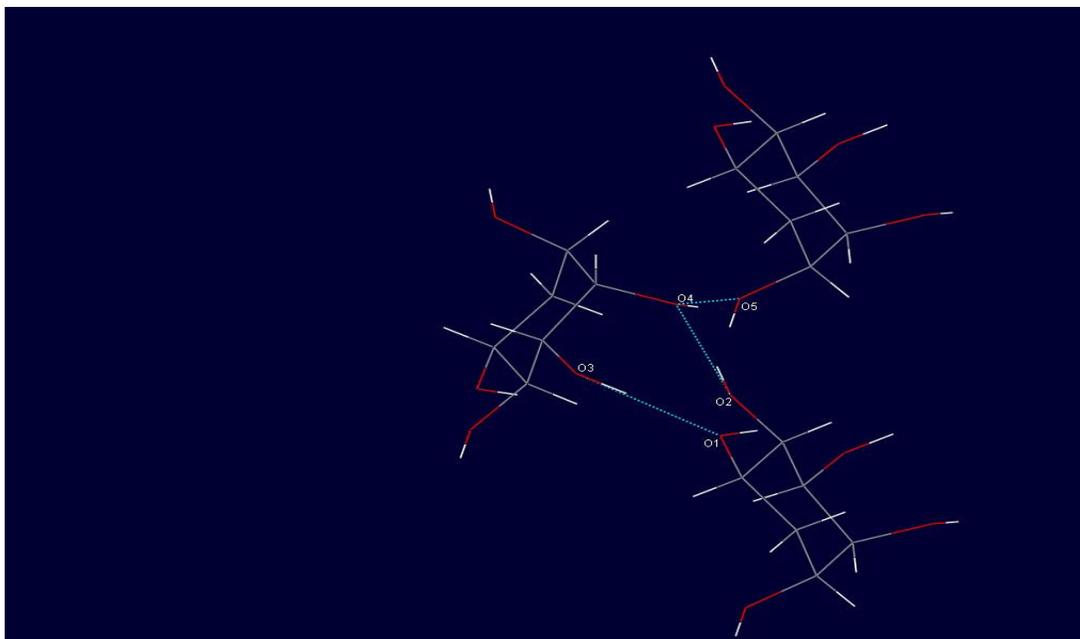


Figura 4.7 – Representação do pseudo-anel entre as moléculas vizinhas do ciclitol  $C_6H_{12}O_5$ .

O empacotamento cristalino (Figura 4.8) consiste de duas moléculas por cela unitária, com interação entre elas por ligação de hidrogênio, já descritas. A flexibilidade molecular desse composto permitiu tal empacotamento, de forma que o arranjo molecular inclui ligações de hidrogênio intermoleculares.

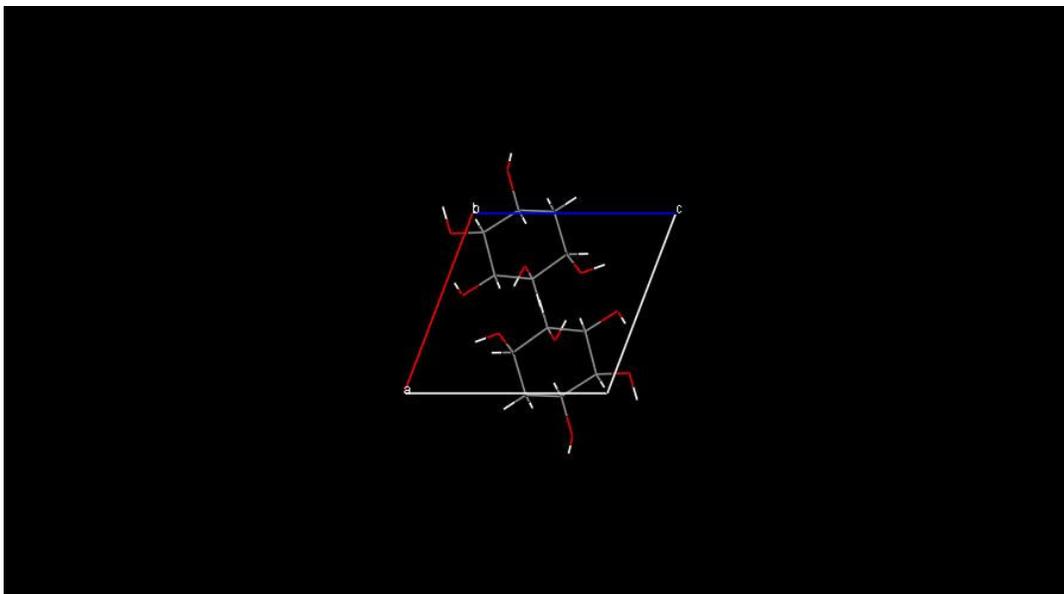


Figura 4.8– Projeção 010 do empacotamento cristalino do composto 1L-1,2,3,4,5-Ciclohexanopentol ( $C_6H_{12}O_5$ ).

A presença das ligações de hidrogênio intermoleculares  $O1-H1 \cdots O3^i$  ( $i = x - 1, y, z$ ) e  $O3-H3 \cdots O1^{iii}$  ( $iii = 2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ ) é consistente com a existência de uma ressonância protônica para os átomos de hidrogênio H1 e H3. Contudo, os dados cristalográficos são ainda consistentes com a presença de uma desordem estática, uma vez que o feixe de raios X difratado corresponde à média das posições atômicas. Quando interagimos os raios X com o cristal coletamos uma média das intensidades de todos os átomos contidos no cristal, o que dificulta estabelecer com total certeza a posição dos hidrogênios H1 e H3. Esta desordem pode caracterizar a presença de mais de uma conformação da molécula de ciclitol coexistindo no cristal. O arquivo final do trabalho cristalográfico, pronto para ser depositado no CCDC, pode ser visto no Apêndice A.

## 5. Considerações Finais

A estrutura cristalina e molecular do ciclitol 1L-1,2,3,4,5-ciclohexanopentol ( $C_6H_{12}O_5$ ) foi determinada usando a difração de raios X que foi a mais conveniente metodologia experimental para a obtenção da estrutura molecular. O ciclitol cristalizou no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ ,  $a = 6,4787 \text{ \AA}$ ,  $b = 8,4784 \text{ \AA}$ ,  $c = 6,8320 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 110,809^\circ$ ,  $Z = 2$  e  $V = 351,27 \text{ \AA}^3$ . Há em sua estrutura cristalina com dez interações intermoleculares do tipo  $O-H\cdots O$  levando à formação de múltiplos dímeros.

As moléculas deste ciclitol ( $C_6H_{12}O_5$ ) tem seus anéis cíclicos na conformação de cadeira, pois esta conformação é a mais estável para compostos com anéis de seis átomos de carbono devido a: (1) presença de ângulos de ligação de  $109,5^\circ$ , (2) presença de grupos nos vértices opostos do anel separados ao máximo, (3) inexistência de tensão angular e tensão torsional, o que gera uma energia menor para as moléculas do composto.

Na molécula do composto observam-se posições axiais e equatoriais para as hidroxilas. As ligações de hidrogênio entre o arranjo  $O1-H1\cdots O3^i$  ( $i = x - 1, y, z$ ) e  $O3-H3\cdots O1^{iii}$  ( $iii = 2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ ) podem estar contribuindo para a diminuição das interações repulsivas axiais entre eles e aumentando a estabilidade das moléculas.

Das dez interações do tipo  $O-H\cdots O$  observadas, duas [ $O1-H1\cdots O3^i$  ( $i = x - 1, y, z$ ) e  $O3-H3\cdots O1^{iii}$  ( $iii = 2 - x, \frac{1}{2} + y, -z$ )] apresentaram complementaridade espacial consistente com (1) ressonância protônica para o átomo de hidrogênio e (2) desordem estática. Para solução deste caso podem ser utilizadas outras vertentes da análise estrutural de compostos como a (1) Química Teórica, (2) as análises experimentais de Ressonância Magnética Nuclear ou (3) Difração de Nêutrons.

## Referências Bibliográficas

- Allen, F. H., Kennard, O. & Taylor, R. Systematic analysis of structural data as a research technique in organic chemistry. *Acc. Chem. Res.* 1983, v. 16, p. 146-153.
- Castellan, G. *Fundamentos de Físico-Química*. Rio de Janeiro: LTC, 1999.
- Cox, O.; Steiner, J. R.; Barnes, C. L.; Retamozo, H. R. Structure of 4,7,8-trimethoxyfuro[2,3-*b*]quinoline. *Acta Cryst.* 1989, C45, p. 1263-1265.
- Craven, B.; Trueblood, K. N.; *ACA Summer Course on Small Molecule Crystallography 2008*. Indiana University of Pennsylvania, 2008.
- Datta, S.; Laghtner, D. A. Carboxylic acid to thioamide hydrogen bonding. *Tetrahedron*. 2009, v. 65, p. 77-82.
- Drew, M. G. B.; De, S.; Nag, S.; Datta, D. Observation of carbonyl oxygen- $\pi$  interaction in a metal complex. *Inorg. Chim. Acta*. 2009, v. 362, p. 610-613.
- Duchamp, D. *ACA Summer Course on Small Molecule Crystallography 2008*. Indiana University of Pennsylvania, 2008.
- Ellena, J.; Goeta, A. E.; Howard, J. A. K.; Punte, G. Role of the Hydrogen Bonds in Nitroanilines Aggregation: Charge Density Study of 2-Methyl-5-nitroaniline. *J. Phys. Chem A*. 2001, v. 105, p. 8696-8708.
- Farrugia, L. J. WinGX. *J. Appl. Cryst.* 1999, 32, 837-838.
- Farrugia, L.J. *ORTEP-3. Version 1.03. Program for crystal structure illustration*. Universidade de Glasgow. Glasgow, Scotland-UK, 1988.
- Fraga, C. A. M. Razões das atividades biológicas: Interações micro- e biomacro-moléculas. *Quim. Nova*. 2001, v. 3, p. 33-42.
- Giacovazzo, C.; Monaco, H. L.; Viterbo, D.; Scordari, F.; Gilli, G.; Zanotti, G.; Catti, M. *Fundamentals of Crystallography*. International Union of Crystallography. New York: Oxford University Press, 1992.
- Glusker, J. P.; *ACA Summer Course on Small Molecule Crystallography 2008*. Indiana University of Pennsylvania, 2008.
- Glusker, J. P.; Trueblood, K. N. *Crystal structure analysis: A primer*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1985.
- Henry, N.F.M.; Lonsdale, K.; *International Tables for X-ray Crystallography*. Kynoch Press, 1952, v.1.

Houjou, H.; Koga, R. Explicit Representation of Anisotropic Force Constants for Simulating Intermolecular Vibrations of Multiply Hydrogen-Bonded Systems. *J. Phys. Chem. A*. 2008, v. 112, p. 11256-11262.

Isaacs, E.D.; Shukla, A.; Platzman, P.M.; Hamann, D.R.; Barbiellini, B.; Tulk, C.A. Covalency of the Hydrogen Bond in Ice: A Direct X-Ray Measurement. *Phys. Rev. Lett.* 1999, v. 82, p. 600.

John, U.; Kuriakose, S.; Nair, K.P.R.; *Spectrochim. Acta, Part A*. 2007, 68, 331-336.

Júnior, S. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2004.

Kaur, D.; Kohli, R.; Kaur, R. P. A comparative study on hydrogen bonding ability of thioformohydroxamic acid and formohydroxamic acid. *J. Mol. Struct.* 2008, v. 864, p. 72-79.

Lake, C. H. *ACA Summer Course on Small Molecule Crystallography 2008*. Indiana University of Pennsylvania, 2008.

Levine, I. N. *Quantum Chemistry*. 5<sup>nd</sup> Ed. New York: Prentice-Hall Publication, 2000.

Li, Q.; Li, W.; Cheng, J.; Gong, B.; Sun, J. Effect of methyl group on the cooperativity between cation- $\pi$  interaction and NH $\cdots$ O hydrogen bonding. *J. Mol. Struct.* 2008, v. 867, p. 107-110.

Lii, J. H.; Allinger, N. L. The Important Role of Lone-Pairs in Force Field (MM4) Calculations on Hydrogen Bonding in Alcohols. *J. Phys. Chem. A*. 2008, v. 112, p. 11903-11913.

López, C. A. *Introducción a la química farmacéutica*. 2.<sup>a</sup> Ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U., 2001.

Mahan, B. M.; Myers, R. J. *Química: Um curso universitário*. 4.<sup>a</sup> Ed. São Paulo: Edgard Blücher LTDA, 2000.

McMurry, J. *Química Orgânica*. 6.<sup>a</sup> ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005.

Morokuma, K. Molecular Orbital Studies of Hydrogen Bonds. III. C=O $\cdots$ H—O Hydrogen Bond in H<sub>2</sub>CO $\cdots$ H<sub>2</sub>O and H<sub>2</sub>CO $\cdots$ 2H<sub>2</sub>O. *J. Chem. Phys.* New York, 1971, v.55, p. 1236-1244.

Noll, B. C.; *ACA Summer Course on Small Molecule Crystallography 2008*. Indiana University of Pennsylvania, 2008.

Nozad, A. G.; Najafi, H.; Meftah, S.; Aghazadeh, M. A systematic study on hydrogen bond interactions in sulfabenzamide: DFT calculations of the N-14, O-17, and H-2 NQR parameters. *Biophys. Chem.* 2009, v. 139, p. 116-122.

Oğuzkaya, F.; Şahin, E.; Tanyeli, C. Stereoselective synthesis of optically active cyclitol precursors via a chemoenzymatic method. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2006, v. 17, p. 3004-3009.

Parra, R. D.; Ohlssen, J. Cooperativity in Intramolecular Bifurcated Hydrogen Bonds: An Ab Initio Study. *J. Phys. Chem. A*, 2008, v. 112, p. 3492-3498.

Pauling, L. *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: An introduction to modern structural chemistry*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Cornell University Press, 1960.

Pauling, L.; Kamb, B.; Pauling, P.J.; Kamb, A.; *Linus Pauling: Selected Scientific Papers*. New York: World Scientific, 2001, v.1.

Rey, S.; Caron, G.; Ermondi, G.; Gaillard, P.; Pagliara, A.; Carrupt, P. A.; Testa, B. Development of molecular hydrogen-bonding potentials (MHBPs) and their application to structure-permeation relations. *J. Mol. Graphics Modell.* 2001, v. 19, p. 521-535.

Sheldrick, G. M.; *SHELXS-97 Program for the Solution of Crystal Structure*. University of Göttingen. Germany, 1990.

Solomons, T.W.G; Fryhle, C.B.; *Química Orgânica*. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

Stout, G. H.; Jensen, L. H. *X-ray structure determination: A practical guide*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: A Wiley – Interscience Publication, 1989.

Szatyłowicz, H.; Krygowski, T. M.; Panek, J. J.; Jezierska, A. H-Bonded Complexes of Aniline with HF/F and Anilide with HF in Terms of Symmetry-Adapted Perturbation, Atoms in Molecules, and Natural Bond Orbitals Theories. *J. Phys. Chem. A*. 2008, v. 112, p. 9895-9905.

Takahashi, O.; Yamasaki, K.; Kohno, Y.; Ueda, K.; Suezawa, H.; Nishio, M. Origin of the axial-alkyl preference of (R)- $\alpha$ -phellandrene and related compounds investigated by high-level ab initio MO calculations. Importance of the CH/p hydrogen bond. *Tetrahedron*. 2008, v. 64, p. 5773-5778.

Wang, D.Z.; Li, J.R.; Li, L.; Bu, X.H.  $\text{CoL}(\text{SO}_4)_{0.5} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{MnL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (L = 1,10-Phenanthroline-4,5-*f*-triazolate): Synthesis, Crystal Structures and Hydrogen-Bonded Networks. *J Chem Crystallogr.* 2008, v. 38, p. 931-936.

Wojcik, D. S. Evaluation of the criteria of hydrogen bonding in highly associated liquids. *Chem. Phys.* 2007, v. 342, p. 260-266.

Young, D. C.; *Computational Chemistry – A practical guide for applying techniques to real-world problems*. New York: A John Wiley & Sons Publication, 2001.

## Apêndice A

Segue o arquivo para depósito no CCDC, no formato ASCII:

```
#----- AUDIT DETAILS-----#
_audit_creation_date      2009-01-14
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'
_audit_conform_dict_name  cif_core.dic
_audit_conform_dict_version 2.2
_audit_conform_dict_location ftp://ftp.iucr.org/pub/cif_core.dic
_audit_update_record      ?

#----- SUBMISSION DETAILS -----#

# Name and address of author for correspondence

_publ_contact_author_name  'Hamilton B. Napolitano'
_publ_contact_author_address
;
Ci\^encias Exatas e Tecnologicas
Universidade Estadual de Goias
BR 153, Km 98, 75.001-970
Anapolis, GO
Brazil
;

_publ_contact_author_email  hamilton@ueg.br
_publ_contact_author_fax    55(62)3281156
_publ_contact_author_phone  55(62)3281177

_publ_requested_journal    'Acta Crystallographica Section E'
_publ_requested_coeditor_name ?
_publ_contact_letter      # Include date of submission
;

#----- TEXT -----#

_publ_section_references

;
Allen, F.H., Kennard, O. & Taylor, R. (1983).
Acc. Chem. Res. 16, 146-153.

Farrugia, L. J. (1997) ORTEP-3 for Windows, J. Appl. Cryst. 30, 565.

Farrugia, L. J. (1999) WinGX, J. Appl. Cryst. 32, 837-838.

Sheldrick, G.M. (1997a) SHELXL97. Program for crystal structure
refinement. University of G\^ottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997b) SHELXS97. Program for Crystal Structure solution.
University of G\^ottingen, Germany.

Spek, A. L. (2002) PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool,
Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

;
#----- SECTION 2. COMPOUND(S) DETAILS -----#

data_inhibitor

_audit_creation_date      2009-01-14T12:19:32-00:00
_audit_creation_method    'WinGX routine CIF_UPDATE'

#----- CHEMICAL INFORMATION -----#

_chemical_formula_moiety  'C12 H23 O10'
_chemical_formula_sum     'C12 H23 O10'
_chemical_formula_weight  327.30
_chemical_absolute_configuration rm

#----- UNIT CELL INFORMATION -----#

_symmetry_cell_setting    monoclinic
_symmetry_space_group_name_Hall P2yb
_symmetry_space_group_name_H-M P21
_symmetry_Int_Tables_number 4
loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, y+1/2, -z'

_cell_length_a            6.4787(3)
_cell_length_b            8.4899(5)
_cell_length_c            6.8320(3)
_cell_angle_alpha        90
_cell_angle_beta         110.810(3)
_cell_angle_gamma        90
_cell_volume              351.27(3)
```

```

_cell_formula_units_Z      1
_cell_measurement_temperature 293(2)
_cell_measurement_reflns_used 4490
_cell_measurement_theta_min 2.91
_cell_measurement_theta_max 27.485

#----- CRYSTAL INFORMATION -----#
_exptl_crystal_description prism
_exptl_crystal_colour colorless
_exptl_crystal_size_max 0.3
_exptl_crystal_size_mid 0.2
_exptl_crystal_size_min 0.15
_exptl_crystal_density_diffn 1.547
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000 175
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.136
_exptl_absorpt_correction_type none

#----- DATA COLLECTION INFORMATION -----#
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type MoK\alpha
_diffn_radiation_probe x-ray
_diffn_measurement_device_type KappaCCD
_diffn_measurement_device '95mm CCD camera on \k-goniostat'
_diffn_measurement_method 'CCD rotation images, thick slices'
_diffn_reflns_number 5925
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0366
_diffn_reflns_limit_h_min -8
_diffn_reflns_limit_h_max 7
_diffn_reflns_limit_k_min -11
_diffn_reflns_limit_k_max 11
_diffn_reflns_limit_l_min -8
_diffn_reflns_limit_l_max 8
_diffn_reflns_theta_min 3.19
_diffn_reflns_theta_max 27.48
_diffn_reflns_theta_full 27.48
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.999
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.999
_reflns_number_total 1587
_reflns_number_gt 1425
_reflns_threshold_expression >2sigma(I)

#----- COMPUTER PROGRAMS USED -----#
_computing_data_collection 'Collect (Nonius BV, 1997-2000)'
_computing_cell_refinement 'HKL Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)'
_computing_data_reduction 'HKL Denzo and Scalepack (Otwinowski & Minor 1997)'
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics 'Ortep-3 for Windows (Farrugia, 1997)'
_computing_publication_material 'WinGX publication routines (Farrugia, 1999)'

#----- REFINEMENT INFORMATION -----#
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details 'calc w=1/[\s^2*(Fo^2)+(0.0469P)^2+0.0288P] 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(2\q)]^-1/4^
_refine_ls_extinction_coef 0.15(2)
_refine_ls_number_reflns 1587
_refine_ls_number_parameters 116
_refine_ls_number_restraints 1
_refine_ls_R_factor_gt 0.0337
_refine_ls_wR_factor_ref 0.0899
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.099
_refine_ls_restrained_S_all 1.099
_refine_ls_shift/su_max 0
_refine_ls_abs_structure_details 'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack -0.3(1)
_refine_diff_density_max 0.167
_refine_diff_density_min -0.178

#----- 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_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_group
_atom_site_disorder_assembly
O1 O 0.7610(2) 0.65539(16) 0.0912(2) 0.0316(3) Uani 1 d . . .
O2 O 1.1125(2) 0.65933(17) -0.07003(19) 0.0326(3) Uani 1 d . . .
O3 O 1.4577(2) 0.87563(16) 0.1040(2) 0.0293(3) Uani 1 d . . .
O4 O 1.2913(2) 1.05996(16) 0.35532(19) 0.0295(3) Uani 1 d . . .
O5 O 1.3329(2) 0.69863(15) 0.6459(2) 0.0323(3) Uani 1 d . . .
C1 C 0.9831(3) 0.6937(2) 0.2211(3) 0.0246(4) Uani 1 d . . .
H1A H 1.0584 0.5958 0.283 0.03 Uiso 1 calc R . .
C2 C 1.1062(3) 0.7662(2) 0.0902(3) 0.0241(4) Uani 1 d . . .
H2A H 1.0323 0.8637 0.0255 0.029 Uiso 1 calc R . .
C3 C 1.3442(3) 0.8019(2) 0.2245(2) 0.0236(4) Uani 1 d . . .
H3A H 1.4177 0.7013 0.2752 0.028 Uiso 1 calc R . .
C4 C 1.3646(3) 0.9031(2) 0.4175(2) 0.0244(4) Uani 1 d . . .
H4A H 1.52 0.9064 0.5098 0.029 Uiso 1 calc R . .
C5 C 1.2274(3) 0.8393(2) 0.5402(3) 0.0257(4) Uani 1 d . . .
H5A H 1.2253 0.9175 0.645 0.031 Uiso 1 calc R . .
C6 C 0.9905(3) 0.8045(2) 0.3984(3) 0.0261(4) Uani 1 d . . .
H6A H 0.9116 0.7574 0.4805 0.031 Uiso 1 calc R . .
H6B H 0.9171 0.9024 0.3401 0.031 Uiso 1 calc R . .
H1 H 0.666(6) 0.732(4) 0.078(5) 0.039 Uiso 0.75 d P . .
H2 H 0.963(4) 0.636(3) -0.159(4) 0.039 Uiso 1 d . . .
H3 H 1.387(6) 0.973(5) 0.042(5) 0.039 Uiso 0.75 d P . .
H4 H 1.406(4) 1.108(3) 0.340(4) 0.039 Uiso 1 d . . .
H5 H 1.285(4) 0.683(3) 0.747(4) 0.039 Uiso 1 d . . .

```

```

loop_
_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
O1 0.0226(6) 0.0339(7) 0.0383(7) -0.0083(6) 0.0108(5) -0.0032(6)
O2 0.0340(7) 0.0375(8) 0.0301(6) -0.0117(6) 0.0158(5) -0.0071(6)
O3 0.0296(6) 0.0302(7) 0.0337(6) 0.0019(5) 0.0180(5) -0.0003(6)
O4 0.0314(7) 0.0239(6) 0.0341(7) 0.0003(5) 0.0128(5) -0.0004(5)
O5 0.0345(7) 0.0353(8) 0.0301(6) 0.0082(6) 0.0150(5) 0.0095(6)
C1 0.0224(8) 0.0255(9) 0.0263(8) -0.0004(6) 0.0090(6) -0.0002(7)
C2 0.0277(8) 0.0234(8) 0.0230(8) -0.0017(6) 0.0110(6) -0.0006(7)
C3 0.0236(8) 0.0251(8) 0.0245(8) 0.0018(7) 0.0116(7) -0.0003(6)
C4 0.0237(8) 0.0242(9) 0.0247(8) 0.0009(7) 0.0076(6) 0.0009(7)
C5 0.0268(8) 0.0261(9) 0.0246(8) 0.0005(6) 0.0097(7) 0.0036(7)
C6 0.0261(9) 0.0289(9) 0.0262(8) -0.0002(7) 0.0128(7) 0.0012(7)

```

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

```

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

```

```

loop_
_geom_bond_atom_site_label_1
_geom_bond_atom_site_label_2
_geom_bond_distance
_geom_bond_site_symmetry_2
_geom_bond_publ_flag
O1 C1 1.434(2) . ?
O1 H1 0.88(4) . ?
O2 C2 1.434(2) . ?
O2 H2 0.97(2) . ?
O3 C3 1.429(2) . ?
O3 H3 0.97(4) . ?
O4 C4 1.427(2) . ?
O4 H4 0.88(3) . ?
O5 C5 1.437(2) . ?
O5 H5 0.86(2) . ?
C1 C6 1.521(2) . ?
C1 C2 1.524(2) . ?
C1 H1A 0.98 . ?
C2 C3 1.519(2) . ?
C2 H2A 0.98 . ?
C3 C4 1.539(2) . ?
C3 H3A 0.98 . ?
C4 C5 1.522(2) . ?
C4 H4A 0.98 . ?
C5 C6 1.525(2) . ?
C5 H5A 0.98 . ?
C6 H6A 0.97 . ?
C6 H6B 0.97 . ?

```

```

loop_
_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C1 O1 H1 114(2) . . ?
C2 O2 H2 108.4(14) . . ?

```

```

C3 O3 H3 111.5(19) . . ?
C4 O4 H4 105.1(16) . . ?
C5 O5 H5 106.8(17) . . ?
O1 C1 C6 111.97(14) . . ?
O1 C1 C2 110.34(13) . . ?
C6 C1 C2 110.02(14) . . ?
O1 C1 H1A 108.1 . . ?
C6 C1 H1A 108.1 . . ?
C2 C1 H1A 108.1 . . ?
O2 C2 C3 106.83(13) . . ?
O2 C2 C1 110.83(14) . . ?
C3 C2 C1 110.92(13) . . ?
O2 C2 H2A 109.4 . . ?
C3 C2 H2A 109.4 . . ?
C1 C2 H2A 109.4 . . ?
O3 C3 C2 111.06(13) . . ?
O3 C3 C4 110.12(14) . . ?
C2 C3 C4 112.89(13) . . ?
O3 C3 H3A 107.5 . . ?
C2 C3 H3A 107.5 . . ?
C4 C3 H3A 107.5 . . ?
O4 C4 C5 107.35(13) . . ?
O4 C4 C3 110.35(13) . . ?
C5 C4 C3 112.56(14) . . ?
O4 C4 H4A 108.8 . . ?
C5 C4 H4A 108.8 . . ?
C3 C4 H4A 108.8 . . ?
O5 C5 C4 107.82(14) . . ?
O5 C5 C6 110.48(14) . . ?
C4 C5 C6 111.85(13) . . ?
O5 C5 H5A 108.9 . . ?
C4 C5 H5A 108.9 . . ?
C6 C5 H5A 108.9 . . ?
C1 C6 C5 111.46(14) . . ?
C1 C6 H6A 109.3 . . ?
C5 C6 H6A 109.3 . . ?
C1 C6 H6B 109.3 . . ?
C5 C6 H6B 109.3 . . ?
H6A C6 H6B 108 . . ?

loop_
  _geom_torsion_atom_site_label_1
  _geom_torsion_atom_site_label_2
  _geom_torsion_atom_site_label_3
  _geom_torsion_atom_site_label_4
  _geom_torsion
  _geom_torsion_site_symmetry_1
  _geom_torsion_site_symmetry_2
  _geom_torsion_site_symmetry_3
  _geom_torsion_site_symmetry_4
  _geom_torsion_publ_flag
O1 C1 C2 O2 -59.47(18) . . . . ?
C6 C1 C2 O2 176.50(14) . . . . ?
O1 C1 C2 C3 -177.96(14) . . . . ?
C6 C1 C2 C3 58.00(18) . . . . ?
O2 C2 C3 O3 61.41(18) . . . . ?
C1 C2 C3 O3 -177.70(14) . . . . ?
O2 C2 C3 C4 -174.35(14) . . . . ?
C1 C2 C3 C4 -53.46(18) . . . . ?
O3 C3 C4 O4 54.21(18) . . . . ?
C2 C3 C4 O4 -70.54(18) . . . . ?
O3 C3 C4 C5 174.12(13) . . . . ?
C2 C3 C4 C5 49.36(18) . . . . ?
O4 C4 C5 O5 -166.27(13) . . . . ?
C3 C4 C5 O5 72.10(17) . . . . ?
O4 C4 C5 C6 72.07(17) . . . . ?
C3 C4 C5 C6 -49.56(19) . . . . ?
O1 C1 C6 C5 177.83(14) . . . . ?
C2 C1 C6 C5 -59.09(18) . . . . ?
O5 C5 C6 C1 -65.08(18) . . . . ?
C4 C5 C6 C1 55.0(2) . . . . ?

loop_
  _geom_hbond_atom_site_label_D
  _geom_hbond_atom_site_label_H
  _geom_hbond_atom_site_label_A
  _geom_hbond_site_symmetry_A
  _geom_hbond_distance_DH
  _geom_hbond_distance_HA
  _geom_hbond_distance_DA
  _geom_hbond_angle_DHA
O1 H1 O3 1_455 0.88(4) 1.87(4) 2.7363(19) 167(3)
O2 H2 O4 2_745 0.97(2) 1.83(2) 2.7808(17) 167(2)
O3 H3 O1 2_755 0.97(4) 1.88(4) 2.843(2) 177(3)
O4 H4 O5 2_856 0.88(3) 1.83(3) 2.7070(19) 171(2)
O5 H5 O2 1_556 0.86(2) 1.96(3) 2.8081(19) 167(2)

```