



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

**CHALCONAS METOXILADAS BIOATIVAS: CRISTALIZAÇÃO, ESTRUTURA E
ARRANJO SUPRAMOLECULAR.**

Paulo de Sousa Carvalho Júnior*

Orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

*Bolsista CAPES

ANÁPOLIS-GO

2012



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

Paulo de Sousa Carvalho Júnior

**CHALCONAS METOXILADAS BIOATIVAS: CRISTALIZAÇÃO, ESTRUTURA E
ARRANJO SUPRAMOLECULAR.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás, como requisito necessário para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares (Físico-Químico Molecular).

Orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

*Bolsista CAPES

ANÁPOLIS – GO

2012

A Palavra

é uma roupa que a gente veste
uns gostam de palavras curtas
outros usam roupa em excesso
existem os que jogam palavra fora
pior são os que usam em desalinho
cores brigando, substantivos em luta
alguns usam palavras raras
poucos ostentam palavras caras
tem quem nunca troca
tem quem usa a dos outros
a maioria não sabe o que veste
alguns sabem e fingem que não
uns nunca usam a roupa certa pra ocasião
tem os que se ajeitam bem com poucas peças
outros se enrolam em um vocabulário de muitas
eu adoro usar palavra limpa
tem gente que estraga tudo que usa
com quais palavras você se despe?

(Viviane Mosé)

Dedico este a Paulo de Sousa Carvalho, Eloina Mota de Carvalho e Thiago Mota de Carvalho, minha família, pelo apoio e compreensão, propiciando as condições necessárias para a sua realização e também aos professores, Hamilton B. Napolitano, Ademir J. Camargo e Valter H. Carvalho pela paciência dedicada e a confiança depositada e a quem eu tenho enorme admiração.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo amparo e companheirismo durante o período.

À minha família, meu pai e minha mãe, Paulo de Sousa Carvalho e Eloina Mota de Carvalho pela compreensão, preocupação e cuidados. O apoio incondicional foi a chave para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço ainda a minha tia, Maria Alvarenga Pereira e minha prima Aquiria Alvarenga Pereira pelas mesmas razões.

Em especial ao Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, orientador, no qual tenho profunda admiração e gratidão pela amizade, estímulo, paciência, confiança, conselhos e à competente orientação.

Ao Prof. Dr. Ademir João Camargo, professor, pelo suporte e estímulo nas atividades de pesquisa. E ainda, ao grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis – QTEA representado pelo Prof. Ms. Valter Henrique Carvalho Silva pelas boas contribuições, ensino e incentivo.

À Universidade Estadual de Goiás, representada pelo corpo docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares, pelo apoio institucional. Também aos técnicos administrativos, em especial aos do Departamento de Química (Tia Valéria, Paula, Cris, Dayane e senhor Fernando).

Aos colegas de mestrado Marcos Pereira Martins, Jois Neves, Francisco Souza, Loide Sallum, Ana Paula Nunes, Tarcísio Carvalho e a demais alunos do QTEA pela colaboração, confiança e as boas risadas.

Ao professores Carlos Alberto De Simone e Javier Alcides Ellena pelo auxílio e colaboração nas coletas dados de difração de Raios X. E ainda, aos acadêmicos Cecília C. Silva, Karina de Paula, Juan Carlos Tenório e Marcelo Andrade pela receptividade e colaboração na temporada de experimentos no IFSC/USP.

Aos professores e colegas de trabalho do Colégio Estadual Professor José Abdalla, representado pelas Professoras Jaciara Fernandes, Janaina, Rosilange, Lenice e Lana pela paciência, incentivo e exemplos de profissionais.

Esse trabalho foi desenvolvido com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESUMO

CARVALHO-JÚNIOR, Paulo de Sousa. **Chalconas Metoxiladas Bioativas: Cristalização, Estrutura e Arranjo Supramolecular**. 2011. 82. (Dissertação de mestrado) — Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, 2011. Chalconas e seus derivados são cetonas α, β insaturadas. Estruturalmente são flavonóides de cadeia aberta com o fragmento $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ conectando anéis aromáticos. A substituição aromática gera diferentes compostos tais como as chalconas metoxiladas que apresentam atividades antiinflamatórias, anti-câncer, antioxidante. Este trabalho apresenta conceitos fundamentais da elucidação cristalográfica e a estrutura cristalina de cinco destes compostos. Cristalograficamente, a busca ao CDS mostra que o base estrutural de chalcona não é plano e o empacotamento cristalino se faz essencialmente por interações $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$. No entanto, conforme são adicionados grupos metoxilas à base molecular de chalconas, diferentes contatos moleculares passam a existir. O composto (1) exibe comportamento semelhante ao núcleo estrutural de chalcona, tanto em termo conformacional como supramolecular. Os compostos dimetoxilados tornam-se mais planos, a *B-para*-substituição (composto 2b) contribui substancialmente para isso, enquanto a *meta*-substituição (composto 2a) ao anel B propicia contatos $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ em direções opostas que torcionam o núcleo molecular em $10,05(9)^\circ$. O compostos (E)-3-(3,5-dimetóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona, cristaliza num grupo espacial centrossimétrico $R\bar{3}$. No interstício molecular há uma cavidade parcialmente preenchida por moléculas de solventes identificadas com alta desordem ocupacional. Esta chalcona metoxilada é completamente plana e expressa interação $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ e empilhamentos $\pi-\pi$ que contribuem substancialmente para conformação molecular. Além disso, o arranjo destas interações cria um dímero não-clássico. Em contrapartida a substituição etil ao anel B (composto (4)), gera uma estrutura que cristaliza num grupo espacial $P21/c$, cujo comportamento conformacional planar desvia em $15,13(9)^\circ$ como cons eqüência da ausência de interações relevantes ao anel B.

Palavras-chave: Chalconas Metoxiladas; Cristalografia; Arranjo Supramolecular.

ABSTRACT

CARVALHO-JÚNIOR, Paulo de Sousa. **Bioactive Methoxylated Chalcones: Crystallization, Structure and Supramolecular Analysis.** 2011. 63. (Master's degree) — *Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas*, Universidade Estadual de Goiás, 2011. The Chalcones and their derivatives are α , β unsaturated ketones. Structurally, they are open chain flavonoids containing the reactive $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ fragment connecting aromatic rings. The aromatic substitution results in interesting compounds such as methoxylated chalcones that shows anti-inflammatory, anti-cancer, anti-oxidant activity. This dissertation shows the main of crystallographic elucidation concepts and objectives know the crystal structure of five methoxylated chalcones. Crystallographically, the chalcone molecule is not planar due the C-H...O supramolecular arrangement. This behavior is evidenced by the angle between the two aromatic rings. However, as methox groups are added to the molecule, different intermolecular contacts come into existence. The methoxylated chalcones (1) display similar arrangement to structural core of chalcone, both conformational and supramolecular. The dimethoxylated chalcones is more planar, the B-*para*- substitution contributes substantially with conformation, while the *meta*-orientation (compound 2a) to B ring gives C-H...O contacts along opposite directions that twist the molecular core at $10,5^\circ$. The methoxylated chalcones (E)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ona crystallize in the centrosymmetric space group $R\bar{3}$. In the crystal structure there is a disordered solvent molecule in the vacancies of lattice. The compound (3) is completely planar and express C-H...O and π - π interactions that contributes with the planar conformation. In addition, this arrangement creates a non-classical dimer. On the other hand, the ethyl substitution in the B-ring (compound 4) results in a molecule that crystallize in the $P2_1/c$ space group, with the aromatic rings twisted at $15,4^\circ$ as consequence of absence of relevant interactions in the B-ring.

Key-words: methoxylated chalcones, crystallography; supramolecular analysis.

SUMÁRIO

| | | |
|-------|---|-----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 | Processo Geral de Síntese de Chalconas | 2 |
| 1.2 | Chalconas Metoxiladas | 3 |
| 2 | FUNDAMENTOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL | 6 |
| 2.1 | Simetria e o Estado Cristalino | 6 |
| 2.1.1 | Restrições da Simetria Pontual Devido a Rede | 8 |
| 2.1.2 | Grupo Pontual | 11 |
| 2.1.3 | Grupos Espaciais | 12 |
| 2.2 | A Difração de Raios X | 13 |
| 2.2.1 | Espalhamento e Interferência | 15 |
| 2.2.2 | Fenômeno de Espalhamento | 16 |
| 2.2.3 | Espaço Recíproco | 17 |
| 2.2.4 | Espalhamento para uma Rede Regular de Átomos | 19 |
| 2.3 | Fator de Espalhamento e Fator de Estrutura | 21 |
| 2.4 | A Densidade Eletrônica Periódica | 24 |
| 2.5 | Tópicos em Métodos Diretos | 25 |
| 3 | METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA | 28 |
| 3.1 | Cristalização | 28 |
| 3.2 | Coleta de Difração de Raios X | 29 |
| 3.3 | Determinação do Grupo Espacial | 31 |
| 3.4 | Solução e Refinamento | 33 |
| 3.5 | Validação | 35 |
| 4 | ESTRUTURA CRISTINA DE CHALCONAS METOXILADAS | 39 |
| 4.1 | (E)-1-(4metóxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona | 40 |
| 4.2 | (E)-3-(3-metóxifenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona | 43 |
| 4.3 | (E)-3-(3,5-dimetóxifenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona .. | 47 |
| 4.4 | (E)-3-(4-etilfenil)-1-(4-metóxifenil)prop-2-en-1-ona | 54 |
| 5 | CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS | 59 |
| 6 | BIBLIOGRAFIA | 60 |
| | APÊNDICE A: Refinamento pelo Uso do Método dos Mínimos Quadrados..... | A1 |
| | APÊNDICE C: Produção Bibliográfica durante o Curso..... | A11 |

LISTA DE ABREVEATURAS

| | |
|---------------|---|
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CIF | <i>Crystallographic Information File</i> |
| CSD | <i>Cambridge Structural Database</i> |
| DFT | <i>Density Functional Theory</i> |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| GooF | <i>Goodness of Fit</i> |
| IFSC | Instituto de Física de São Carlos |
| IUPAC | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> |
| MMQ | Método dos Mínimo Quadrados |
| ITC | <i>International Tables for Crystallography</i> |
| IUCr | <i>International Union of Crystallography</i> |
| QTEA | Química Teórica e Estrutural de Anápolis |
| UEG | Universidade Estadual de Goiás |
| UnUCET | Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas |
| USP | Universidade de São Paulo |

ÍNDICES DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Os sete sistemas cristalinos..... | 9 |
| Tabela 2: Denominação e nomenclatura para os compostos estudados..... | 29 |
| Tabela 3: Critérios de extinções sistemáticas usados na atribuição do grupo espacial | 32 |
| Tabela 4: Interações não-clássicas para (E)-1-(4metóxfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Å, °) | 41 |
| Tabela 5: Interações não-clássicas para (2b) (Å, °)..... | 46 |
| Tabela 6: Dados cristalográficos para o composto (3) | 51 |
| Tabela 7: Interações intermoleculares da chalcona metoxilada (3) (Å, °)..... | 53 |
| Tabela 8: Dados cristalográficos para o composto (4) | 56 |
| Tabela 9: Interações não-clássicas para (4) | 58 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Estrutura geral das chalconas | 1 |
| Figura 2: Estrutura de algumas chalconas ativas. | 2 |
| Figura 3: Reação de Condensação Aldólica de Claisen–Schmidt | 3 |
| Figura 4: 4,6-Dimetoxichalcona com potencial anti-câncer (Bandgar <i>et al.</i> , 2010)..... | 4 |
| Figura 5:(a) Arranjo simbólico para uma base geométrica de HOCl. (b) Interpretação de (a) pela relação entre rede e base. Fonte: Ataptado de Giacobazzo <i>et al.</i> , 2002 | 7 |
| Figura 6: Os vetores definem a cela unitária do cristal. | 8 |
| Figura 7: Ilustração geométrica da impossibilidade de preenchimento espacial do eixo de ordem 5..... | 9 |
| Figura 8: Representação geométrica das 14 redes de Bravais | 10 |
| Figura 9: Projeção esferográfica dos 32 grupos pontuais. | 11 |
| Figura 10: Representação da ITC para o Grupo espacial nº 14: Elementos de simetria presentes e as possíveis escolhas de rede. | 12 |
| Figura 11: Organograma dos processos de interação da radiação com a matéria. Fonte: Napolitano <i>et al.</i> , 2007 | 14 |
| Figura 12: Espalhamento para uma distribuição discreta de cargas. O e A ilustram centros espalhadores que remetem a radiação em novas direções..... | 16 |
| Figura 13: O vetor espalhamento S e a esfera de Ewald. | 18 |
| Figura 14: Difração para uma fila de centros espalhadores, organizado num plano de forma a representar a organização cristalina. | 19 |
| Figura 15: Representação da Lei de Bragg. A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é $BC + CD = 2d \sin \theta$ | 21 |
| Figura 16: Comportamento do espalhamento atômico com $\sin \theta / \lambda$ | 23 |
| Figura 17: Métodos de Cristalização usados na obtenção de monocristais de Chalconas Metoxiladas: (a) Difusão de vapores e (b) Evaporação Simples..... | 28 |
| Figura 18: Difratorômetro Kappa-CCD, goniômetro com geometria kappa e detector de área CCD (Charge Couple Device). O goniômetro possui sistema de quatro graus de liberdade: θ , ω , κ e ϕ . A cabeça goniométrica está montada na direção do eixo ϕ | 30 |
| Figura 19: Mecanismo de trabalho do SHELX-97 | 35 |
| Figura 20: Principais interações de Hidrogênio: (a) O-H...O (b) interação não-clássica envolvendo grupos X fracos e aceptores A fortes, (c) C-H... π e (d) empilhamento π - π | 37 |

| | |
|--|----|
| Figura 21: (a) unidade assimétrica do núcleo de chalcona (Rabinovich <i>et al.</i> ,1970). (b) Medida angular entre os planos médios dos anéis aromáticos. . | 39 |
| Figura 22: Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade para (E)-1-(4metóxfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (I). (Li, <i>et al.</i> , 1992)..... | 41 |
| Figura 23: (a) Interações C2-H2··O2 e C14-H14··O1 (b) Empacotamento cristalino para chalcona metoxilada (1) visto ao longo de [100]. | 43 |
| Figura 24: Representação ORTEP-3 com elipsóides a 30% de probabilidade para o composto (2a) | 44 |
| Figura 25: Sobreposição das estruturas (1) (marrom) e (2a) (em preto). | 45 |
| Figura 26: Sobreposição entre (2a) e (2b)..... | 46 |
| Figura 27: Cella unitária e interações não-clássicas (C14-H14··Cg1, C11-H11··Cg1, C3-H3··Cg2, C2-H2··O3 e C17-H17··O1) para o composto (2a).. | 47 |
| Figura 28: Monocristal de (E)-3-(3,5-dimetoxfenil)-1-(4-metoxfenil)prop-2-en-1-ona | 48 |
| Figura 29: Picos de densidade eletrônica propondo a existência de outra molécula na rede do cristal do composto (3) | 49 |
| Figura 30: Cella unitária para metóx-chalcona (3) | 50 |
| Figura 31: Representação ORTEP 30% para chalcona metoxilada (3) | 52 |
| Figura 32: Dímero Não-clássico resultando de C17-H17A··O1 e empilhamento π - π | 53 |
| Figura 33: Empacotamento cristalino ilustrando ligações não-clássicas C-H··O ao longo da direção de c. | 54 |
| Figura 34: Monocristal do composto (E)-3-(4etilfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-one | 55 |
| Figura 35: Visualização ORTEP-3 com elipsóides a 30% de probabilidade para o composto (4) | 57 |
| Figura 36: Superposição das chalconas (3) (preto) e (4) (marrom). Os hidrogênios foram retirados para clarear a visualização..... | 57 |
| Figura 37: Empacotamento cristalino da estrutura (4) ao longo de b | 58 |

1 INTRODUÇÃO

A busca por novos compostos que apresentem potencialidades para aplicações tecnológicas e/ou farmacológicas são de estimado interesse para sociedade atual. Dentro deste contexto, as chalconas são um dos compostos que mais se destacam visto sua diversidade estrutural e praticidade sintética (LAWRENCE *et al.*, 2001). Esta classe é amplamente estudada e seus derivados estão intimamente relacionado à sua versátil estrutura molecular.

As chalconas são compostas de ocorrência natural que pertencem à família dos flavonóides (BANDGAR *et al.*, 2010). Há várias produtos vegetais (frutas, vegetais, chás, etc) que apresentam tais substâncias. São elas, por exemplo, responsáveis pela coloração de pétalas de algumas espécies vegetais. Recentemente, as Chalconas ganharam foco farmacológico devido a seu interesse biológico. Chalconas isoladas de fontes naturais são conhecidas por possuírem atividades antifúngicas e anti-malarial (ELSOHLY *et al.*, 2001; DOMINGUEZ *et al.*, 2001).

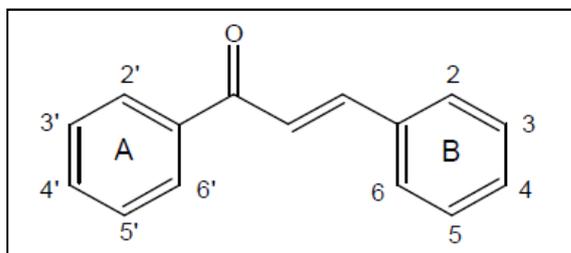


Figura 1: Estrutura geral das chalconas

A Figura 1 apresenta a estrutura básica de chalconas, o grupo carbonila é conjugado a porção olefínica unindo grupos aromáticos. Quimicamente, as Chalconas são cetonas α e β insaturadas em que tanto o grupo carbonila quanto a dupla olefínica está ligado a grupamentos aromáticos. A combinação entre carboxila e grupo olefínica criam uma reativa cadeia ceto-etileno (CHANDRA DAS *et al.*, 2010) que pode propiciar a conjugação entre os dois anéis aromáticos (PATIL *et al.*, 2009). Esta característica lhes fornecem potencial biológico (NOWAKOWSKA, 2007), anti-oxidante, e ainda aplicações Ópticas não-lineares (NLO) (HARRISON *et at.*, 2005). Muitas chalconas são

conhecidas por suas ações biológicas. Na Figura 2 apresentam-se alguns compostos reportados por Wattenberg (1994) com suas respectivas atividades. Os compostos da figura apresentam diversos substituintes e grupos aromáticos, mas mantém a essência de uma cadeia cetolefínica conectando grupamentos aromáticos.

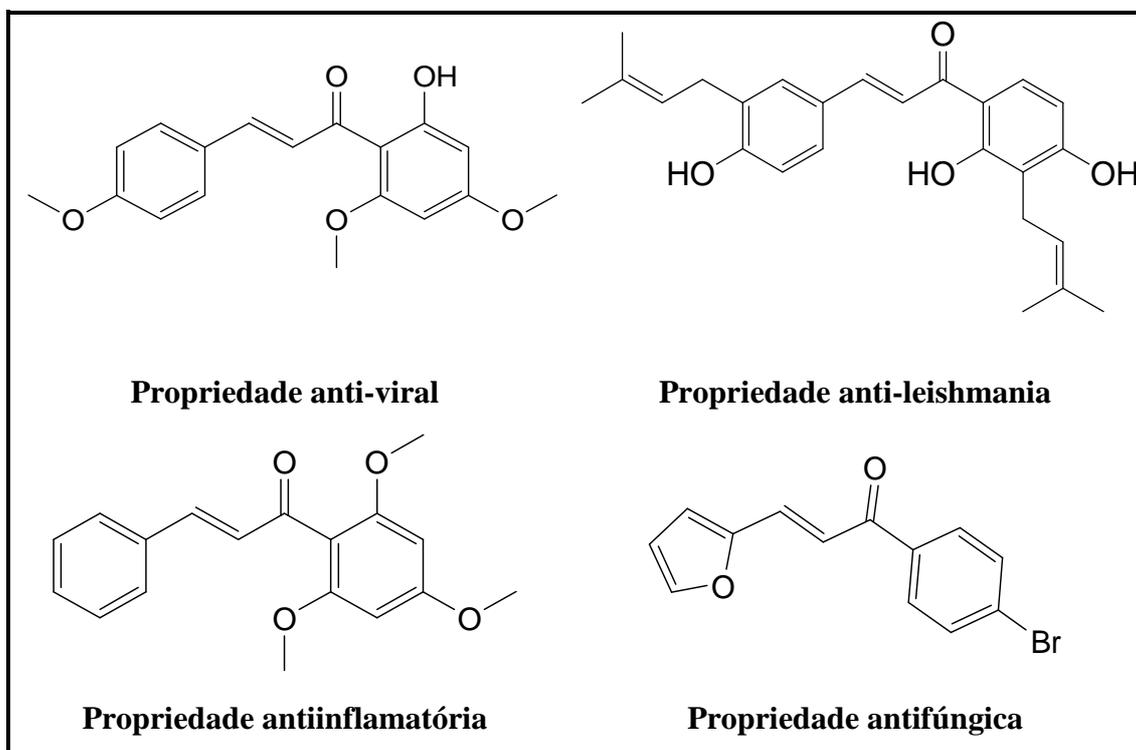


Figura 2: Estrutura de algumas chalconas ativas.

1.1 Processo Geral de Síntese de Chalconas

As chalconas são substâncias de origem natural, mas de fácil obtenção via síntese. O processo consiste numa reação de condensação aldólica Claisen–Schmidt envolvendo um aldeído aromático e uma acetofenona (PATIL *et al.*, 2009). Geralmente, hidróxido de sódio ou lítio é adicionado ao meio reacional como catalisador. A Figura 3 ilustra a reação, os grupos R1 e R2 definem grupos substituintes nos reagentes que irão compor a estrutura da chalcona resultante.

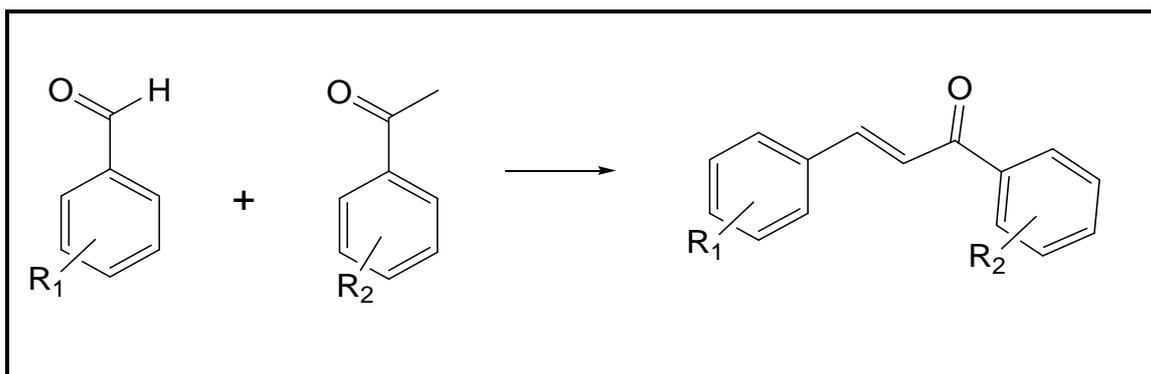


Figura 3: Reação de Condensação Aldólica de Claisen–Schmidt

A substituição aromática aos anel **A** ou **B** por qualquer outro substituinte pode resultar em compostos com propriedades farmacológicas totalmente distintas, e por isso é alvo de pesquisas (CHIARADIA *et al.*, 2008). Por este motivo, muitos derivados da substituição aromática tem sido reportados por possuírem apelo biológico tal como antibacteriana (NOWAKOWSKA *et al.*, 2008), antifúngica, inseticida, anti-tumoral (KUMAR *et al.*, 2003), antiinflamatório (TANAKA *et al.*, 2009), analgésico, anti-leishmanial (RIZVI *et al.*, 2010), anti-malarial, anti-oxidante (PADHYE *et al.*, 2009), antifúngica (SIVAKUMAR *et al.*, 2009), etc. Este amplo espectro de atividades desperta interesse na obtenção de novos compostos ativos.

1.2 Chalconas Metoxiladas

A maioria das chalconas de ocorrência natural contém substituintes metoxila e hidroxila sobre os dois anéis aromáticos (SAWLE *et al.*, 2008). As chalconas metoxiladas são derivados que se destacam pela capacidade antiinflamatória, antioxidante (BANDGAR *et al.*, 2010), anti-tumoral (ECHEVERRIA *et al.*, 2009) e anti-malarial (KUMAR *et al.*, 2010). Recentemente, podem-se encontrar trabalhos reportando a relação entre este substituintes e a atividade biológica do composto. Segundo BANDGAR (2010), a chalcona 4,6-Dimetóxicalcona (Figura 4a) promove promissora atividade anti-câncer com 90–95% de atividade inibitória. Enquanto que a adição de três grupos metoxilas ao anel B não resulta em inibição. Ao passo que 3,4,5-trimetóxicalcona (Figura 4b) apresenta 90–100% de atividade antiinflamatória.

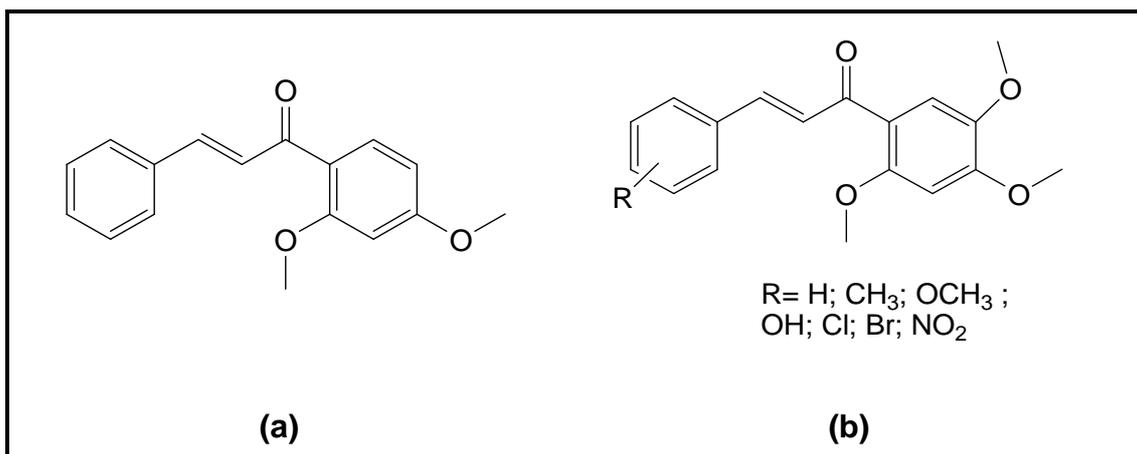


Figura 4: 4,6-Dimetoxichalcona com potencial anti-câncer (Bandgar *et al.*, 2010)

Com relação ainda aos substituintes metoxila, Edwards e colaboradores (1990) afirmam que a adição de mais de um grupo metoxila à estrutura de chalcona beneficia a atividade antimitótica contra células HeLa¹. Outro aspecto interessante das chalconas metoxiladas é a capacidade antioxidante. Os grupos metoxila possuem elétrons livres que induzem esta característica (REZK, *et al.*, 2002).

A atividade anti-malarial de metóxi-chalconas é enfatizada nos estudos de Kumar (2010) mostrando que composto clorados de 2,4-dimetóxi e 2,4,5-trimetóxi sob o anel B apresentam progressivo aumento na atividade. Fato que se relaciona com o aumento na densidade eletrônica sobre este anel aromático acentuando pela trissubstituição. O estudo de Kumar (2010) conclui que a presença de elétrons livres em metoxilas e de grupos retiradores de elétrons do anel B são os requisitos necessários para o aumento da atividade, sendo a chalconas tri- e tetrametoxiladas capazes de prover maior atividade. Por fim, recentemente, as chalconas metoxiladas também tem se destacado na inibição da *Heme-oxigenase-1*² (SAWLE *et al.*, 2008). O aumento na atividade inibitória encontra-se relacionada à quantidade de substituintes metoxilas nas posições 3,4,5- e 3',4',5'- dos anéis aromáticos.

De fato, as chalconas metoxiladas apresentam características que estimulam sua pesquisa, principalmente no que se refere ao conhecimento da estrutura cristalina e molecular. Das metodologias de caracterização estrutural,

¹ Linhagem celular de câncer.

² Enzima envolvida no processo de degradação do grupo protéico *heme*, produzindo compostos com funções antioxidante, antiinflamatória e outras.

este trabalho trata de análises cristalográficas. A cristalografia é uma vertente experimental da análise estrutural. Por meio da função densidade eletrônica, $\rho(r)$, é possível o acesso a disposição atômica para uma dada molécula. Ao se atribuir um modelo molecular, os dados da estrutura podem ser publicados ou depositados em bancos de dados tal como *Cambridge Structural Database (CSD)*. A busca por moléculas nestes configura uma importante sistemática, visto que comportamentos moleculares de uma classe molecular podem ser observados do conjunto de estruturas já elucidadas.

Nesta dissertação apresenta-se uma análise comparativa entre cinco chalconas metoxiladas: (E)-1-(4-metóxi-fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona; (E)-1,3-bis(4-metóxi-fenil)-prop-2-en-1-ona; (E)-3-(3-metóxi-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-prop-2-en-1-ona; (E)-3-(3,5-dimetóxi-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-prop-2-en-1-ona e (E)-3-(4-etilfenil)-1-(4-metóxi-fenil)-prop-2-en-1-ona. Os três primeiros compostos foram obtidos da busca realizada ao *Cambridge Structural Database (CSD)* e os demais consistem em resultados da elucidação cristalográfica. Quanto à organização da dissertação, a introdução (capítulo I) apresenta e discute aplicações de chalconas metoxiladas; os capítulos II e III exploram os fundamentos cristalográficos para conhecimento estrutural. Posteriormente, o capítulo VI apresenta a estrutura destes compostos com enfoque na geometria, conformação, conjugação de elétrons π e empacotamento cristalino e por fim o capítulo V resume conclusões e perspectivas desta dissertação.

2 FUNDAMENTOS DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

2.1 Simetria e o Estado Cristalino

A matéria é, geralmente, denotada em três formas de agregação: sólido, líquido e gasoso. Estes estão intimamente relacionados ao grau de liberdade que as moléculas assumem. Quando a menor vibração molecular propicia a organização periódica e regular dos seus componentes tem-se o estado sólido cristalino ou cristal (GLUSKER *et al.*, 1994; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Este estado dispõe de importantes características, pois se trata de um ambiente sistematizado de tal modo que átomos ou moléculas encontram-se arranjados de forma regular formando uma coleção periódica tridimensional.

A perfeita periodicidade está vinculado ao conceito de cristal ideal cuja organização está livre de freqüentes imperfeições tais como: vacâncias, impurezas e de desarranjo da mosaicidade (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Para o entendimento da periodicidade e natureza ordenada de cristais é necessário a compreensão de operações pelas quais a repetição de uma base molecular pode gerar o cristal: Simetria.

Existem dois tipos de simetria: simetria translacional e pontual. A primeira refere-se ao fato de existir no cristal uma unidade que se repete no espaço, enquanto a segunda restringe-se ao caso pontual da unidade molecular (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989). Uma operação de simetria se processa sobre um elemento de simetria que se qualifica por eixos, pontos ou planos. Estes elementos de simetria podem ser classificados em: rotações próprias ou impróprias (LADD & PALMER, 2003). As operações próprias consistem na rotação de ordem n dada por frações $\frac{360^\circ}{n}$ da estrutura sobre um eixo. Estas operações não alteram a quiralidade de moléculas. Em contraste, as operações impróprias são aquelas que promovem a mudança da conectividade da estrutura e consistem em centro de inversão e espelhos ($\bar{1}$ e m) (STOUT *et al.*, 1989). Estes critérios são bases para a classificação de grupos de simetria centrossimétricos.

A periodicidade de cristais é convenientemente compreendida pela idéia de uma estrutura elementar paralelepípeda denominada *cela unitária* que se reproduz no espaço (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; STOUT *et al.*, 1989). Como as

unidades construtivas do cristal são absolutamente idênticas, um ponto qualquer de dada unidade corresponde a outro ponto equivalente em todas as outras direções (GLUSKER *et al.*, 1994; LADD & PALMER, 2003). Este conjunto de pontos idênticos, estando um presente em cada cela construtiva, denomina-se de rede cristalina (Figura 5).

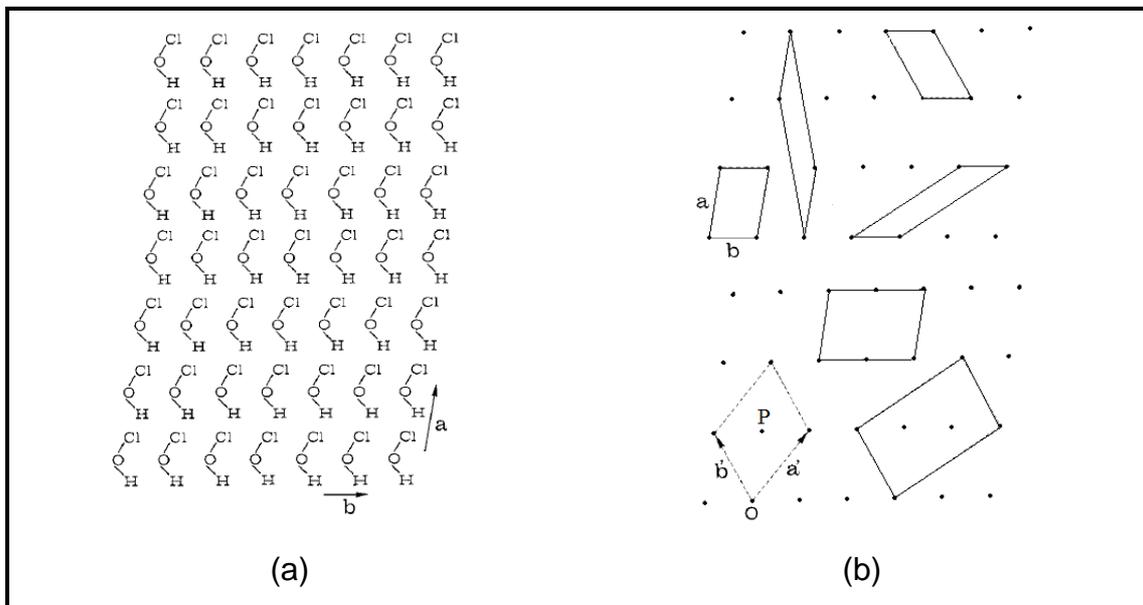


Figura 5:(a) Arranjo simbólico para uma base geométrica de HOCl. (b) Interpretação de (a) pela relação entre rede e base. **Fonte:** Adaptado de Giacovazzo *et al.*, 2002

Na rede cristalina, tomado um ponto como referência existe outros iguais e equivalentes nas três dimensões, logo toda rede tridimensional possui centro de inversão ainda que o conteúdo da cela unitária não seja centrossimétrico. Uma forma conveniente, de ilustrar o aspecto simétrico da rede, é o uso de vetores:

$$\mathbf{T} = u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c} \quad \text{Eq. 1}$$

Nesta equação **a**, **b** e **c** são os vetores fundamentais do ponto e **u**, **v** e **w**. Sendo a rede o atributo conceitual de operações isométricas. A menor região que representa o cristal é definida pelos menores vetores no espaço. A Figura 6 esquematiza tais vetores e seus respectivos ângulos.

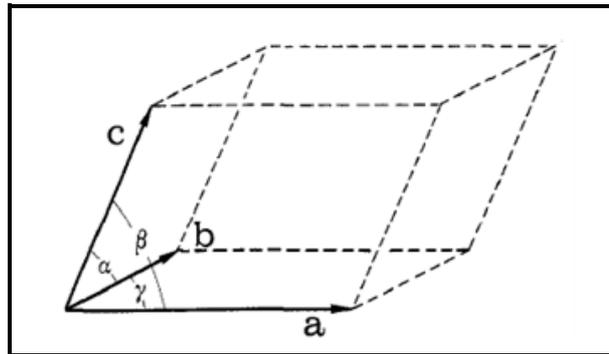


Figura 6: Os vetores definem a cela unitária do cristal.

A simetria translacional limita-se ao aspecto de deslocamento da cela unitária em três dimensões, não guarda, portanto, informações sobre o conteúdo da unidade, ela apenas indica um padrão de repetição (GLUSKER *et al.*, 1994). No entanto, é a simetria que mais contribui para o espalhamento, visto que a rede de pontos funciona como uma grade de difração de objetos idênticos. Neste contexto a estrutura cristalina pode ser descrita observando-se o conteúdo da cela unitária e como ele se repete no espaço:

$$L(\mathbf{r}) = \sum \delta [u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c}] \quad \text{Eq. 2}$$

O conceito de rede e simetria são de suma importância em cristalografia e suas aplicações implicam em conceitos adicionais aqueles de moléculas isoladas. Uma vez que se entende o cristal como uma unidade repetida (simetria pontual), junto com a forma na qual esta unidade é repetida no espaço (simetria translacional) (STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

2.1.1 Restrições da Simetria Pontual Devido a Rede

As operações de simetria alinham-se ao ambiente cristalino no que se refere à ocupação espacial. Em cristalografia, as ações isométricas tais como rotação, inversão e espelhos estão restritos ao preenchimento do espaço.

Exclui-se, portanto, os eixos de rotação de ordem 5 (Figura 7), 7, 8 e 9, limitando-se as ordens 1, 2, 3, 4 e 6.

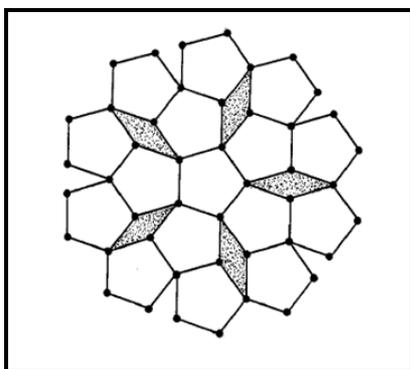


Figura 7: Ilustração geométrica da impossibilidade de preenchimento espacial do eixo de ordem 5.

Com relação à cela unitária, as operações de simetria possibilitam a descrição de sete sistemas de referência. No geral, a cela unitária é caracterizada por seis parâmetros: três coordenadas de eixos e três ângulos axiais (Figura 6) (CLEGG, 2009; LADD & PALMER, 2003; HAHN, 2005). A Tabela 1 lista os sete sistemas cristalinos e as simetrias associadas aos mesmos.

Tabela 1: Os sete sistemas cristalinos.

| Sistema cristalino | Número de Parâmetros Independentes | Parâmetros | Simetria Essencial |
|--------------------|------------------------------------|--|--------------------|
| Triclínico | 6 | $a \neq b \neq c ; \alpha \neq \beta \neq \gamma$ | 1 |
| Monoclínico | 4 | $a \neq b \neq c ; \alpha = \gamma ; \beta > 90^\circ$ | 2 |
| Ortorrômbico | 3 | $a \neq b \neq c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ | 222 |
| Tetragonal | 2 | $a = b \neq c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ | 4, 422 |
| Trigonal | | | 3, 32 |
| Romboédrico | 2 | $a = b = c ; \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$ | |
| Hexagonal lattice | 2 | $a = b \neq c ; \alpha = \beta = 90^\circ ; \gamma = 120^\circ$ | |
| Hexagonal | 2 | $a = b \neq c ; \alpha = \beta = 90^\circ ; \gamma \neq 120^\circ$ | 6, 622 |
| Cúbico | 1 | $a = b = c ; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ | 23, 432 |

A Tabela 1 mostra os elementos de simetria pontuais fundamentais para cada um dos sete sistemas cristalinos. São estes que os definem, e são, portanto, coerente com a métrica (a, b, c, α, β e γ). Assim, a escolha da cela unitária em uma rede é uma consequência da simetria pontual, visto que a mesma permite diferentes parâmetros de cela (Figura 5). Muitas escolhas diferentes de celas unitárias são possíveis, contudo existe aquela com os

menores vetores não-coplanares que define uma região com a maior simetria, sendo esta a preferida por convenção (LADD & PALMER, 2003).

August J. Bravais demonstrou ser possível a construção de apenas 14 tipos de redes cristalinas (Figura 8). Todas as possíveis redes cristalinas podem ser geradas a partir de um dos 14 tipos de cela (CLEGG, 2009; CULLITY, 1956). Estas, em homenagem ao seu criador, são chamadas de *Retículos de Bravais* e permitem mais de um ponto de rede por cela. O conjunto agrupa os 7 sistemas cristalinos e suas variações. O critério utilizado para tal elaboração é a topologia, ou seja, a localização dos pontos reticulares na cela unitária e pelo padrão de vizinhança obtido da rede.

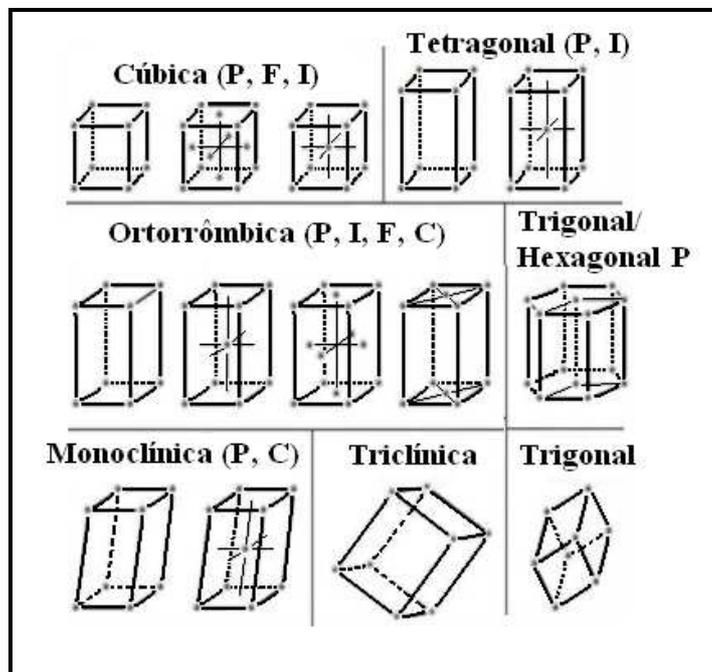


Figura 8: Representação geométrica das 14 redes de Bravais

A designação **P**, **I**, **F** **A** ou **B** ou **C** presentes na Figura 8 referem-se à topologia dos pontos reticulares. Numa cela primitiva, **P**, os pontos reticulares são encontrados nos vértices do paralelepípedo. A cela de face centrada, **F**, os pontos encontram-se também nas faces do paralelepípedo. Quando apresentam somente pontos reticulares nas bases são designadas pelas letras **A**, **B** ou **C**, segundo as faces que contêm os pontos. Numa última classificação, a cela de corpo centrado há pontos no centro (STOUT *et al.*, 1989). Todos os materiais cristalizam de forma a pertencer a um dos 14 arranjos tridimensionais correspondentes.

2.1.2 Grupo Pontual

Diversos eixos de simetria podem coexistir na estrutura de cristais. A simetria pontual refere-se a classificação de cristais quanto o tipo de operações de simetria encontrado na rede. A combinação de todas as possíveis operações de simetria próprias e impróprias para uma dada molécula é denominada *Grupo Pontual*. O conjunto de cristais que possuem o mesmo grupo pontual é chamado classe cristalina e seus símbolos são os mesmos usados para o Grupo Pontual (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; LADD & PALMER, 2003).

No estudo cristalográfico existem 32 Grupos Pontuais resultante da combinação única de 1, 2, 3, 4, 6, m e $\bar{1}$. Estes foram listados em 1830 por Hessel (STOUT *et al.*, 1989). A projeção bidimensional dos mesmos, suas características e símbolos convencionados estão representados na Figura 9.

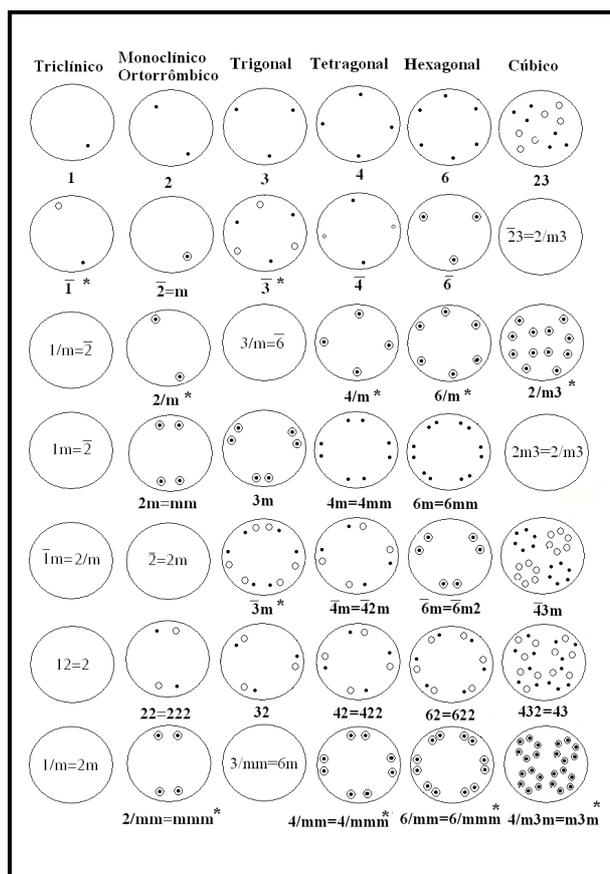


Figura 9: Projeção esferográfica dos 32 grupos pontuais.

Na Figura 9, os 11 pictogramas marcados em * são os grupos centrossimétricos que caracterizam uma categoria denominada *Grupos de*

Laue. São importantes, pois possibilitam determinar qual parte da esfera de difração do espaço recíproco é única e qual é redundante (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

2.1.3 Grupos Espaciais

Apesar de algumas ordens de rotação não serem permitidas por incompatibilidade com a rede cristalina, outros tipos de elementos de simetria são possíveis: eixos helicoidais (*screw axis*) e os planos de deslizamento (*glide planes*). O primeiro refere-se a operações que aliam rotação com uma translação de quantidade igual a um múltiplo de $1/n$ de repetição da rede ao longo da direção do eixo de rotação. Os deslizamentos (*glide plane*) conferem operações compostas por reflexão e translação permitidas para as direções paralelas aos eixos cristalográficos ou a quaisquer diagonais.

As combinações dos grupos pontuais com a simetria translacional geram 230 maneiras possíveis de organização da matéria no estado cristalino. Conjuntos que se denomina de *Grupos Espaciais* (HAHN, 2005). Num entendimento seqüenciado, associam-se as redes de Bravais aos grupos pontuais gerando 73 grupos espaciais, e levando-se em consideração operações de deslizamentos ou rotações helicoidais (*screw axis*), adiciona-se 157 grupos que no final totalizam 230 grupos. Estes se encontram catalogados em volumes da International Tables for X-ray Crystallography (ITC) (STOUT *et al.*, 1989).

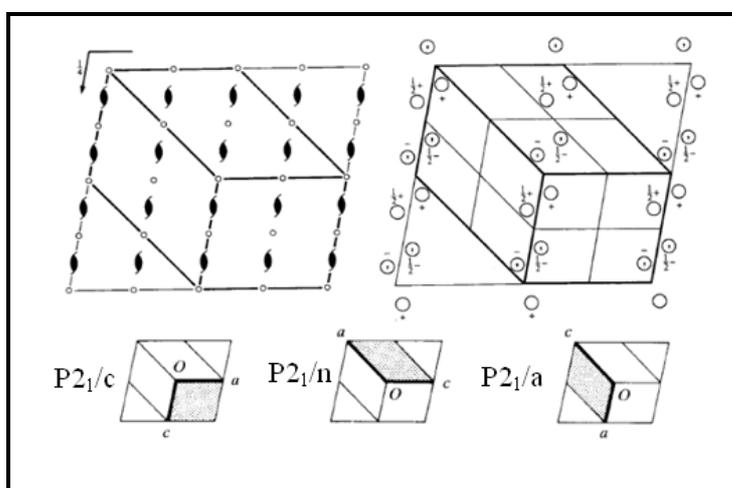


Figura 10: Representação da ITC para o Grupo espacial nº 14: Elementos de simetria presentes e as possíveis escolhas de rede.

Nas ITC's os Grupos Espaciais são listados de modo a exibir os diversos tipos de simetrias, orientação de moléculas na cela unitária, delimitação da unidade assimétrica e convenção para os grupos. A Figura 10 representa o grupo espacial de número 14, Monoclínico $2/m$ de eixo único em b . Os centros de inversão estão representados pelos círculos vazios, os planos de deslizamento (*glide planes*) posicionam-se a $\frac{1}{4}$ e a $\frac{3}{4}$ ao longo de b e os eixos de deslizamento perpendiculares ao plano da projeção. O grupo 14 da ITC ilustra as escolhas $P2_1/a$, $P2_1/n$ e $P2_1/c$ sendo o último adotado por convenção (HAHN, 2005).

2.2 A Difração de Raios X

A difração é um fenômeno de grande valor na pesquisa científica, uma vez que se encontra vinculada a grandes contribuições, tais como a comprovação do aspecto discreto da matéria cristalina (1913-Max Von Laue), a verificação do comportamento ondulatório da matéria (1927-Davisson e Germer), a elucidação da estrutura do DNA (1953-Watson & Crick), dentre outras. A aplicação da difração estende-se desde o entendimento do experimento de fenda única a interpretação do padrão gerado por sólidos cristalinos para determinação estrutural.

São vários os métodos experimentais para o conhecimento da estrutura química. Os métodos físicos que possuem grande valor são os baseados na interação entre radiação e matéria, em particular a Difração de raios X e a Cristalografia Estrutural. A radiação X é um tipo de onda eletromagnética com comprimento de onda entre 0,1 e 100,0 Å, incluída no espectro eletromagnético entre os raios gama e ultravioleta (STOUT *et al.*, 1989). Por estas características, esta radiação pode ser utilizada para se extrair indiretamente informações sobre a matéria cristalina.

Na interação entre radiação e matéria destacam-se três importantes fenômenos usados na obtenção de informações estruturais: absorção, emissão e espalhamento. A absorção relaciona-se à retenção de parcela energética da radiação enquanto a emissão na re-emissão do retorno dos estados excitados da molécula. São estes os princípios das técnicas espectroscópicas. A matéria pode também espalhar a radiação incidente por diferentes fenômenos. Quando

a dimensão da onda é muito diferente das distâncias inter-atômicas, são dois os possíveis feitos que possam ocorrer: reflexão e refração. Para os raios X e a matéria cristalina, o espalhamento refere-se a uma distribuição de densidade eletrônica, cuja dimensão da onda e as distâncias inter-atômicas se assemelham.

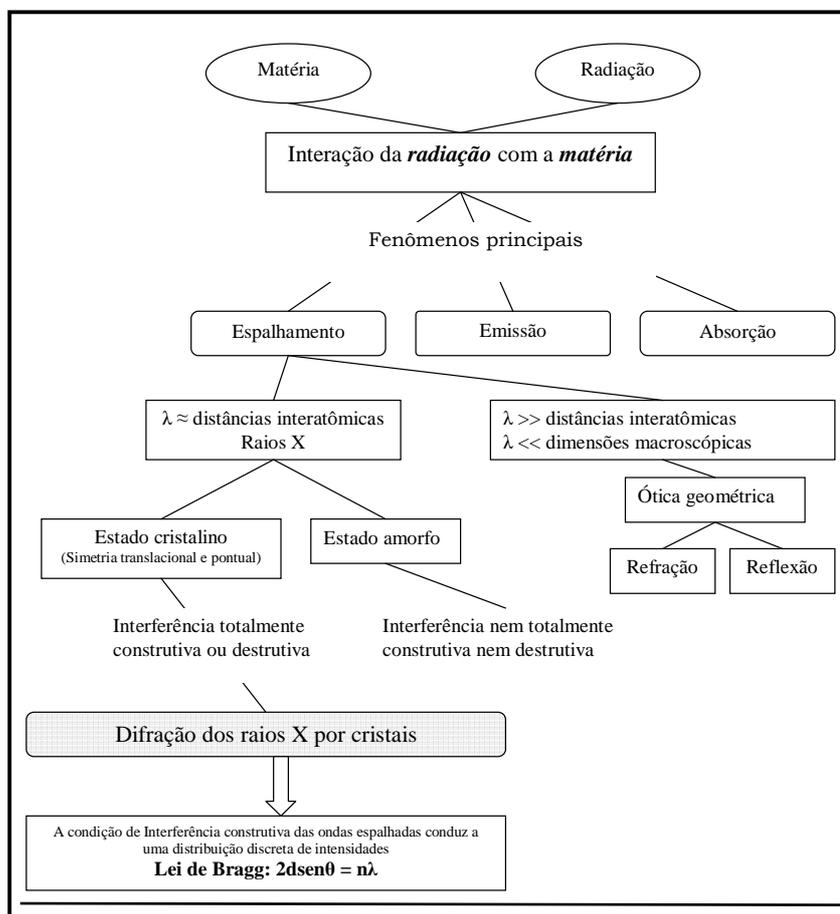


Figura 11: Organograma dos processos de interação da radiação com a matéria. **Fonte:** Napolitano *et al.*, 2007

Quando a radiação incidente possui dimensões das fendas, para o caso de um cristal, dimensões moleculares $\lambda \approx 6 \text{ \AA}$, há dois casos distintos que se referem a ordenação molecular (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Se o arranjo for aleatório, o resultado será a irregularidade no padrão de difração. Materiais com tais características são denominados amorfos, ou seja, sólidos com ausência de simetria e periodicidade. Sendo a disposição atômica ordenada periodicamente teremos um padrão de difração com igual comportamento (CLEGG, 2009).

A interação de raios X com material cristalino provoca a oscilação dos elétrons que o compõe, criando novas fontes espalhadoras. A interferência das

ondas espalhadas devido a moléculas diferentes, ou de partes diferentes de uma mesma molécula, irão se reforçar ou interferir em direções apropriadas obedecendo à regularidade cristalina (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Em resumo, são as características tanto da radiação como da matéria que deliberam o fenômeno que acontecerá. Na Figura 11, encontra-se um fluxograma com os possíveis fenômenos que ocorrem quando matéria e radiação interagem.

2.2.1 Espalhamento e Interferência

O processo interativo entre raios X e a matéria cristalina pode-se realizar com ou sem perdas de energia. Este parâmetro classifica o espalhamento em duas classes: coerente e incoerente. O tipo de espalhamento que ilustra a perda de energia na interação é o Espalhamento Compton. Este consiste na colisão inelástica entre fótons de raios X e matéria. Dessa forma, o feixe espalhado não apresenta as características da onda original e o seu comprimento de onda é maior que o da radiação incidente (espalhamento inelástico e incoerente).

O segundo caso de espalhamento é o chamado Espalhamento Thompson, ou elástico. Em Cristalografia é o que mais interessa, pois a difração de raios X se faz majoritariamente por este processo (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Devido à forte interação entre o campo elétrico e a matéria cristalina, desconsideram-se as interações de campos magnéticos (GLUSKER *et al.*, 1994; LADD & PALMER, 2003). Nos raios X, o campo elétrico oscilante, quando incide sobre um elétron ou uma partícula carregada a obriga oscilar em torno da sua posição de equilíbrio na mesma frequência da onda incidente. Segundo a Teoria Eletromagnética Clássica, toda partícula carregada acelerada emite radiação. Assim os elétrons do cristal, submetido ao campo elétrico oscilante, emitem uma onda eletromagnética em todas as direções, que possui o mesmo comprimento de onda da radiação incidente, porém com fase e amplitude própria (GLUSKER *et al.*, 1994; STOUT *et al.*, 1989).

Considerando o espalhamento coerente, cada centro espalhador (elétron ou partícula) é um re-emissor da onda incidente. Num dado ponto de observação, as contribuições de cada elemento se somam. A interferência representa a superposição de duas ou mais ondas num mesmo ponto. A

natureza da interferência pode ser construtiva ou destrutiva, a primeira refere-se à soma, originando outra onda com amplitude maior, ao contrário ocorre a destruição da mesma. O espalhamento aliado à interferência é o fenômeno de interesse para análise da difração (LADD & PALMER, 2003). Conforme o estado de organização molecular, pode-se obter informações estruturais do material analisado pelo efeito obtido da interferência das ondas espalhadas. Para um arranjo molecular dito amorfo, o resultado da interferência apresentará irregularidade, não sendo totalmente destrutiva nem construtiva. Opondo-se a este, se a disposição atômica é ordenada periodicamente o resultado refere-se a um padrão de difração regular, em decorrência da interferência das ondas espalhadas que se reforçaram em localizações específicas, em direções apropriadas obedecendo a uma regularidade (CLEGG, 2009).

A Cristalografia utiliza dos resultados da interferência da radiação espalhada para construção de mapa de densidade eletrônica da estrutura que difratou os feixes, num passo inicial deve-se compreender a localização de regiões de interferência construtiva.

2.2.2 Fenômeno de Espalhamento

A Figura 12 ilustra um modelo para o espalhamento devido a dois elétrons situados nas posições A e O . O feixe muda de direção após interagir com o espalhador e conforme a orientação de suas fases eles podem se reforçar. Para análise deste fenômeno deve-se determinar a diferença de fase para um ponto qualquer descrito na direção de espalhamento s para as ondas espalhadas.

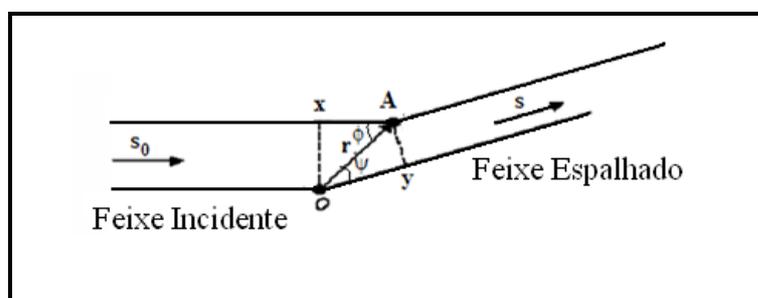


Figura 12: Espalhamento para uma distribuição discreta de cargas. O e A ilustram centros espalhadores que remitem a radiação em novas direções.

Como resultado do espalhamento decorrido, uma onda de O está atrasada em relação à outra. Há uma diferença de caminho óptico, δ , entre elas dado por $\delta = (Oy - Ax)$, e portanto há uma diferença de fase entre as mesmas que governam a condição de interferência construtiva ou destrutiva. Para quantificar a diferença de fase para fenômeno descrito pela Figura 12, utiliza-se de uma expressão que correlaciona fase e a diferença de caminho óptico das ondas espalhadas:

$$\phi = \frac{2\pi\delta}{\lambda} = \frac{2\pi}{\lambda}(Oy - Ax) \quad \text{Eq.3}$$

As ondas incidentes e espalhadas podem ser definidas por vetores unitários s e s_0 , respectivamente, tal que as quantidades $Ax = r \cdot s_0$ e $Oy = r \cdot s$.

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda}(rs_0 - rs) = 2\pi r \left(\frac{s}{\lambda} - \frac{s_0}{\lambda} \right) = 2\pi r \cdot S \quad \text{Eq. 4}$$

Observa-se que $\frac{(s-s_0)}{\lambda}$ define um novo parâmetro, de modo que a interferência das ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros s , s_0 e λ , mas unicamente da combinação destes que representamos por $|S|$. O módulo do vetor S é dado por $\frac{|S|}{2} = \frac{|s| \sin \theta}{\lambda}$ e sendo s unitário, a magnitude do vetor S é dado por $|S| = \frac{2 \sin \theta}{\lambda}$.

A condição necessária para que as ondas espalhadas estejam em fase é que a diferença de caminho entre elas seja zero ou um número inteiro de comprimento de onda. A equação (4) mostra que a fase depende da mudança de direção do vetor S , e da posição r entre os espalhadores.

2.2.3 Espaço Recíproco

O espaço recíproco é um conceito versátil na descrição do fenômeno de difração de raios X. Seja uma rede cristalina composta por a , b e c elementos de translação no espaço (espaço direto), é possível construir uma rede recíproca tal que a nova rede é descrita por a^* , b^* e c^* satisfazendo as seguintes condições (CLEGG, 2009; GLUSKER *et al.*, 1994):

$$\begin{aligned}
 a^* \cdot b = a^* \cdot c = b^* \cdot a = b^* \cdot c = c^* \cdot a = c^* \cdot b &= 0 \\
 a^* \cdot a = b^* \cdot b = c^* \cdot c &= 1
 \end{aligned}
 \tag{Eq.5}$$

Estas condições indicam que a^* , b^* e c^* sejam vetores normais ao plano formado pelo produto dos demais vetores. O módulo destes é calculado por:

$$a^* = \frac{1}{V}(bxc) \quad b^* = \frac{1}{V}(cxa) \quad c^* = \frac{1}{V}(axb)
 \tag{Eq. 6}$$

Os módulos dos vetores recíprocos implicam ainda em regras de interconversão entre os espaços diretos e recíprocos. Dessa forma, para toda rede cristalina é possível a elaboração de uma rede recíproca em que há uma equivalência das propriedades. O espaço recíproco foi introduzido nas análises cristalográficas por P. P. Ewald em 1921 (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). No retículo recíproco, o vetor S é obtido a partir da orientação da origem até um ponto interno do retículo (Figura 13), com coordenadas hkl . Esta direção é perpendicular ao plano do retículo cristalino cujos índices de Miller são hkl .

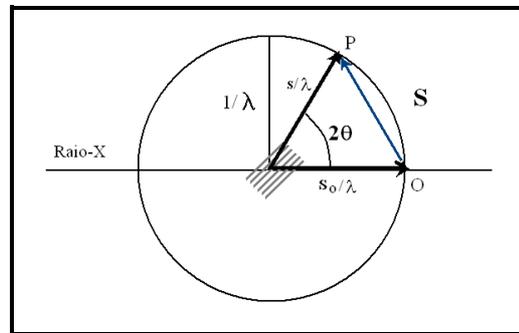


Figura 13: O vetor espalhamento S e a esfera de Ewald.

Este vetor estabelece a direção de espalhamento e é expresso pelo produto escalar entre a^* , b^* , c^* e os índices hkl da rede.

$$\begin{aligned}
 S &= ha^* + kb^* + lc^* \\
 S &= \frac{1}{d(hkl)}
 \end{aligned}
 \tag{Eq. 7}$$

Com isso, O módulo de \mathbf{S} é igual ao recíproco da distância interplanar, $d(hkl)$, do cristal (Eq. 7). Essa propriedade contribui para o entendimento da direção de espalhamento e interferência construtiva.

2.2.4 Espalhamento para uma Rede Regular de Átomos

A interação dos raios X com a matéria cristalina é um processo complexo e normalmente descrito pelo entendimento de dois efeitos: espalhamento e interferência. Na interpretação do espalhamento por um cristal existem dois tratamentos, propostos por Max Von Laue e W. Bragg.

A difração de raios X realizada por Laue em 1912 evidenciou o aspecto discreto de cristais e isso permitiu assumir o cristal como uma grade tridimensional de pontos periódicos. Ao interagir com a radiação cada ponto da rede torna-se um novo centro espalhador, e precisa-se encontrar o efeito da combinação dessas num ponto P a uma distância do cristal. Para esta análise da difração de raios X desconsideram-se os efeitos refrativos porque o índice de refração do cristal para os raios X é muito pequeno, da ordem de 10^{-5} além de outros fatores como dispersão e absorção (STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). A rede de átomos pode ser representada por uma cela unitária por bases de vetores \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} , paralelos aos eixos x, y e z respectivamente. Para se verificar a interpretação de Laue utiliza-se de uma argumentação geométrica. Na Figura 14 idealiza-se uma rede unidimensional de átomos organizada de forma periódica espaçada em a unidades. O feixe de raios X incide com um ângulo ϕ_0 e é espalhados com um ângulo ϕ_1 .

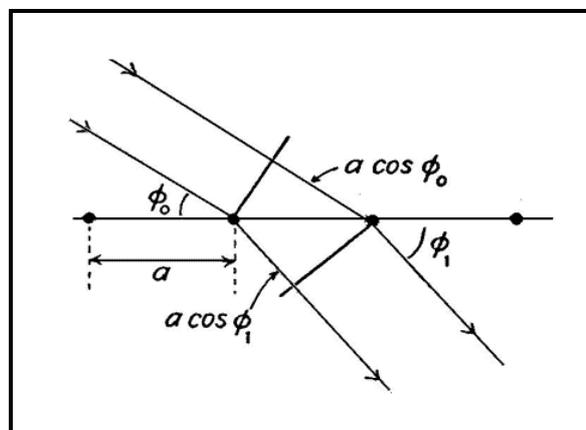


Figura 14: Difração para uma fila de centros espalhadores, organizado num plano de forma a representar a organização cristalina.

Existe uma diferença de fase para raios espalhados entre átomos vizinhos de $a(\cos \phi_1 - \cos \phi_0)$. Para que ondas difratadas se reforcem, a diferença nas fases entre feixes deve ser igual a um número inteiro de comprimentos de onda, e dessa forma podemos concluir que:

$$a(\cos \phi_1 - \cos \phi_0) = n\lambda \quad \text{Eq. 8}$$

No padrão de difração, as manchas apresentam posições definidas e por mais fotos que sejam tiradas do cristal na mesma posição, será encontrado sempre o mesmo padrão de manchas. Em outras palavras, para aparecerem máximos de intensidade dois feixes devem estar defasados em um número inteiro do comprimento de onda. Mas, em um cristal, só pode-se obter tal efeito se os raios X forem espalhados por pontos fixos no cristal (átomos, íons ou moléculas). Desta forma, verifica-se que os máximos e mínimos aparecem em um arranjo cristalino tridimensional, obedecendo as relações:

$$\begin{aligned} a(\cos \phi_1 - \cos \phi_0) &= h \lambda \\ b(\cos \phi_2 - \cos \phi_0') &= k \lambda \\ c(\cos \phi_3 - \cos \phi_0'') &= l \lambda \end{aligned} \quad \text{Eq. 9}$$

onde ϕ_0 , ϕ_0' e ϕ_0'' são os ângulos incidentes dos raios x; ϕ_1 , ϕ_2 e ϕ_3 os ângulos de espalhamento; λ o comprimento de onda dos raios x; h , k e l correspondem a números inteiros de comprimentos de onda e a , b e c são distâncias de espaçamento entre os pontos regulares do cristal (STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Essas são as chamadas condições de Laue para a interferência construtiva. Quando as três são satisfeitas, um feixe de raios X difratado produzirá interferência construtiva num dado ponto.

Num estudo experimental, W. H. Bragg e W. L. Bragg interpretaram a difração como reflexões ordinárias de planos numa rede e deduziram uma equação simples, que permite quantificar as direções geométricas de interferência construtiva (STOUT *et al.*, 1989). Para encontrar as direções em que **S** forneça condições para interferência construtiva, deve-se considerar o cristal como um arranjo infinito de pontos uniformemente espaçados ao longo das direções **a**, **b** e **c** (cristal ideal).

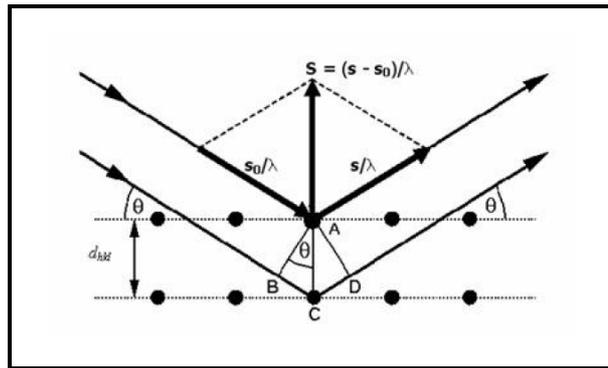


Figura 15: Representação da Lei de Bragg. A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é $BC + CD = 2d_{hkl}\text{sen}\theta$.

Os máximos de difração ocorrerão apenas para algumas direções particulares definida pelo vetor \mathbf{S} , sendo o produto $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ nulo ou inteiro. Na figura percebe-se que os feixes das ondas incidentes, inicialmente em fase, possuem uma diferença de caminho ótico ao serem espalhados, dado por $\delta = BC + CD$. Como $BC = CD = d \cdot \text{sen}\theta$, ou $\delta = 2d \text{sen}\theta$. A condição de interferência construtiva é que a diferença de caminho ótico seja múltiplo do comprimento de onda. Assim promovemos a igualdade:

$$\begin{aligned} \delta &= 2d \text{sen}\theta = n\lambda \\ 2d_{hkl}\text{sen}\theta &= n\lambda \end{aligned} \qquad \text{Eq. 10}$$

onde d_{hkl} corresponde à distância entre os planos hkl, θ ao ângulo de incidência e λ ao comprimento de onda do feixe incidente. Esta é a equação de Bragg. Os trabalhos destes cientistas marcaram o desenvolvimento da técnica difratométrica para os raios X e da Cristalografia Estrutural (STOUT *et al.*, 1989; GLUSKER *et al.*, 1994). O mérito e qualidade desse trabalho deram a eles, pai e filho, o prêmio Nobel de Física de 1915.

2.3 Fator de Espalhamento e Fator de Estrutura

A sistematização matemática para o espalhamento requer primeiramente que se entenda o cristal como uma distribuição periódica de densidade eletrônica, ρ , definida como a concentração de carga negativa de

elétrons num volume definindo átomos e/ou moléculas. Assim, o espalhamento resultado de tal interação pode ser definido por uma função $F(\mathcal{S})$, expressando o resultado da combinação de ondas espalhadas por este conteúdo eletrônico (LADD & PALMER, 2003; GLUSKER *et al.*, 1994).

O átomo não é uma carga pontual livre, e sim uma distribuição espacial de carga, são elétrons organizados em níveis energéticos (PAULING, 1960). Quando $\rho(\mathbf{r})$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento fornece o *fator de espalhamento atômico*, f_a (LADD & PALMER, 2003). Esta consideração pode ainda ser entendida como a razão entre a amplitude da onda espalhada pelo átomo (E_a) e da onda espalhada por um único elétron (E_e):

$$f_a = \frac{E_a}{E_e} \quad \text{Eq. 11}$$

Sendo I a intensidade do espalhamento para um elétron isolado é de se esperar que para um átomo com Z elétrons a intensidade seja ZI . No entanto, a função espalhamento atômico, f_a , segue um decaimento exponencial e fornece este valor apenas para direção de incidência do feixe de raios X. A proximidade entre elétrons no átomo fornece a condição para que o espalhamento promova interferência destrutiva para as diferentes direções ocasionando o decaimento. Em resumo a expressão para este espalhamento é dada por:

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j) e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathcal{S}} \quad \text{Eq.12}$$

O espalhamento em outras direções origina interferência parcialmente destrutiva, de modo que a amplitude total cai com o aumento do ângulo de espalhamento. O fator de espalhamento atômico também depende do comprimento de onda da radiação e da temperatura. Curvas do espalhamento atômico para diversos átomos estão tabeladas na *ITC* (HAHN, 2005).

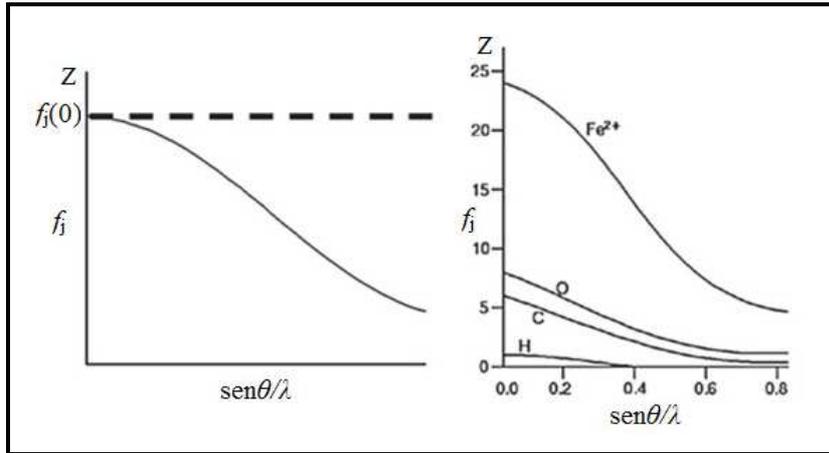


Figura 16: Comportamento do espalhamento atômico com $\sin \theta/\lambda$.

A curva de espalhamento atômico fornece valor máximo quando há concordância de fase de todos os elétrons que compõe o átomo, este se dá em $2\theta = 0$, condição em que não há diferença de caminho óptico entre os diversos elétrons. Este valor máximo representa ainda Z (número atômico do átomo). Na Figura 16 esta condição está representada pela linha tracejada.

Para um cristal considera-se a resultante do espalhamento de ondas devido a N átomos na cela unitária. Para este caso, a função de espalhamento denomina-se *Fator de Estrutura* e possui amplitude proporcional a f_j e a fase δ_j .

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i (hx+ky+lz)} \quad \text{Eq. 13}$$

O fator de estrutura relaciona coordenadas atômicas no espaço direto unido a três índices do espaço recíproco (hkl) (GLUSKER *et al.*, 1994; GIACOVAZZO *et al.*, 2002; STOUT *et al.*, 1989). Uma maneira compacta de representação é dada por $\mathbf{S} \cdot \mathbf{r} = hx + ky + lz$. E desta notação, reescreve-se a equação 13:

$$F_h = \sum_j f_j e^{2\pi i (\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})} \quad \text{Eq.14}$$

No contexto de densidade eletrônica, pode-se enfatizar o fator de estrutura como o poder de espalhamento dos elétrons como resultado de uma distribuição eletrônica discreta. Contemplando este conceito, o Fator de

Estrutura deve-se definir sobre a soma de ondas espalhadas de todos os elementos infinitesimais da densidade eletrônica da cela unitária (STOUT *et al.*, 1989).

$$F_{hkl} = \sum_j f_j e^{2\pi i (hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Eq. 15}$$

Esta equação expressa a soma do poder de espalhamento de todos os j átomos da cela unitária em relação a um plano hkl (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989) e relaciona-se, portanto, à distribuição eletrônica da cela unitária.

2.4 A Densidade Eletrônica Periódica

Um cristal é uma estrutura periódica e naturalmente deve ser descrito por funções deste tipo. A forma analítica de tal expressão se dá por Síntese de Fourier da Densidade Eletrônica da base estrutural do cristal (LADD & PALMER, 2003). A síntese de Fourier consiste em um somatório de senos e cossenos que, no caso da difração de raios X, se reduzem a uma função exponencial com coeficientes dados pelos fatores de estruturas. Dessa forma, os fatores estrutura e a Densidade Eletrônica relacionam-se via Transformada de Fourier.

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum \sum \sum F_{hkl} e^{-2\pi i (hx + ky + lz) + \phi_i} \quad \text{Eq. 16}$$

Se do fator de espalhamento atômico se obtém a quantidade de elétrons inerente aquele átomo e sendo o fator de estrutura o soma das contribuições de todos os átomos na cela unitária a Transformada de Fourier do fator estrutural remete a densidade eletrônica. Dessa forma, a estrutura cristalina é trabalhada como a síntese de Fourier do padrão de difração coletado, uma vez que este se relaciona à organização cristalina. A equação 16 informa ainda que esta é escrita em termos da distribuição de densidade eletrônica de átomos gerando mapas pontuais de densidade cujos valores máximos correspondem ao centro dos átomos e, conseqüentemente, às suas posições (CLEGG, 2009; LADD & PALMER, 2003).

Para calcular a densidade eletrônica torna-se obrigatório o conhecimento do módulo $F(hkl)$ e da fase, $\phi(hkl)$ do fator de estrutura. Conhecendo estes, a densidade eletrônica pode ser calculada num ponto $\rho(x, y, z)$ da cela unitária. O grande problema de tal função está na obtenção do fator que representa o ângulo de fase (CLEGG, 2009; STOUT *et al.*, 1989; GIACOVAZZO, *et al.*, 2002). O problema da fase encontra-se evidente na Eq. 16, uma vez que durante o experimento de difração de raios X, só se registram as intensidades, e toda a informação sobre a fase é perdida (GIACOVAZZO, *et al.*, 2002). Portanto é impossível determinar a estrutura diretamente das medidas do padrão de difração, visto que parte da informação está perdida. O problema da determinação da fase é uma limitação em qualquer determinação de estrutura.

2.5 Tópicos em Métodos Diretos

O objetivo da análise estrutural é obter a distribuição eletrônica de átomos na cela unitária a partir de dados de intensidades. Resolver a estrutura é, portanto, encontrar a função densidade eletrônica que define a mesma. No entanto, para computar a densidade eletrônica na Eq. 16 faz-se necessário derivar informações que estão faltando. Como não existe uma solução geral para o problema da fase utiliza-se de métodos matemáticos que podem ser aplicados para ao caso (GLUSKER *et al.*, 1994; GIACOVAZZO, 2002). Os *Métodos Diretos* são aqueles que buscam derivar as fases por meios dos fatores de estruturas coletados diretamente de um único conjunto de intensidades, (STOUT *et al.*, 1989). Destaca-se este, pois se utilizou do mesmo para a solução da estrutura deste trabalho.

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

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

Ao se coletar as reflexões no experimento, percebe-se que cada reflexão é medida numa escala arbitrária que depende de um conjunto de fatores, como: volume da cela, volume do cristal, tempo de exposição ao feixe dos raios X, distância do cristal em relação ao detector, corrente e tensão do gerador do difratômetro. Para a eliminação desta dependência é preciso que se faça uma redução dos dados. Uma solução é a formulação dos fatores de estrutura,

denominada fator de estrutura normalizado (Eq. 17), que normaliza esta escala arbitrária das intensidades. É definido de forma que o valor quadrático médio seja igual a 1 unidade qualquer que seja o conjunto de intensidades coletadas para os vetores recíprocos \mathbf{S} . Desta forma a distribuição dos vetores $|E|$ geralmente guardam informações sobre o grupo espacial (CLEGG,2009; STOUT *et al.*, 1989). Sua definição é dada por:

$$E(S) = \frac{F(S)}{(\varepsilon \sum_{j=1}^N f_j^2)^{\frac{1}{2}}} \quad \text{Eq. 17}$$

A fórmula para a determinação das fases requer o uso de poucas reflexões com fases conhecidas. Num cristal centrossimétrico somente as fases de 0 e π ocorrem. Em 1948 Harker e Kasper publicaram um trabalho sobre a relação de inequações, o qual realmente abriu o campo para os Métodos Diretos. Eles aplicaram a seguinte inequação para o fator de estrutura:

$$\left| \sum_{j=1}^N a_j b_j \right|^2 \leq \sum_{j=1}^N |a_j|^2 \sum_{j=1}^N |b_j|^2 \quad \text{Eq. 18}$$

Considerando uma estrutura centrossimétrica, o fator estrutura unitário é dado por:

$$U_H = \sum_{j=1}^N n_j \cos 2\pi H \cdot r = \sum_{j=1}^N a_j b_j \quad \text{Eq. 19}$$

Onde $a_j = n_j^{1/2}$ e $b_j = n_j^{1/2} \cos 2\pi H \cdot r$ e H são os índice de Miller

$$U_H^2 \leq \left(\sum_{j=1}^N n_j \right) \left(\sum_{j=1}^N n_j \cos^2 2\pi H \cdot r \right) \quad \text{Eq. 20}$$

Sendo $\cos^2(x) = \frac{1+\cos(2x)}{2}$ e $\sum_{j=1}^N n_j = 1$, logo a equação 20 pode ser reduzida em:

$$\sum_{j=1}^N n_j \cos^2 2\pi H \cdot r = \sum_{j=1}^N \frac{1}{2} n_j (1 + \cos 2\pi 2H \cdot r) = \frac{1}{2} (1 + U_{2H}) \quad \text{Eq. 21}$$

Este resultado no contexto de fatores de estrutura normalizados resulta em:

$$U_H^2 \leq \frac{1}{2}(1 + U_{2H}) \quad \text{Eq. 22}$$

Observando-se a Eq. 22 percebe-se que sendo a magnitude e o sinal de U_H conhecidas, o único valor desconhecida é a fase de $U(2\mathbf{h})$. Sendo escolhido conforme a desigualdade seja atendida. Outras desigualdades foram desenvolvidas posteriormente, tal como as de Karle e Hauptman que estabeleceram fundamentos probabilísticos dos métodos diretos em 1950. As conclusões destes tratamentos matemáticos guiaram para relações equivalentes entre fases para um conjunto de reflexões:

$$\phi_{-N-K} + \phi_N + \phi_K + 2 \cdot 2\pi = 0 \quad (\text{módulo } 2\pi) \quad \text{Eq. 23}$$

Sendo ϕ_N e ϕ_K as fases dos fatores de estrutura F_N e F_K , respectivamente. A relação para três fases tem o seguinte formalismo:

$$\phi_N + \phi_K + \phi_{-N-K} \approx 0 \quad \text{Eq. 24}$$

No início de uma resolução estrutural, algumas fases são arbitradas dentro de certos critérios e as outras são obtidas por um processo decorrente das relações entre as fases. Posteriormente essas fases são refinadas por um processo iterativo, culminando para as fases corretas. Com as informações de intensidades e fases, a densidade eletrônica pode ser calculada e a estrutura resolvida. Quando este problema da fase é considerado quase solucionado, por alguma aproximação, imagina-se que o mapa de densidade eletrônica mostrará a posição exata dos átomos na cela unitária (CLEGG, 2009). Isto não é verdade, pois seria necessário estender a série de Fourier ao infinito, relação que se torna impossível (LADD & PALMER, 2003). Logo, qualquer mapa de densidade eletrônica apresenta um erro. A fim de aperfeiçoar este mapa utiliza-se o refinamento dos parâmetros estruturais.

3 METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

3.1 Cristalização

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

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

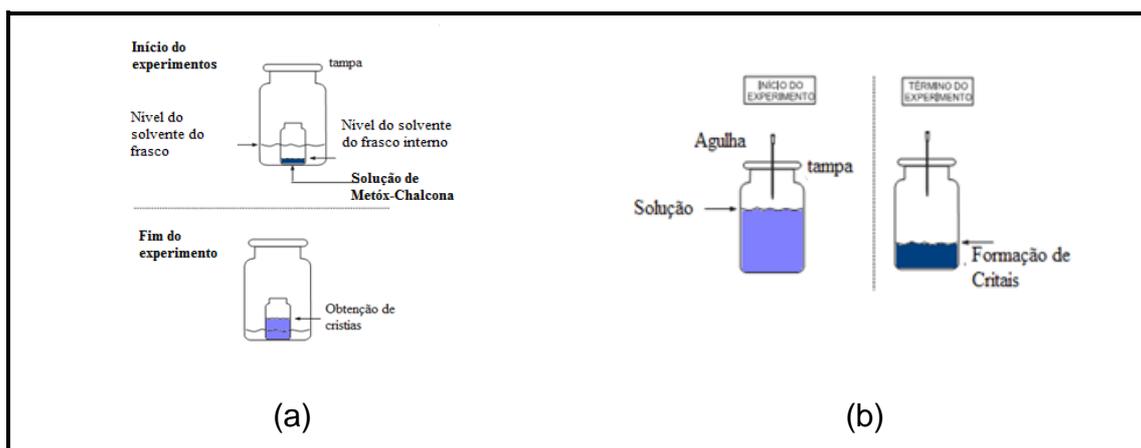


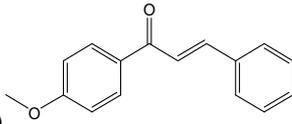
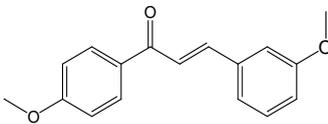
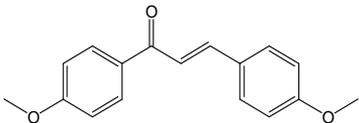
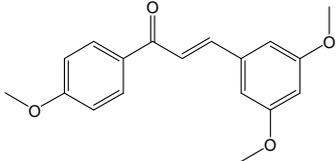
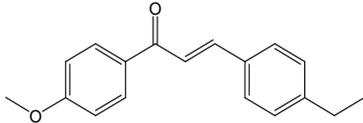
Figura 17: Métodos de Cristalização usados na obtenção de monocristais de Chalconas Metoxiladas: (a) Difusão de vapores e (b) Evaporação Simples.

Ao se preparar uma solução cria-se um sistema binário homogêneo que pode ter sua polaridade perturbada com o tempo. Este critério permite a criação de diferentes procedimentos experimentais, afim de obtenção da

supersaturação da solução. Uma amostra cristalina do composto pode ser obtida por diversas técnicas (CUNHA, 2008). As mais utilizadas são a evaporação simples e difusão de vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades (Figura 17 (a) e (b) respectivamente).

. As chalconas metoxiladas deste trabalho foram obtidas em colaboração com Prof. Gilberto Aquino do Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis da Universidade Estadual de Goiás e cristalizadas usando as duas técnicas de cristalização. Os compostos desta dissertação bem como a nomenclatura adotada estão representados na Tabela 2. Por serem relatadas como compostos de fácil obtenção de monocristais (HARRISON *et al.*, 2005) e por semelhança química optou-se por solventes oxigenados de polaridade intermediária: Metanol e Acetato de Etila.

Tabela 2: Denominação e nomenclatura para os compostos estudados

| Representação | Nomenclatura IUPAC |
|--|--|
| (1)  | (E)-1-(4-metóxfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona |
| (2a)  | (E)-3-(3-metóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona |
| (2b)  | (E)-1,3-bis-(4-fenil)-prop-2-en-1-ona |
| (3)  | (E)-3-(3,5-dimetóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona |
| (4)  | (E)-3-(4-detilfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona |

3.2 Coleta de Difração de Raios X

No que se refere a da difração de raios X, o padrão resultante da interação radiação-matéria possui um geometria definida que se relaciona com

o arranjo simétrico de moléculas no cristal. Dessa forma, as intensidades guardam informações estruturais no que se refere as orientações atômicas. A determinação estrutural via metodologia cristalográfica envolve medir intensidades e extrair informações sobre a disposição molecular a partir delas (CLEGG, 2009). O trabalho de construção do modelo molecular a partir de tais dados evolui as seguintes etapas: coleta de dados, processamento dos dados e determinação do grupo espacial, resolução da estrutura, refinamento e validação modelo cristalográfico obtido.

Os cristais obtidos dos compostos (3) e (4) foram colados em fibras de vidro e colocados em um difratômetro de raios X Enraf-Nonius Kappa-CCD (Figura 18). Posteriormente irradiados com um feixe de raios X, monocromático e colimado, resultando em um padrão de difração de pontos discretos de intensidades. Estes dados estão relacionados com as intensidades dos fatores estruturas para uma determinada posição no espaço recíproco. Para a geração de raios X utilizou-se tubo selado com ânodo de filamento de molibdênio- $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$)

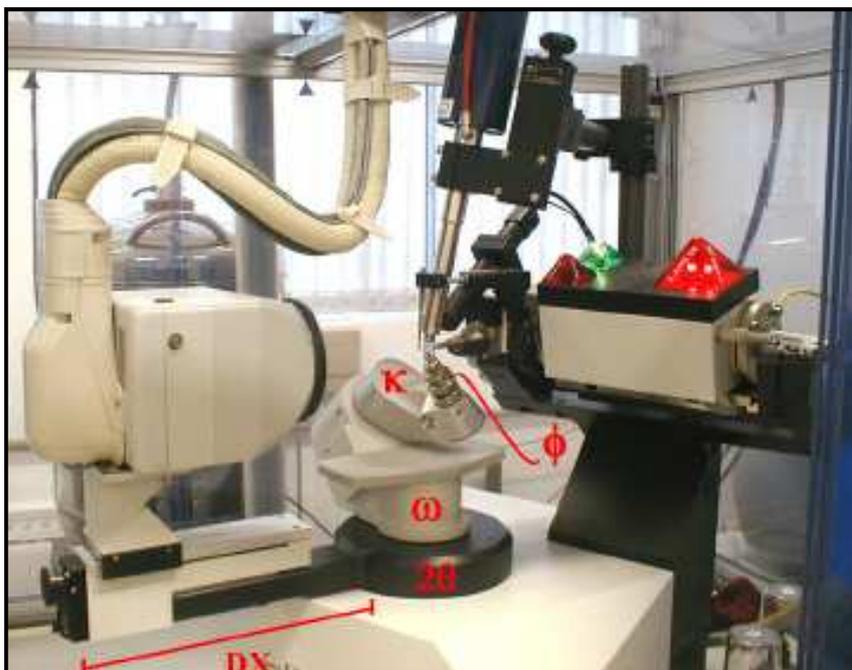


Figura 18: Difratômetro Kappa-CCD, goniômetro com geometria kappa e detector de área CCD (Charge Couple Device). O goniômetro possui sistema de quatro graus de liberdade: θ , ω , κ e ϕ . A cabeça goniométrica está montada na direção do eixo phi.

Um cristal de um composto com 20 átomos fornece um número típico de 5000 reflexões independentes. A coleta de dados deste trabalho foi feita em colaboração com o Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos

(IFSC) da Universidade de São Paulo (USP). Neste trabalho, o processamento das intensidades experimentais foi realizado com os softwares HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI *et al.*, 1997) e SORTAV (BLESSING, 1995).

3.3 Determinação do Grupo Espacial

A primeira etapa do tratamento das reflexões obtidas da difração é a chamada Estatística de Wilson. Este procedimento visa fazer uma análise prévia e não conclusiva sobre a presença de centro de inversão. Esta análise plota as intensidades versus $\frac{\text{sen}\theta}{\lambda}$ a fim de verificar decaimento das intensidades em camadas concêntricas conforme a correspondência da previsão teórica (STOUT *et al.*, 1989):

$$\ln\left(\frac{\bar{I}_{real}}{\sum f_{o_i}^2}\right) = \ln C - \frac{2B \text{sen}\theta^2}{\lambda^2} \quad \text{Eq. 25}$$

Esta previsão assume um conjunto randômico de átomos disposto na cela unitária. Esta análise também prever uma verificação da qualidade dos dados, uma vez que se a distribuição de intensidades não promove um decaimento linear, pode-se apontar para possíveis erros sistemáticos.

Os elementos de simetria e o grupo espacial são determinados pela interpretação das intensidades coletadas. É possível perceber que no padrão de difração as reflexões não são únicas (GLUSKER *et al.*, 1994). A Lei de Fridel explica tal fato observando-se que intensidades de índices hkl são iguais aos $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$. Este é importante atributo para se verificar o grupo espacial.

Qualquer simetria de empacotamento pode ser visto no padrão de difração, isso auxilia na determinação do grupo espacial. A lei de Fridel implica na presença de centro de inversão no padrão de difração, qualquer simetria nas intensidades implica nesta lei e é chamada Classe de Laue. A Classe de Laue aponta para o grupo pontual e existem critérios para o efetivo exame das reflexões em sua determinação, por exemplo, se o sistema cristalino é monoclinico e apresenta centro de inversão as intensidades $I(klh) = I(\bar{h}k\bar{l})$. Como o sistema cristalino é uma classificação dada pela presença de elementos de simetria, a determinação da cela unitária deve iniciar por tal

procedimento, uma vez que, a busca por condições de extinções que apontam a simetria pontual será condizente com uma métrica obtida da cela unitária.

No padrão de difração também pode ser observados relações que indicam a presença de celas centradas, eixos helicoidais e planos de deslizamento. Esta operação é feita por ausências sistemáticas. Estes elementos de simetria translacionais produzem no padrão de difração interferências destrutiva em determinados conjuntos de dados. Dessa forma, algumas reflexões estarão ausentes (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). A Tabela 3 lista alguns critérios de extinções sistemáticas adotados para qualificar o grupo espacial.

Tabela 3: Critérios de extinções sistemáticas usados na atribuição do grupo espacial

| Reflexão ausente | Condição | Elementos de simetria |
|------------------|---|-----------------------|
| Nenhuma | Nenhuma | P-rede primitiva |
| hkl | $k + l = 2n + 1$ | A-Rede centrada |
| hkl | $h + l = 2n + 1$ | B-Rede centrada |
| hkl | $h + k = 2n + 1$ | C-Rede centrada |
| hkl | $k + l = 2n + 1$ | F- face centrada |
| | $h + l = 2n + 1$ | |
| | $h + k = 2n + 1$ | |
| 0kl | b - planos de deslizamento (100) | $k = 2n + 1$ |
| | c - planos de deslizamento (100) | $l = 2n + 1$ |
| | n - planos de deslizamento (100) | $k + l = 2n + 1$ |
| | d - planos de deslizamento (100) | $k + l = 4n + 1$ |
| h0l | a - planos de deslizamento (010) | $h = 2n + 1$ |
| | c - planos de deslizamento (010) | $l = 2n + 1$ |
| | n - planos de deslizamento (010) | $h + l = 2n + 1$ |
| | d - planos de deslizamento (010) | $h + l = 4n + 1$ |
| hk0 | a - planos de deslizamento (001) | $h = 2n + 1$ |
| | b - planos de deslizamento (001) | $k = 2n + 1$ |
| | n - planos de deslizamento (001) | $h + k = 2n + 1$ |
| | d - planos de deslizamento (001) | $h + k = 4n + 1$ |
| h00 | 2_1 - eixo helicoidal ao longo de <i>a</i> | $h = 2n + 1$ |
| 0k0 | 2_1 - eixo helicoidal ao longo de <i>b</i> | $k = 2n + 1$ |
| 00l | $2_1, 4_2$ - eixo helicoidal ao longo de <i>c</i> | $l = 2n + 1$ |

3.4 Solução e Refinamento

Os Métodos Diretos são aqueles que buscam derivar as fases, por meios matemáticos, dos fatores de estruturas coletados diretamente de um único conjunto de intensidades (GIOCOVAZZO *et al.*, 2002; STOUT *et al.*, 1989). Os métodos de solução da estrutura que se utilizam com maior frequência são os Métodos Diretos. Em termos processuais, solução de estrutura obedece à seguinte ordem: (1) Obtenção dos fatores de estrutura normalizados a partir dos fatores de estruturas coletados e execução da *Estatística de Wilson* para aquisição do caráter centrossimétrico ou acêntrico da rede; (2) identificação de relações entre três fases para um conjunto inicial; (3) Escolha de um subconjunto de maiores valores de E's e atribui-se fases a estes, de modo aleatório ou calculado conforme um mapa de densidade eletrônico aproximado; (4) processo iterativo de derivação de novas fases a partir das fases iniciais e (5) seleção do melhor conjunto de fases e cálculo da Densidade Eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; CLEGG, 2009).

Obtido o mapa da densidade eletrônica para uma dada molécula, verifica-se a existência de fragmentos moleculares reconhecíveis ou a molécula inteira. Caso sejam reconhecidos fragmentos da estrutura esperada, há procedimentos iterativos que revelam as posições aproximadas de átomos adicionais até que seja obtida uma estrutura preliminar (MÜLLER *et al.*, 2006;).

Uma vez obtida a estrutura molecular inicial, as posições atômicas são refinadas utilizando a técnica de Mínimos Quadrados (MMQ) a fim de se obter a melhor coerência as intensidades observadas e os calculados de acordo com o modelo da estrutura preliminar. O uso da técnica MMQ é detalhado no anexo A desta dissertação. Esse procedimento denomina-se refinamento (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; MÜLLER *et al.*, 2006). Esta etapa consiste, também, na interpretação química da representação de densidade eletrônica obtida na etapa anterior.

Tendo um conjunto de átomos descritos por certos parâmetros calculados $F_c(\mathbf{h})$ para todos os \mathbf{h} medidos e se esses dados são bons, é de se esperar que $|F_c(\mathbf{h})|$ se aproxime de $|F_o(\mathbf{h})|$, que são valores observados. Assim define-se uma função tal que minimiza a diferença entre estes fatores.

$$M = \sum w_h (|F_o(\mathbf{S})| - k|F_c(\mathbf{S})|)^2 \quad \text{Eq. 26}$$

onde w_h é o peso aplicado a cada reflexão. Os valores para w_h são flexíveis, mas na prática é útil deixá-lo próximo de 0,1 até que se finalize o refinamento (MÜLLER *et al.*, 2006). Caso esteja próximo do valor real, a função M deve se aproximar de um mínimo. Em termos matemáticos essa minimização é obtida pela derivação de primeira ordem da Eq. 27.

$$\frac{\partial M}{\partial P_i} = 0 \quad i = 1, 2, \dots, m \quad \text{Eq. 27}$$

Observe que M é função de P_i parâmetros que definem os átomos na aproximação. Isso dificulta a resolução desta. Mas existem técnicas para otimizar essa solução. Para se avaliar a consistência entre o modelo proposto, define-se um índice R tal que:

$$R = \frac{\sum_h |F(\mathbf{h})_o| - k|F(\mathbf{h})_c|}{\sum_h |F_o|} \quad \text{Eq. 28}$$

Este é o chamado fator R, que mede a consistência do modelo e deve tender a zero. No refinamento também é observado o parâmetro *Goodness of Fit* (Goof). Estas figuras de mérito indicam a qualidade do refinamento de uma estrutura cristalográfica realizando comparação entre os fatores de estrutura medidos experimentalmente e aqueles calculados teoricamente. O *Goof* é um teste estático do tipo *chi-quadrado*:

$$S = Goof = \left[\frac{\sum w(|F(\mathbf{h})_o|^2 - |F(\mathbf{h})_c|^2)}{m - n} \right]^2 \quad \text{Eq. 29}$$

Na equação 29, m corresponde ao número de observações, n ao número de parâmetros independentes refinados e w ao fator peso utilizados no refinamento pelo Métodos dos Mínimos Quadrados. Para o refinamento da estrutura cristalina utilizou-se do programa SHELX-97 do pacote WinGX (FARRUGIA, 1999). A Figura 19 ilustra o modo operacional deste programa.

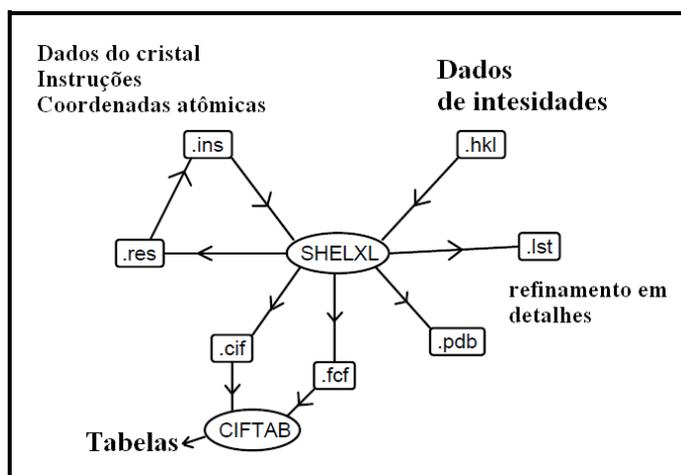


Figura 19: Mecanismo de trabalho do SHELXL-97

Para o uso do SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008), dois arquivos de entrada são necessários. O primeiro contém as coordenadas recíprocas do conjunto de reflexões medidas, as intensidades F^2 e suas incertezas associadas $\sigma(F^2)$, (*name.hkl*) e outro que traz instruções de solução e refinamento. Após o primeiro ciclo de refinamento são gerados como respostas os arquivos *name.res* e *name.lst*. Este último traz informações mais detalhadas do refinamento. Enquanto no *name.res* são geradas as coordenadas fracionárias e parâmetros de deslocamento atômicos obtidos, além de explicitar os índices estatísticos R e *Goof*, usados para validação do modelo. Este arquivo é ainda ponto de partida para inclusão de novos parâmetros no refinamento. Este procedimento iterativo é realizado até obtenção de um modelo coerente (MÜLLER *et al.*, 2006). Outros arquivos, conforme solicitados, são gerados tal como CIF. Este arquivo é um formato padrão que organiza toda informação do trabalho estrutural tal como autoria, refinamento, coordenadas atômicas, interações intermoleculares, etc.

3.5 Validação

A estrutura cristalina não termina quando se finaliza o refinamento, deve-se observar a qualidade do modelo construído (SHELDRICK, 2008). Por ser uma metodologia analítica, a cristalografia envolve erros durante as etapas de

determinação estrutural. Estes erros podem ser: sistemáticos ou randômico (STOUT & JENSEN, 1989). O primeiro está associado ao equipamento e a técnica experimental, podendo ser detectado e corrigido. Entretanto, os erros randômicos surgem a partir de variáveis não controláveis e, portanto, não podem ser corrigidos.

A análise destes possíveis erros é feita durante a etapa de validação. Esta etapa é essencial em cristalografia e é de grande importância para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Os critérios analisados são: a resolução da estrutura, o conjunto dos dados, a qualidade dos parâmetros de refinamento, a vibração térmica dos átomos, a consistência das distâncias e ângulos de ligação, as interações intermoleculares, as ligações de hidrogênio, a desordem no cristal, a conectividade dos átomos e a completeza do espaço tridimensional cristalino (MÜLLER *et al.*, 2006).

A validação de uma estrutura cristalográfica é feita utilizando testes estatísticos e analisando se há coerência química na estrutura obtida. Para esta tese utilizou o programa PLATON (SPEK, 2003). Este programa possui a praticidade de também fornecer a validação *on line* em <http://checkcif.iucr.org>. Em ambos os casos, o resultado da validação se dá por sistema de alertas que variam conforme o grau de discordância. O alerta tipos A, por exemplo, exige que o autor revise o aspecto validado, seja ele em difração, refinamento ou geometria. Em compensação, alertas G referem-se à falta de informação que não é algo inesperado, no entanto não menos importante que os demais.

A princípio, a validação procura verificar se a informação reportada no arquivo CIF está completa. Para isso, programas tais como PLATON (SPEK, 2003) fazem-se comparações entre os dados reportados e calculados como volume, dimensões de cela, fórmula molecular, grupos espacial, densidade calculada, etc. Posteriormente, a qualidade da análise é avaliada pelos índices R e *Goof* levando-se em consideração todo conjunto de procedimentos. Nesta etapa, o uso de programa, bem como precisão, efeitos de absorção e dispersão anômala, completeza das intensidades e fatores residuais. E outra importante ferramenta é a verificação da simetria adotada para a estrutura. A validação em seu aspecto químico avalia a geometria molecular (distâncias e ângulos de valência e ângulos diedrais). Além disso, hibridização, o deslocamento de elipsóides, tamanhos de ligações, arranjos supramoleculares

e a conseqüente forma como as moléculas se agregam no cristal são observados nesta etapa (MÜLLER *et al.*, 2006).

No contexto de interações intermoleculares, a Ligação de Hidrogênio assume um papel importante na compreensão da conformação molecular e do ambiente cristalino. A Ligação de Hidrogênio Clássica é realizada entre grupos doadores e aceptores fortes, que expressam alta eletronegatividade acentuando o caráter ácido do hidrogênio doado. Segundo Steiner (2000), a Ligação de Hidrogênio Clássica $X-H\cdots A$ define uma ligação local em que X-H atua como doador de próton para A, situação encontrada nos arranjos supramoleculares do tipo $O-H\cdots O$, $N-H\cdots O$ e $O-H\cdots N$.

Por outro lado, situações similares podem ocorrer como a conexão entre doares fracos e aceptores fortes, tal como $C-H\cdots O$. Estas interações apesar de serem substancialmente mais fracas que a ligação clássica, constituem contatos efetivos quando se utiliza os respectivos raios de van der Waals como parâmetro de comparação. A Figura 20 mostra um organograma destas interações.

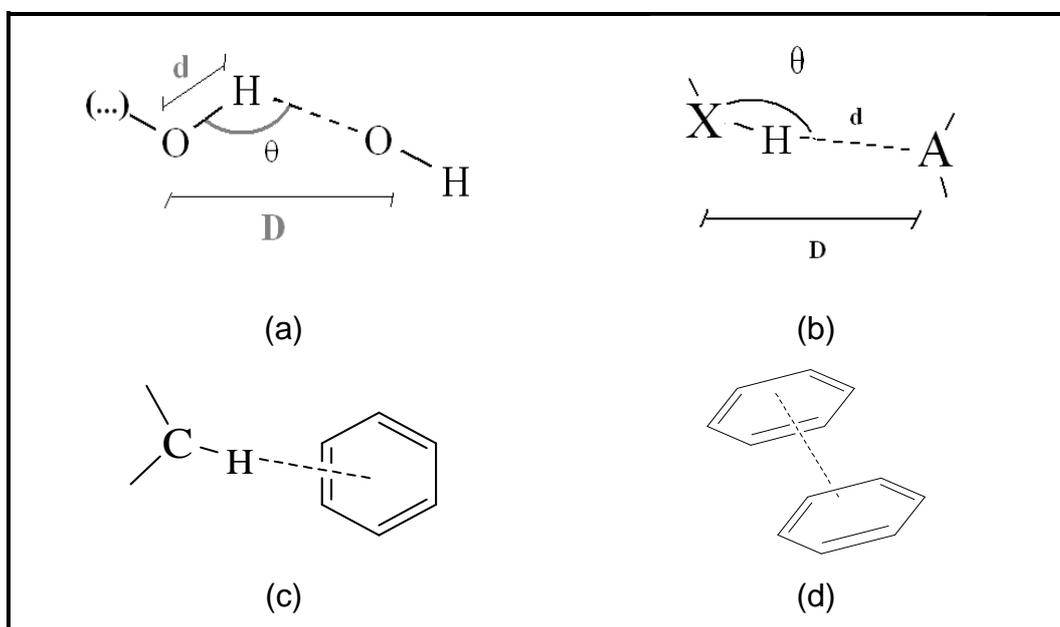


Figura 20: Principais interações de Hidrogênio: (a) $O-H\cdots O$ (b) interação não-clássica envolvendo grupos X fracos e aceptores A fortes, (c) $C-H\cdots\pi$ e (d) empilhamento π - π .

A distância média D (Figura 20(a)) para o contato $O-H\cdots O$ é de aproximadamente $2,6 \text{ \AA}$, podendo ser menor do que a soma dos raios de van der Wall para hidrogênio e oxigênio. Segundo Steiner (2000) isto qualifica

sobreposição de orbitais. As ligações de hidrogênio intermoleculares são altamente direcionais, quanto mais linear é o arranjo X-H...O mais forte é a interação. Normalmente uma interação clássica envolve uma energia de dissociação de 3-5 kcal/mol (STEINER, 2000). Para a ligação C-H...O recomenda-se que a distância X...A seja em média 3,7 Å e que os ângulos estejam entre 120-180°. No entanto, a IUCr ressalta que todos os parâmetros devem ser analisados em conjunto quando se define uma interação na rede cristalina. Outras interações não clássicas podem ser apontadas tal como O-H...π, C-H...π e π-π cujo centro acceptor envolve o centróide de grupos aromáticos. Os parâmetros para estas interações são similares aos discutidos em C-H...O. Enquanto a ligação de hidrogênio clássica consolidou-se por décadas, estas ainda se encontram em processo de consenso e aceitação (BRANDL *et al.*, 2001).

4 ESTRUTURA CRISTINA DE CHALCONAS METOXILADAS

Para compreensão da estrutura de chalconas metoxiladas torna-se conveniente a abrangência de tendências configuracionais e conformacionais para a classe de Chalconas. A característica essencial de chalconas é uma base estrutural (Figura 21) de grupos aromáticos unidos por uma cadeia propenona e carbonila conjugadas a um grupo olefínico (WU *et al.*, 2006; RABINOVICH, 1970). Esta base foi determinada cristalograficamente pela primeira vez em 1970 por D. Rabinovich e posteriores re-determinações, polimorfos e demais estudos se procederam. Estes dados encontram-se disponíveis no *Cambridge Structural Database (CSD)* (ALLEN, 2002). Tais estruturas apresentam-se em grupos espaciais centrossimétricos e não-centrossimétricos $Pbc2_1$, $Pbcn$ e $Pca2_1$ em conformação quase planar com ângulos ϕ de $11,35^\circ$ a $13,72^\circ$ entre os planos dos anéis aromáticos. O empacotamento se estabelece por interações fracas incluindo $C-H\cdots O$ e $C-H\cdots\pi$. Isso se deve a configuração e composição aromática com ausência de grupos doadores de prótons forte que demonstrem alta eletronegatividade.

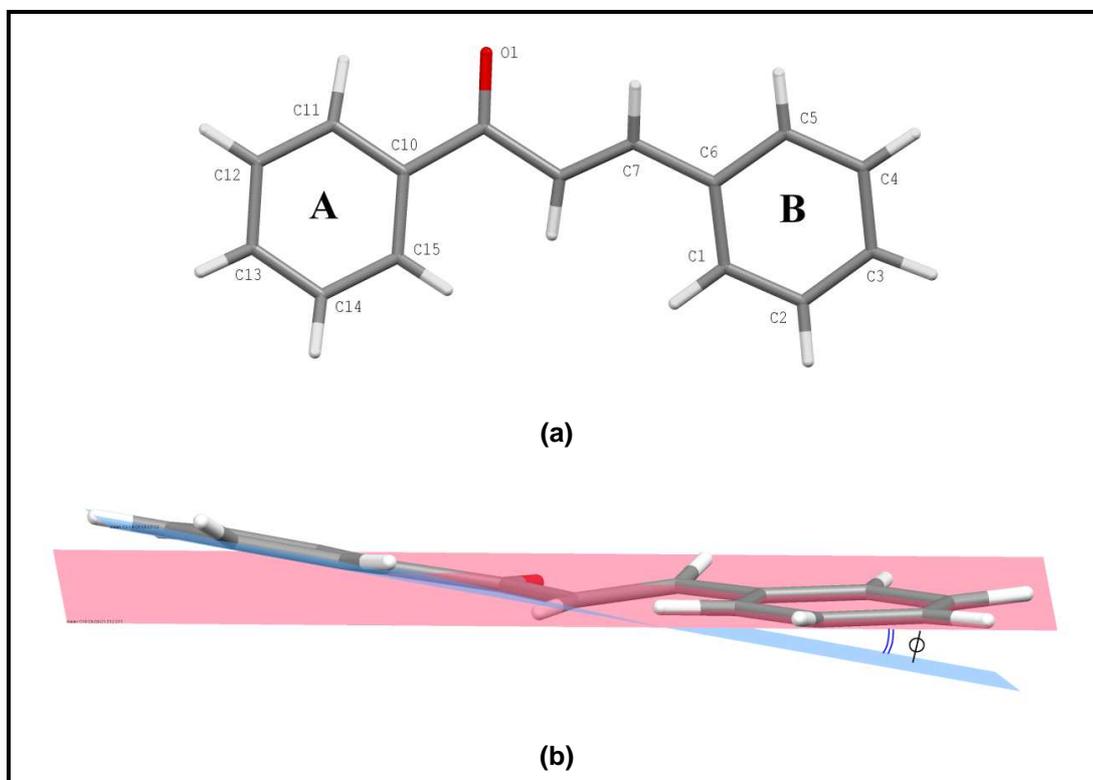


Figura 21: (a) unidade assimétrica do núcleo de chalcona (Rabinovich *et al.*, 1970). (b) Medida angular entre os planos médios dos anéis aromáticos.

Este núcleo pode vir a apresentar diferentes substituintes e com isto variadas propriedades biológicas e farmacológicas (CHIARADIA *et al.*, 2008). Quando os substituintes dos anéis aromáticos são grupos metoxilas, os compostos assumem características peculiares no que refere à estrutura e atividade. As chalconas metóxi-, dimetóxi- e trimetóxi-substituídas destacam-se em estudos de inibição da Heme-oxigenase, atividades anti-malarial, antiinflamatória, antioxidantes e anti-câncer (BANDGAR *et al.*, 2010). Os compostos estudados nesta dissertação são produtos sintéticos que foram submetidas a testes *in vitro* em três linhagens de células tumorais e as mesmas apontaram inibição significativa. Este enfoque foi trabalho de Mestrado de estudantes do Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) sob orientação do Prof. Gilberto L. B. Aquino. A caracterização destes compostos ativos consiste uma importante ferramenta, uma vez que propriedade/atividade e estrutura se correlacionam. Alguns destes possuem estruturas determinadas e depositadas no *Cambridge Structural Database (CSD)* e a observação destes, além de apontar aspectos estruturais relevantes, corrobora ainda no entendimento de novas estruturas de chalconas elucidadas nesta dissertação.

4.1 (E)-1-(4metóxi-fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

A chalcona (E)-1-(4metóxi-fenil)-3-fenilprop-2-en-1ona consiste na *para*-metóxi-substituição da base estrutural de chalconas no anel aromático **A**. Os dados da mesma foram obtidos em análise CSD e esta busca mostra que o composto foi uma das primeiras chalconas metoxiladas a serem elucidadas cristalograficamente (LI, *et. al*, 1992). A mesma cristaliza no grupo espacial centrossimétrico ortorrômbico *Pbca* que corresponde ao número 61 da ITC com $a = 10,891(7) \text{ \AA}$, $b = 30,507(7) \text{ \AA}$ e $c = 7,499(3) \text{ \AA}$. Este grupo permite a acomodação de oito moléculas por cela unitária correlacionadas por espelho e eixos helicoidais de ordem 2_1 perpendicular aos três eixos **a**, **b** e **c**. A Figura 22 apresenta a estrutura da chalcona metoxilada (1) publicada por Li, *et. al*, (1992).

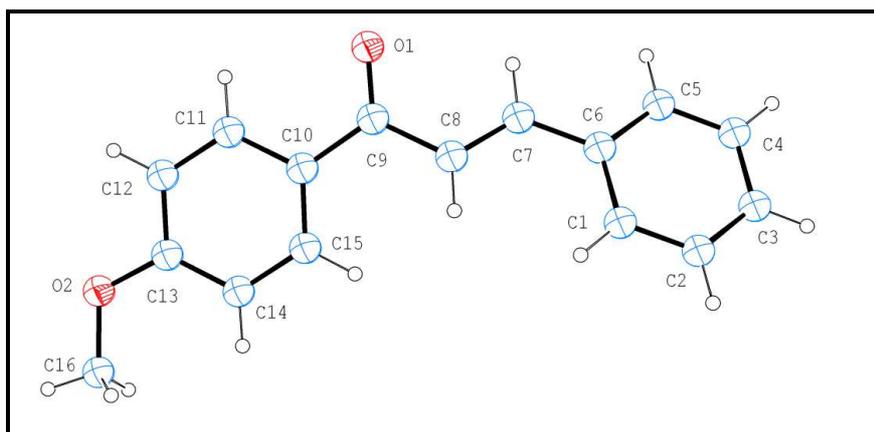


Figura 22: Representação ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade para (E)-1-(4metóxfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (I). (Li, *et al.*, 1992)

Com relação à configuração, os anéis aromáticos estão conectados através do fragmento $C_8-C_9=C_{10}$ com distância $C=C$ de 1.323(3) Å e $C=O$ de 1.232(5) Å. Algumas diferenças nos comprimentos de ligações são notadas quando comparadas ao núcleo de chalconas, isso se deve ao grupo metoxila ligado a parte aromática da molécula que proporciona delocalização eletrônica do anel. A metoxila em **A** é co-planar ao plano do anel com $C_{14}-C_{13}-O_2-C_{16}$ igual a $4.22(1)^\circ$. Com relação a estes valores, o MOGUL é o programa mais adequado para comparação de moléculas. Ele procura por fragmentos e moléculas similares no CSD e faz uma estatística para os parâmetros geométricos em histogramas (SPEK, 2003). Estes gráficos indicam que os valores encontrados para (1) encontram-se dentro do padrão aceitável.

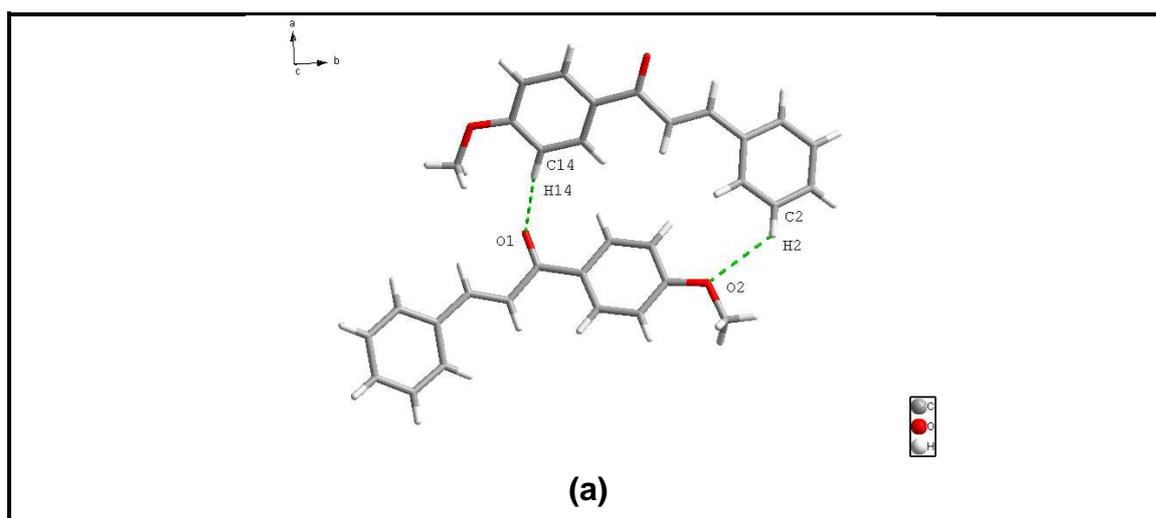
A conformação do núcleo molecular apresenta ângulo entre os anéis **A** e **B** de 33.6° e ângulos diedrais do fragmento $C_8-C_9=C_{10}$ com os anéis aromáticos de $160.41(1)^\circ$ e $-176.40(1)^\circ$ para A e B, respectivamente. Isso demonstra que a molécula apresenta desvios significativos de planaridade. Em chalconas, este fato pode ser explicado por dois requisitos: aos ângulos de torção que conectam os anéis aromáticos e o limite rotacional dado pela dupla ligação $C=C$. É importante ainda ressaltar que no estado cristalino a conformação observada está relacionada ao conjunto de interação que a molécula expressa. Para o composto (1) só existem interações intermoleculares fracas. A Tabela 4 lista as interações presentes na estrutura cristalina (1).

Tabela 4: Interações não-clássicas para (E)-1-(4metóxfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Å, °)

| D—H...A | D—H | H...A | D...A | D—H...A |
|-----------------|-------|----------|----------|-----------|
| C1-H1...O1(ii) | 0,949 | 2,751(4) | 3,677(5) | 165,35(1) |
| C2-H2...O2(i) | 0,950 | 2,708(2) | 3,378(3) | 128,09(1) |
| C14-H14...O1(i) | 0,950 | 2,481(5) | 3,387(6) | 159,48(1) |
| C8-H8...O1(ii) | 0,950 | 2,814(5) | 3,637(6) | 145,47(1) |

Códigos de simetria: (i) $x-1/2,-y+1/2,-z+1$; (ii) $x-1/2,+y,-z+1/2+1$

Dentro do arranjo espacial de (1) não existe nenhuma interação intermolecular forte. Sendo o empacotamento cristalino estabilizados por contactos intermoleculares do tipo C-H...O. Estas são ditas não-clássicas pela baixa eletronegatividade do átomo de carbono e a fraca acidez do próton doado que se conecta a um aceptor forte (BRANDL *et al.*, 2001). Estas interações, apesar de fracas, contribuem para a agregação de moléculas no cristal. Na geometria intermolecular da metóx-chalcona (1), os grupamentos metoxila e cetona são os que mais participam de interações C7-H4...O2 e C13-H13...O1, acoplando duas moléculas adjacentes e resultando em um ziguezague de moléculas que se reproduzem ao longo da direção **a**. A representação desta propagação encontra-se ilustrada na Figura 23. Todos os átomos foram numerados conforme estabelecidos pelos autores Li, *et al.* (1992). Além disso, as referidas ligações de hidrogênio C-H...O estão ilustradas por linhas tracejadas. As demais interações da Tabela 4 contribuem para a formação da rede tridimensional via $x-1/2,+y,-z+1/2+1$.



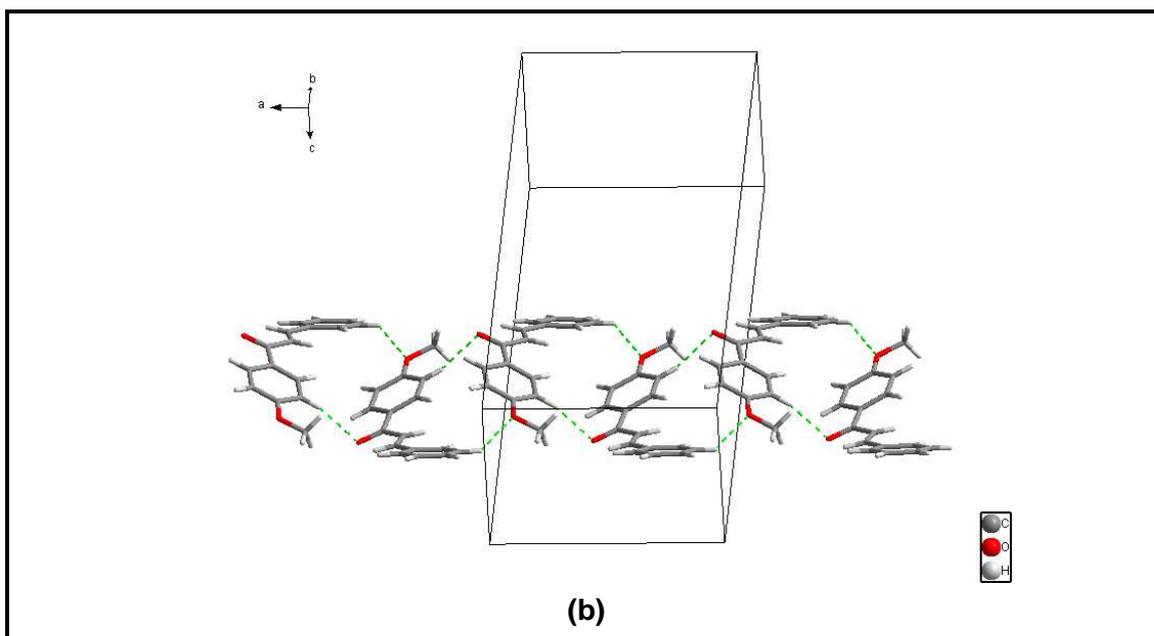


Figura 23: (a) Interações C2-H2...O2 e C14-H14...O1 (b) Empacotamento cristalino para chalcona metoxilada (1) visto ao longo de [100].

A dupla conexão entre moléculas adjacentes ao longo de **a** exige que a conformação da molécula desloque os anéis aromáticos. Além disso, essa disposição traz maior afastamento entre os centróides formado pelos átomos dos grupos aromáticos de moléculas adjacentes, não proporcionando interação C-H... π . A menor distância entre os centróides dos anéis aromáticos é de 4,192(3) Å, o que não qualifica um contato efetivo entre os mesmos, por serem maior do que a soma dos raios de van der Waals.

4.2 (E)-3-(3-metóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona

As chalconas dimetóxi-dissubstituídas têm sido estudadas quanto ao seu potencial biológico na inibição da *Heme Oxygenase-1* (SAWLE *et al.*, 2008). O composto C₁₆H₁₈O₂ refere-se a uma dupla substituição, uma no anel **A** e outra em **B**. Com relação à pesquisa CSD, existem dois isômeros posicionais para a chalcona (2) que se refere à *para*- e *orto*-substituição ao anel **B**. O isômero (E)-3-(3-metóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona foi elucidada em 2007 por Teh e colaboradores. O composto cristaliza num sistema monoclinico não-centrossimétrico P2₁ com parâmetros de cela dados por a = 7,7629(3) Å, b = 5,5537(2) Å e c = 15,7450(6) Å. O composto exibe comprimentos de ligação C=C e C=O igual 1,331(4) Å e 1,227(3) Å, respectivamente. Quando

comparado aos encontrados na chalcona (1), estes valores reforçam a idéia do efeito de desativação do anel aromático. A Figura 24 ilustra uma visualização ORTEP (FARRUGIA, 1997) da unidade assimétrica do composto.

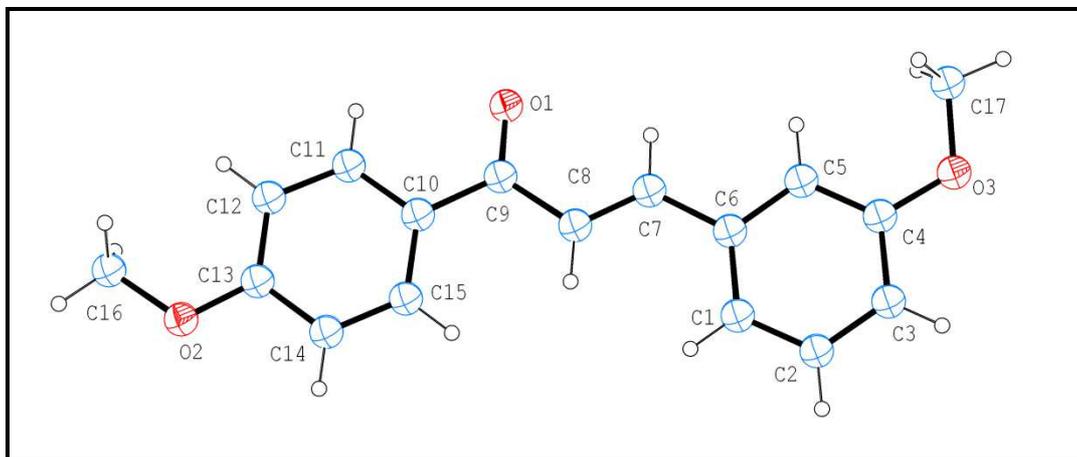


Figura 24: Representação ORTEP-3 com elipsóides a 30% de probabilidade para o composto (2a)

Na conformação (2a), os planos dos anéis aromáticos estão deslocados em $10,05(9)^\circ$, uma quantia significativamente menor do que encontrado em (1). Na molécula só há o desvio de $0,192(5) \text{ \AA}$ entre o C17 da B-metoxila e o plano médio do anel aromático, ao passo que a metoxila ligada ao anel aromático A é totalmente co-planar ao anel C10→C15. Além disso, os ângulos C12-C13-O2-C16 e C5-C4-O3-C17 são $-171,50(3)^\circ$ e $3,31(3)^\circ$ mostrando que as metoxilas se encontram co-planares aos anéis que estão ligados, no entanto em sentido opostos.

O isômero desta estrutura, (E)-1,3-bis(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona, apresenta estrutura cristalina não-centrossimétrica $P2_12_12_1$ com parâmetros de cela dado por $a = 5,268(3)$, $b = 30,639(8)$ $c = 8,652(4)$ e $Z = 4$ (ZHENG *et al.*, 1992). Em contraste ao composto (1), esta metóx-chalcona apresenta valores maiores para as ligações C=C e C=O [$1,361(1) \text{ \AA}$ e $1,249(1) \text{ \AA}$, respectivamente] sendo conseqüência da di-substituição e desativação eletrônica resultante nas posições *para* em ambos os anéis aromáticos. Com relação à conformação, os anéis aromáticos estão deslocados $4,40(9)^\circ$ entre si e o fragmento propeno aos anéis aromáticos A e B estão a $176,49(9)^\circ$ e $-178,0(9)^\circ$, respectivamente. Isto mostra que o núcleo principal da molécula assume uma forma quase plana. Os substituintes aromáticos apresentam leves

desvios devido à livre rotação do ângulo diedro formado entre o anel e o grupo metoxila. Considerando o plano de cada anel aromático como referência, O2 e O3 são co-planares aos seus respectivos planos. No entanto, observa-se que a distância entre o carbono 16 e o plano médio do anel B é de 0,252(5) Å, ao passo que para C17 e grupo fenil **B** o desvio é de 0,232(5) Å.

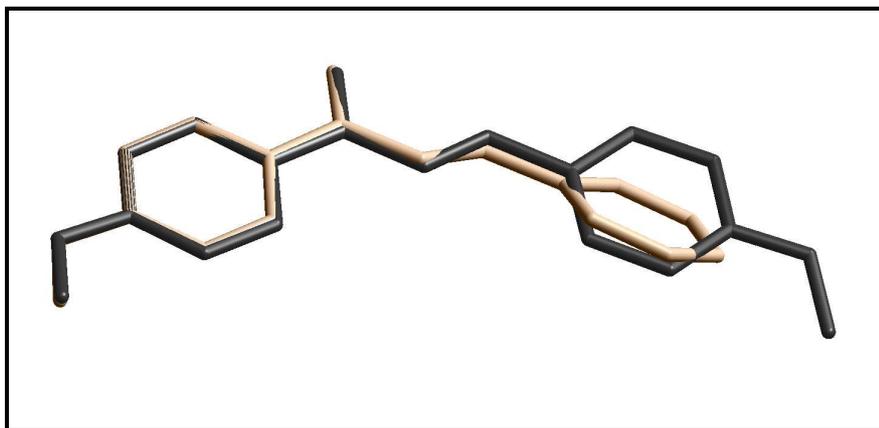


Figura 25: Sobreposição das estruturas (1) (marrom) e (2a) (em preto).

A comparação entre (1) e (2b) revela que a molécula ganha planaridade (Figura 25). Observa-se concordância estrutural nos grupamentos metóxi-fenil em **A**. Sabe-se que a conformação que se assume no cristal está relacionada a interações intermoleculares. No entanto, uma explicação supramolecular para esta diferença não é possível devido à má qualidade dos dados e do refinamento de (2b) reportados por Zheng (1992), impossibilitando a análise de interações entre moléculas do cristal, uma vez que não há hidrogênios na estrutura. Por isso a estrutura encontra-se em processo de re-determinação utilizando-se de amostras do Grupo Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA). Esta chalcona metoxilada foi cristalizada em acetona a temperatura ambiente. Os cristais são prismáticos e atendem aos critérios de faces e organização, bem como polarização da luz.

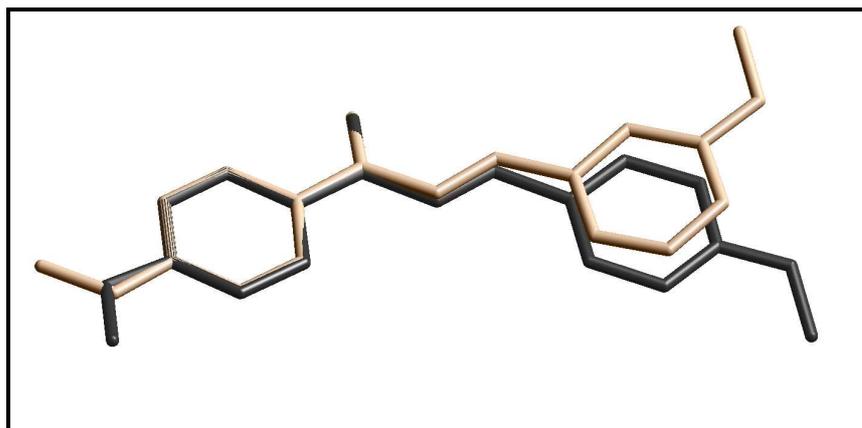


Figura 26: Sobreposição entre (2a) e (2b)

A comparação entre os isômeros (Figura 26) ilustra diferenças conformacionais relevantes de modo que só se observa concordância estrutural para o anel A, excluindo ainda as metoxilas ligadas ao mesmo pois assumem sentidos opostos (Figura 26). Neste sentido, as interações intermoleculares assumem um papel importante ao explicar toda a diferença conformacional. Em geral, as chalconas metoxiladas destacam-se até o momento por apresentarem somente interações C-H...O. Para (2a), a interação C-H... π também está presente. A Tabela 5 lista as principais interações para este composto.

Tabela 5: Interações não-clássicas para (2b) (Å, °)

| D—H...A | D...A | H...A | D—H...A |
|------------------------------|----------|----------|-----------|
| C2-H2...O3 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | 3,366(1) | 2,684(1) | 130,80(1) |
| C7-H7...O3 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | 3,707(1) | 2,922(1) | 143,08(1) |
| C12-H12...O1 ⁽ⁱ⁾ | 3,662(1) | 2,783(1) | 157,97(1) |
| C16-H11...O2 ^(iv) | 3,219(1) | 2,741(1) | 111,46(1) |
| C17-H17...O1 ^(v) | 3,373(1) | 2,520(1) | 148,06(1) |
| C3-H3...Cg2 | 3,636 | 2,924 | 134,40 |
| C11-H11...Cg1 | 3,684 | 2,946 | 137,24 |
| C14-H14...Cg1 | 3,577 | 2,977 | 123,64 |

Código de simetria: (i) $-x+1,+y-1/2,-z$ (ii) $-x+1,+y-1/2,-z+1$ (iii) $-x+2,+y+1/2,-z+1$ (iv) $x,+y-1,+z-1$ (v) $x+1,+y+1/2,-z+1$

Centróides: Cg1: C10→C15 e Cg2: C1→C6

No grupo espacial $P2_1$ as moléculas estão ordenadas em deslizamento helicoidal que torna possível a existência de interações C17-H16... π , uma vez que a rotação e posterior translação em $\frac{1}{2}$ da cela posiciona C17...Cg1 a 3,601 Å sob o ângulo de 155,57(6)°. Com esta orientação ainda é possível a interação C17-H17...O1 entre as duas moléculas da cela (Figura 27). Além disso, outras interações C-H... π aparecem, tal como C11-H11...Cg1, C14-

H14...Cg1 e C3-H3...Cg2, cujos parâmetros encontram-se na Tabela 5. Estas interações criam um zig-zague helicoidal entre moléculas ao longo das direções [100] e [001]. A mesma operação é apresentada por C14-H9...O2, criando uma rede bidimensional sob o plano *ab*. Devido a isso, a conformação molecular não permite o alinhamento linear de todos os grupamentos moleculares.

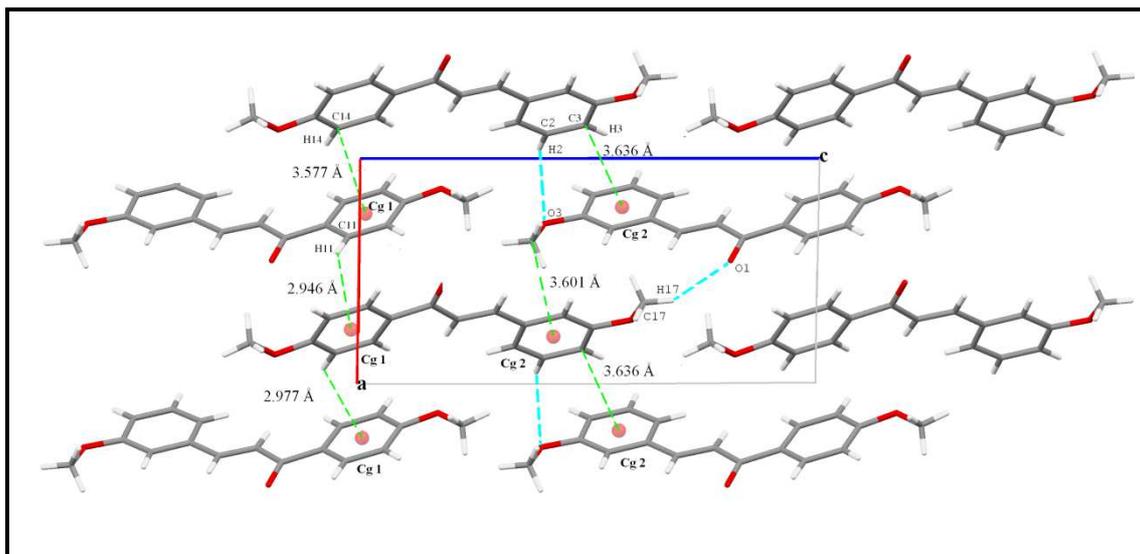


Figura 27: Cella unitária e interações não-clássicas (C14-H14...Cg1, C11-H11...Cg1, C3-H3...Cg2, C2-H2...O3 e C17-H17...O1) para o composto (2a)

Na Figura 27, os contatos C-H...O encontram-se em linhas tracejadas azuis enquanto os contatos C-H... π estão em verdes, bem como suas geometrias.

4.3 (E)-3-(3,5-dimetóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona

No presente trabalho, duas chalconas metoxiladas foram determinadas cujas estruturas não se encontram depositadas no CSD, sendo inéditas em estudos cristalográficos. Tendo como referência a similaridade estrutural observada nas análises CSD, (E)-3-(3,5-dimetóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona foi cristalizada por procedimentos semelhantes aos reportados para outras chalconas metoxiladas. Por motivos laboratoriais, o plano de cristalização envolveu apenas *polaridade* e *temperatura* (CUNHA, 2008) como variáveis. No entanto é importante observar que a cristalização é uma mudança espontânea

de fase que depende de outras variáveis. A obtenção de cristais do composto (3) consistiu em uma triagem envolvendo sistemas de evaporação simples utilizando-se dos solventes: metanol, etanol, acetona, acetato de etila, éter etílico e diclorometano bem como mistura binária entre os mesmos. Ainda, a difusão de vapores utilizando-se das combinações metanol/éter etílico, metanol/éter de petróleo e metanol/hexano, acetato de etila/pentano e etanol/éter etílico. Todos estes sistemas foram realizados em três temperaturas: -2 °C, 10 °C e 25 °C. O sistema semi-aberto de evaporação lenta em acetato de etila a -2 °C promoveu os melhores cristais (Figura 28). Os mesmos possuem forma prismática e coloração amarelada. O cristal obtido atendia aos critérios de faces/forma definida e de polarização de luz.



Figura 28: Monocristal de (E)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1ona

O estudo de difração de raios X da chalcona (3), $C_{18}H_{18}O_4$, resultou em 57.596 reflexões coletadas das quais 3311 reflexões eram únicas e 2860 com $I > 4\sigma(I)$. O resultado da síntese de Fourier requer que a quantidade de reflexões únicas seja suficiente para refinar cada parâmetro atômico da molécula. Uma estimativa rústica pode ser feita considerando dez reflexões por parâmetro refinado. Outro parâmetro usado para medir a qualidade da difração refere-se ao índice R_{int} , que mede a consistência entre intensidades consideradas equivalentes levando-se em consideração a simetria de Laue. O composto (3) apresenta valor de 0,031 e sugere boa adequação entre reflexões equivalentes.

A distribuição probabilística das intensidades coletadas para composto (3) mostra-se como centrossimétrica, com o valor de $\langle |E(h)|^2 - 1 \rangle = 0,987$. O grupo espacial atribuído refere-se a um sistema hexagonal centrossimétrico $R\bar{3}$. Trata-se do grupo 148 da ITC e resulta numa cela unitária composta de dezenove (18) moléculas que estão relacionadas por eixos helicoidais 3_1 e 3_2 paralelos a **c**. Este grupo espacial apresenta planos de deslizamento perpendicular a **b** em $\frac{1}{3}$ e $\frac{2}{3}$ da cela unitária. O grupo centrossimétrico contribui substancialmente para solução da estrutura, visto que a atribuição de fases limita-se aos valores de zero ou π (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; LADD & PALMER, 2003). No modelo inicial da molécula de (3) não se localizam átomos de hidrogênios, pois estes possuem fraco poder de espalhamento e intensa vibração, logo não podem ser localizados. A opção para adição deste é o “*riding model*” em que são colocados conforme o átomo o qual se encontra ligado. Para chalcona (3) os hidrogênios de carbono aromático possuem distância de 0,93 Å e parâmetro isotrópico 20% maior em relação aos átomos que estão ligados. Os hidrogênios do grupo metila foram colocados a uma distância 0,96 Å com parâmetros 50% superior ao átomo de carbono metílico buscando-se informações de ângulo e diedro da densidade eletrônica (Figura 30). Com relação à solução e refinamento, os máximos da densidade eletrônica do composto (3) resultaram em uma unidade assimétrica composta de 22 átomos, no entanto, propôs também outra molécula que possui suas posições não ajustadas.

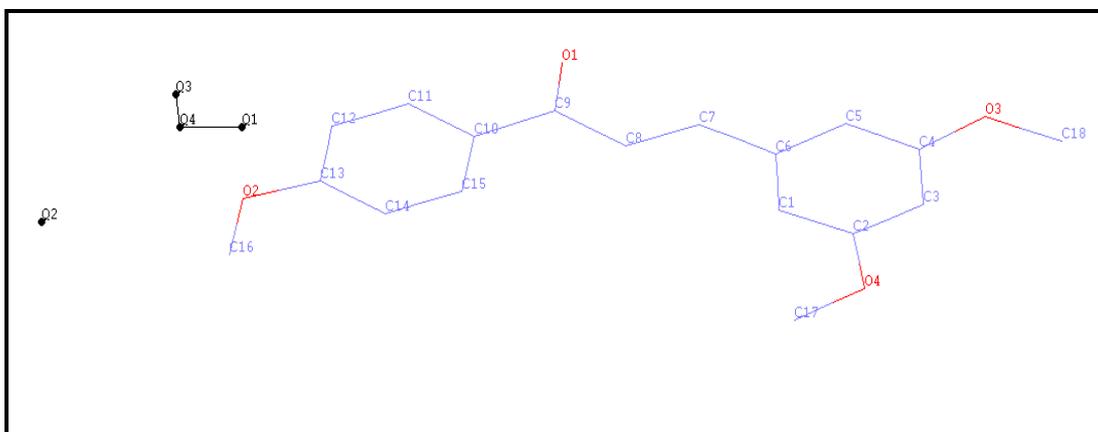


Figura 29: Picos de densidade eletrônica propondo a existência de outra molécula na rede do cristal do composto (3)

A Figura 29 mostra os picos Q_1 , Q_2 , Q_3 e Q_4 qualificando a construção de uma molécula de solvente que co-cristaliza com a chalcona (3). À medida que se atribui estes como átomos, novos picos são gerados propondo uma desordem. A identificação desta molécula de solvente foi possível pela análise de *squeeze* de densidade em que se atribui coerência química a uma molécula de acetato de etila (MÜLLER *et al.*, 2006). O refinamento indica que há cavidades na estrutura cristalina, ao longo da direção **c**, preenchidas por moléculas de acetato de etila desordenadas com fator de ocupação de 0.276 (3). A Figura 33 ilustra estas cavidades moleculares.

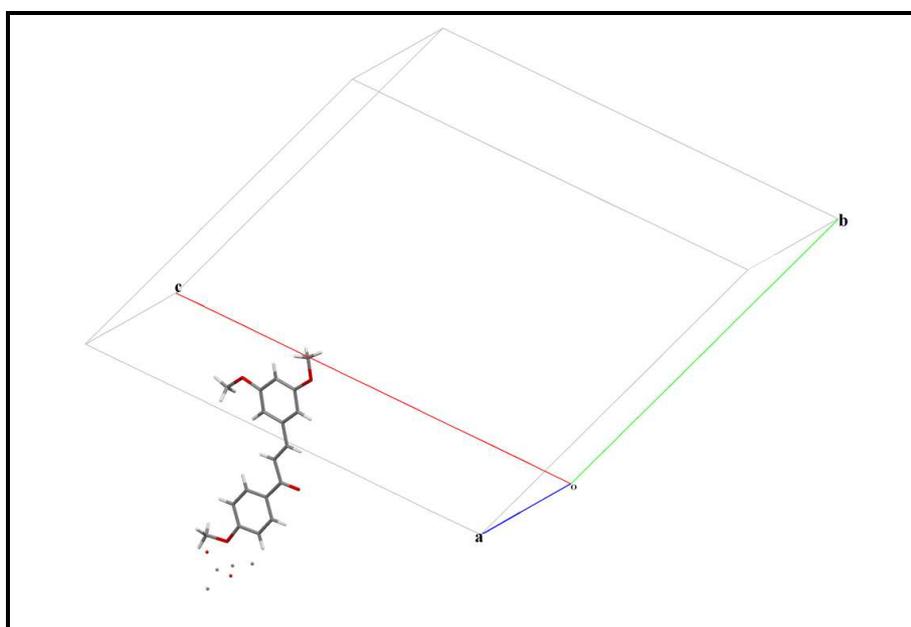


Figura 30: Cella unitária para metóx-chalcona (3)

Ao finalizar a atribuição dos átomos, a transformação anisotrópica dos mesmos é necessária uma vez que diferentes átomos vibram de forma diferente. Este procedimento reflete nos fatores residuais tal que o refinamento é realizado até que todas as alterações nos parâmetros se tornassem menores que seus respectivos desvios padrão. O fator de discordância final foi $R=0,044$, para um total de 220 parâmetros refinados. A Tabela 6 traz demais informações sobre refinamento e difração da chalcona (3).

Tabela 6: Dados cristalográficos para o composto (3)

| | |
|-------------------------------------|--|
| Massa Molecular | 296,7 u.a |
| Fórmula Molecular | C ₁₈ H ₁₈ O ₄ , C ₄ O ₂ |
| Temperatura | 273 K |
| Comprimento de onda | 0,71073 Å |
| Sistema cristalino, Grupo Espacial | Trigonal, R $\bar{3}$ |
| Parâmetros de cela | $a = 29,3723(7)$ Å $b = 29,3723(7)$ Å $c = 9,7506(3)$ Å |
| Volume | 7285,14 Å ³ |
| Z, densidade calculada | 19, 1,28 mg.m ⁻³ |
| θ_{\max} | 26.4° |
| Índice limites | $h = -36 \rightarrow 36$ $k = -36 \rightarrow 36$ $l = -12 \rightarrow 12$ |
| Coefficiente de Absorção | 0,091 mm ⁻¹ |
| F(000) | 2977,7 |
| Reflexões coletadas | 57596 |
| Reflexões independentes | 2860 |
| R_{int} | 0,031 |
| Reflexões com $I > 2\sigma(I)$ | 3311 |
| Goodness sobre F^2 , $wR(F^2)$ | 1,076 |
| Índice R Final [$I > 2\sigma(I)$] | 0,044 |
| R índices (all data) | 0,051 |

A estrutura da chalcona metoxilada (3) não apresenta inconsistência química, todas as distâncias e ângulos estão dentro dos valores normais. No entanto a presença da desordem do solvente torna explícita a existência de alerta tipo A para as posições dos mesmos. Além disso, torna o fator de densidade residual mais alto que o normal. Para a melhor compreensão desta desordem pode-se recorrer à vertente teórica da análise estrutural. A Figura 31 traz a representação ORTEP-3 do composto (3). Pode-se perceber significativa diferença entre os elipsóides da chalcona (3) e o solvente desordenado.

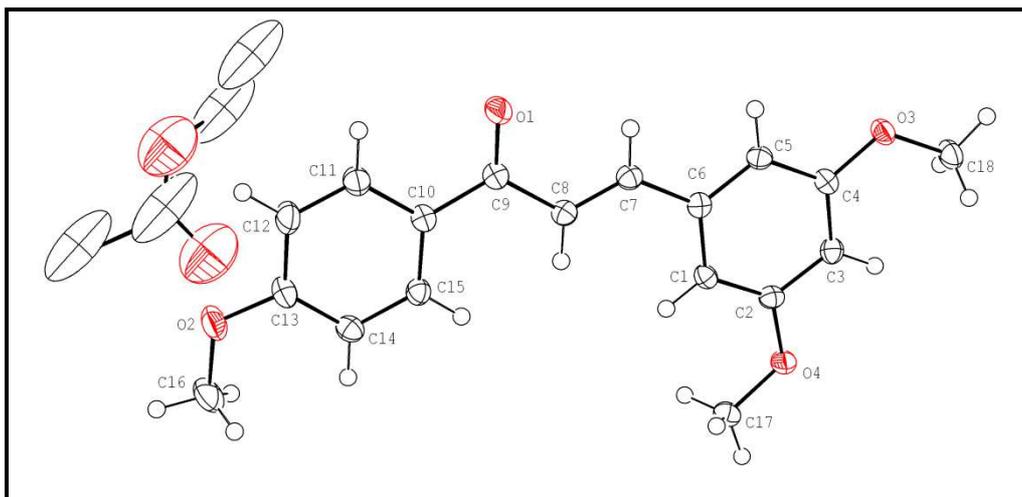


Figura 31: Representação ORTEP 30% de probabilidade para chalcona metoxilada (3)

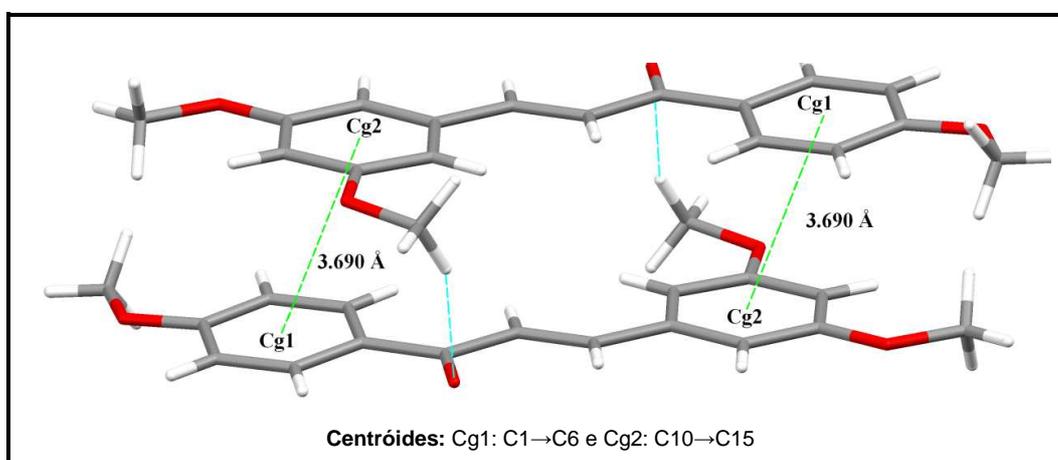
Com relação a sua configuração e composição, o composto (3) possui orientação *cis* para a olefínica com relação à carboxila. Os valores para as distâncias C=C e C=O são 1,323 (2) e 1,228(2), respectivamente. Estes valores são menores do que os encontrados nos demais compostos desta dissertação e enfatiza a relação entre substituintes metoxilas e a configuração molecular. O composto (3) sofre desativação eletrônica sob as *meta*-orientações em **B** e a *para*- substituição em **A**. A análise da conformação mostra que a estrutura é completamente plana. Os planos médios através dos anéis aromáticos estão levemente desviados um do outro em 4,12(8)° similarmente a (2a). Além disso, as metoxilas ligadas a C2, C4 e C13 são co-planares aos anéis a que se ligam, ou seja, C17—O4—C2—C1, C18—O3—C4—C3 e C16—O2—C13—C12 igual a -5,3(2)°, 2,1(2)° e 175,3(2)°, respectivamente. Todo este comportamento encontra-se associado ao conjunto de interações que a estrutura expressa. Conforme visto, o empacotamento é guiado por interações do tipo C-H...O. Em adição, em função da disposição planar da molécula surgem contatos $\pi\cdots\pi$ entre fragmentos aromáticas de moléculas adjacentes. Na Tabela 7 estão listadas as principais interações não-clássicas encontradas na rede do composto (3):

Tabela 7: Interações intermoleculares da chalcona metoxilada (3) (Å, °)

| | D...A | H...A | D—H...A |
|--------------------------------|----------|----------|-----------|
| C5A—H5A...O3 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | 3,611(1) | 2,752(1) | 153,94(1) |
| C7-H7A...O3 ⁽ⁱⁱ⁾ | 3,719(1) | 2,866(1) | 153,09(1) |
| C8-H8...O4 ^(iv) | 3,813(1) | 2,936(1) | 157,65(1) |
| C15—H15...O4 ^(iv) | 3,407(1) | 2,608(1) | 144,41(1) |
| C17—H17A...O1 ⁽ⁱ⁾ | 3,522(1) | 2,635(1) | 154,09(1) |
| C17—H17A...O1 ⁽ⁱ⁾ | 3,522(1) | 2,635(1) | 154,09(1) |
| C17-H17B...O3 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | 3,379(1) | 2,580(1) | 140,87(1) |
| C18-H18B...O1 ⁽ⁱⁱ⁾ | 3,473(1) | 2,524(1) | 169,81(1) |

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

O empacotamento deste composto pode ser compreendido por três maneiras: A primeira envolve o contato C17-H17A...O4 e C18-H18B...O1 [código de simetria: -x+1,-y,-z+1] gerando duas formas diferentes para um dímero não-clássico. A conformação planar guia empilhamento π - π entre o anel aromático **A** e **B** (Figura 32). O segundo, C15-H15...O4 e C17-H17B...O3 reproduzem o dímero em intervalos de uma molécula gerando uma rede 2D sob plano *ab*. Na Figura 32 é possível ver claramente este comportamento. Finalmente, as interações C5-H5...O3, C7-H7...O3 e C8-H8...O4 levam a formação de uma rede tridimensional em -x+1,-y,-z+1-y+2/3,+x-y-2/3,+z+1/3.

**Figura 32:** Dímero Não-clássico resultando de C17-H17A...O1 e empilhamento π - π .

Na Figura 32 está representado o dímero não clássico de interação π ... π . Enfatiza-se a vista superior da interação π - π e observam-se duas interações com igual magnitude envolvendo os centróide Cg1 do anel A e Cg2 do anel B da molécula vizinha. A distância entre elas é de 3,690(1) Å e um deslocamento angular de 22,04(1)°. Este interação é dita fraca e sua existência na estrutura cristalina de (3) deve-se a planaridade molecular que possibilita tal

acomodação. O empacotamento para compostos (3) visto ao longo de **c** encontra-se ilustrado na Figura 33.

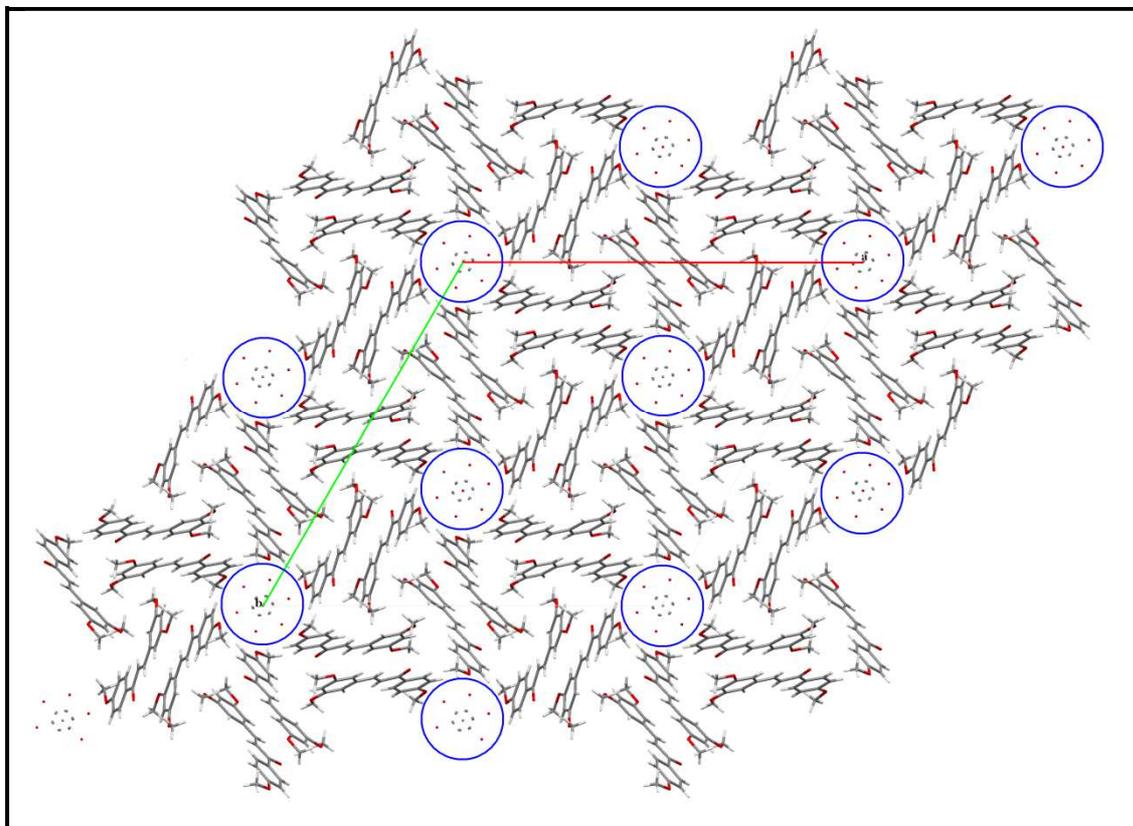


Figura 33: Empacotamento cristalino ilustrando ligações não-clássicas C-H...O ao longo da direção de **c**.

A Figura 33 evidencia a existência de canais de solvente com diâmetro médio de aproximadamente 6,0 Å. Nota-se ainda a influência da conformação plana e do arranjo π - π dimérico da chalcona (3) para a existência destes. Nos espaços vazios, o solvente se acomodou em diferentes orientações contribuindo para o padrão de difração coletado.

4.4 (E)-3-(4-etilfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona

Até o momento descreveu-se apenas chalconas metoxiladas que apresentavam substituinte de igual composição. Nesta sessão será apresentada a análise de uma chalcona cujo *para*-substituinte do anel B é um grupo apolar: (E)-3-(4-etilfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona. O monocristal do composto foi obtido de forma similar ao composto (3), no entanto, a

temperatura ambiente. O procedimento inclui solubilizar a amostra em metanol e em um período de 5-10 dias cristais prismáticos e adequados a coleta foram obtidos. A Figura 34 ilustra o hábito dos mesmos.

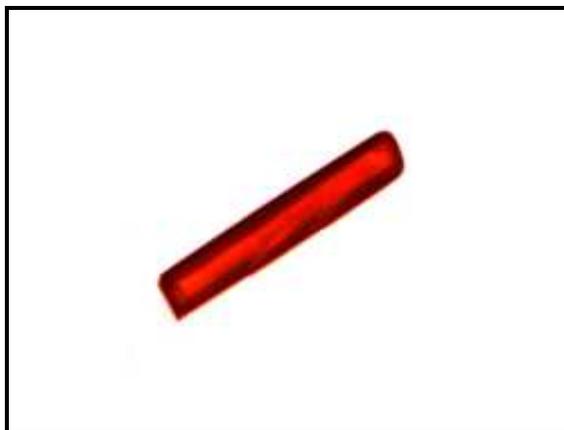


Figura 34: Monocristal do composto (E)-3-(4etilfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-one

Após a coleta de dados e posterior refinamento, obteve-se os dados estruturais. Inicialmente a estrutura foi resolvida no grupo $P2_1/a$. O mesmo é um grupo não convencional e exige a conversão do eixo de **a** para **c**. Esta operação é realizada pela matriz: $\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c \\ -b \\ a \end{pmatrix}$. A operação consiste em apenas uma mudança de notação em que há permuta dos eixos **a** e **c** e adota-se o sentido negativo de **b** para criação da cela $P2_1/c$. O grupo centrossimétrico em que a estrutura se encontra é um dos mais comuns em estruturas orgânicas (STOUT *et al.*, 1989). O mesmo permite acomodar quatro moléculas por cela relacionadas por um eixo helicoidal ao longo de $[0, 1, 0]$ posicionado em $0, y, \frac{1}{4}$ com o componente em $[0, \frac{1}{2}, 0]$ e o *glide plane* perpendicular a $[0,1,0]$ com componente em $[0, 0, \frac{1}{2}]$ (HAHN, 2005). Os principais dados cristalográficos para o composto (4) estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Dados cristalográficos para o composto (4)

| | |
|-------------------------------|--|
| Massa Molecular | 266,3 u.a |
| Fórmula Molecular | C ₁₈ H ₁₈ O ₂ |
| Temperatura | 273 K |
| Comprimento de onda | 0,71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo Espacial | P2 ₁ /c |
| Parâmetros de cela | a= 19,5245 Å |
| | b = 5,84420 Å |
| | c= 13,0903 Å |
| | β= 92,2050 |
| Volume | 1492,56 Å ³ |
| Z, densidade calculada | 4, 1,19mg.m ⁻³ |
| θmax | 26,7° |
| Índice limites | h = -24 → 24 |
| | k = -6 → 7 |
| | l = -16 → 16 |
| Coeficiente de Absorção | 0,076 mm ⁻¹ |
| F(000) | 567,9 |
| Reflexões coletadas | 24661 |
| Reflexões independentes | 3032 |
| R _{int} | 0,113 |
| Reflexões com I > 2σ(I) | 2121 |
| Goodness sobre F ² | 1,034 |
| Índice R Final [I>2σ(I)] | 0,0613 |
| R índices (all data) | 0,085 |

O composto (4) apresenta ângulos de torção C6-C7-C8-C9 e C7-C8-C9-C10 igual a -179,5(2)^o e -167,0(1)^o, respectivamente. Curiosamente, a distância C=O apresenta o mesmo tamanho que apresentado na molécula (3) e possui diferença para o valor de C=C [1,323(2) Å]. Isso mostra que a influência sobre o tamanho da ligação da carboxila é dada pela metoxila ligada ao anel A. Ao contrário de (3) o grupo etil não exerce efeitos sobre o anel aromático a qual está ligado. A unidade assimétrica em representação ORTEP-3 encontra-se ilustrada na Figura 35. Com exceção dos hidrogênios, todos os átomos foram nomeados.

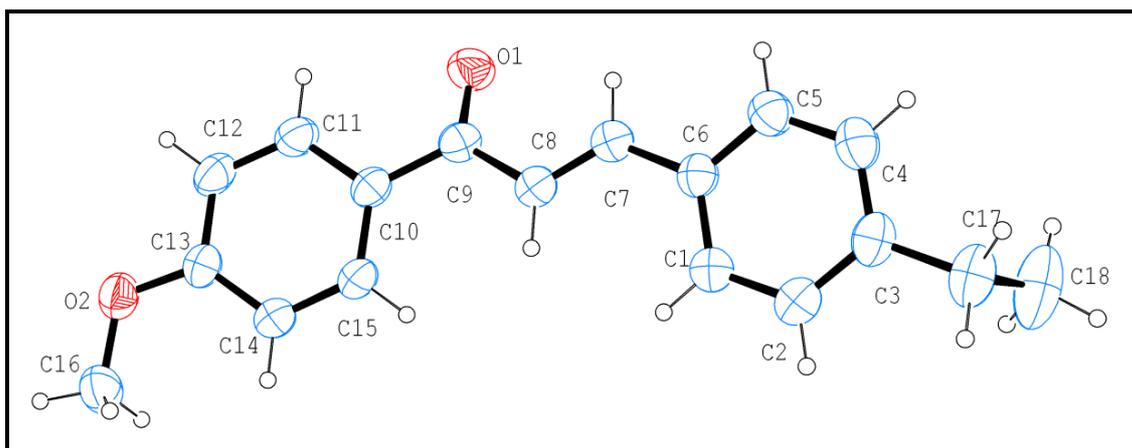


Figura 35: Visualização ORTEP-3 com elipsóides a 30% de probabilidade para o composto (4)

Com relação à conformação, a estrutura não é plana. Os anéis aromáticos estão deslocados em $15,14^\circ$ um do outro. Além disso, $C2-C3-C17-C18$ e $C3-C17-C18$ são $97,0(3)^\circ$ e $112,60(2)^\circ$, respectivamente. Isso mostra que o grupo apolar, etil, não é co-planar ao anel A. Este estado é resultado da ausência de efeitos de deslocalização eletrônica sobre o anel B e a consequente falta de interações significativas neste fragmento molecular. A sobreposição das estruturas (3) e (4) (Figura 36) mostra que a principal discrepância observada está sobre $C7-C8-C9-C10$.

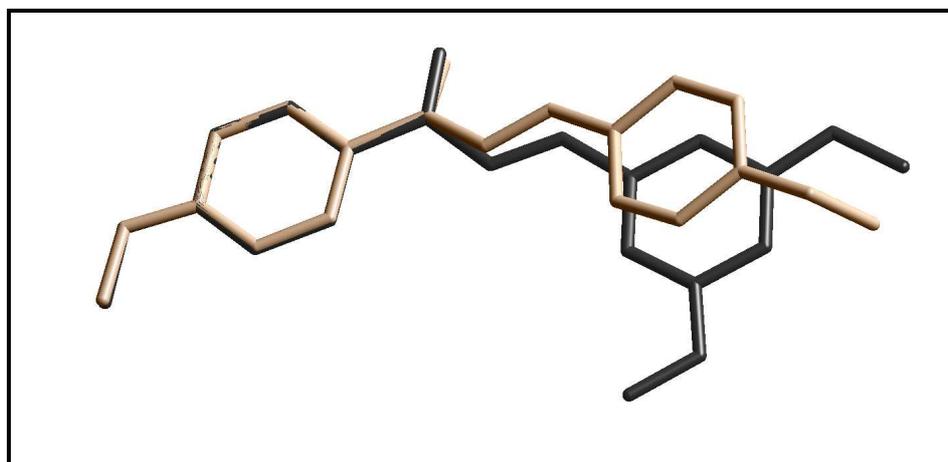


Figura 36: Superposição das chalconas (3) (preto) e (4) (marron). Os hidrogênios foram retirados para clarear a visualização.

Em ambas as moléculas, o grupo metoxila $O2-C16$ é co-planar com o anel A [$C16-O2-C13-C12$ de $179,5(1)^\circ$ em (4) e $175,31(2)^\circ$ para (3)]. Conforme visto, este ângulo é mais suscetível a distorção. Este, juntamente com a ligação dupla, governa a conformação molecular através das interações

que executam na rede cristalina. Na Tabela 9 encontram-se listadas as principais interações existentes na estrutura cristalina de (4).

Tabela 9: Interações não-clássicas para (4)

| D-H...O | D...A | H...A | D—H...A |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|
| C16-H16B...O1 ⁽ⁱ⁾ | 3,314(1) | 2,589(1) | 132,35(1) |
| C16-H16C...O2 ⁽ⁱⁱ⁾ | 3,429(1) | 2,646(1) | 139,02(1) |
| C8-H8...O1 ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | 3,797(1) | 2,994(1) | 145,56(1) |
| C15-H15...Cg2 | 3,663 | 3,001 | 129,47 |

Código de simetria: (i) $x, -y-1/2, z+1/2$ (ii) $-x, -y, -z+2$ (iii) $x, y+1, z$
Centroide: Cg1: C1→C6 e Cg2: C10→C15

A análise das geometrias intermoleculares da chalcona (4) mostra que o cristal é estabilizado utilizando interações C-H... π e C-H...O orientadas principalmente pelo grupo metóx. A interação C16-H16C...O2 forma uma associação dimérica lateral entre moléculas em $-x, -y, -z+2$ enquanto C16-H16B...O1, C8-H8...O1 and C15-H15...Cg2 (Table 9) são responsáveis por criar a rede tridimensional de dímeros. Como já se esperava as partes polares e apolares são regiões distintas na molécula que se associam em faixas polares e apolares no cristal. A Figura 37 mostra a cela unitária do composto (4) com tal comportamento ao longo de **b**. As linhas tracejadas ilustram as interações C16-H16C...O2 e C16-H16B...O1.

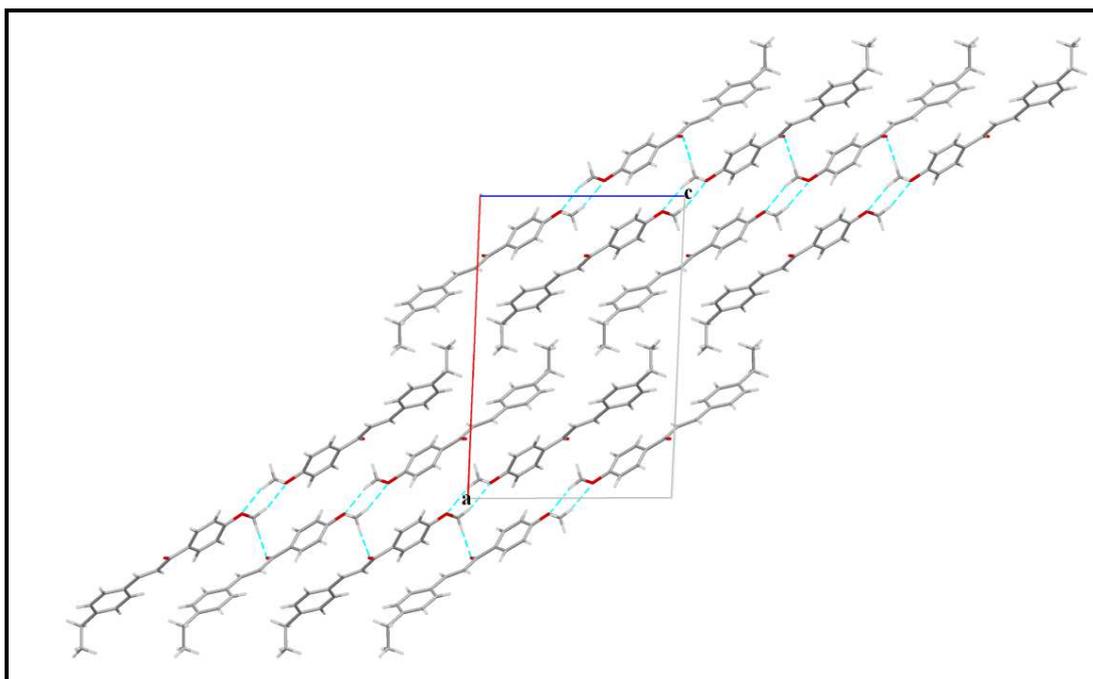


Figura 37: Empacotamento cristalino da estrutura (4) ao longo de b

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Na presente pesquisa, o uso de Métodos Cristalográficos e possibilitaram a verificação da relação conformacional e o arranjo supramolecular de metóxi-chalconas potencialmente ativas. Foram identificados três compostos da classe na pesquisa CSD: (E)-1-(4-metóxfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona; (E)-1,3-bis(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona e (E)-3-(3-metóxfenil)-1-(4-metóxfenil)-prop-2-en-1-ona. O exame destes compostos mostra que à medida que grupos metoxilas são inseridos ao núcleo de chalcona a molécula amplia o conjunto de interações que expressa influenciando na conformação que a molécula adota.

Este trabalho elucidou, ainda, duas novas metóxi-chalconas: (E)-3-(4-Etilfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona e (E)-3-(3,5-Dimetóxfenil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona. Os dados da difração de raios X permitiram a determinação da estrutura molecular e cristalina de cada um dos compostos estudados. Ao final do trabalho cristalográfico os parâmetros moleculares puderam ser relacionados aos contatos intermoleculares enfatizando-se a presença de interações de hidrogênio não clássicas $C-H \cdots O$, $C-H \cdots \pi$ e $\pi-\pi$. A estrutura (3) cristaliza com moléculas de solvente. Foi encontrada uma desordem posicional modelada com fator de ocupação em 0,27(3). No interstício molecular há uma cavidade parcialmente preenchida por moléculas de solventes não refinadas completamente por apresentarem alta desordem ocupacional. A molécula (3) é totalmente plana, o que possibilita intensificar o conjunto de interações por empilhamento $\pi-\pi$. Este contato é importante e contribui substancialmente para conformação e formação de um dímero não-clássico. Em contrapartida a estrutura (4) apresenta interações $C-H \cdots O$ que organizam as moléculas em camadas polares e apolares ao longo de **b**.

Este trabalho foi relevante para o melhor entendimento dos aspectos estruturais no estado sólido de chalconas metoxiladas, bem como suas particularidades tanto estruturais como supramoleculares. Espera-se agora investigar pela vertente teórica a desordem cristalográfica do solvente em (3), além de intensificar os estudos comparativos entres outros compostos da classe a fim de proceder a publicações.

6 BIBLIOGRAFIA

ALLEN, F. H. "The Cambridge Structural Database: a quarter of a million structures and rising". *Acta Cryst.*, 2002, B58, p. 380-388.

BANDGAR, B. P.; PATIL, S. A.; GACCHE, R. N.; KORBAD, B. L.; HOTE, B. S.; KINKAR, S. N.; JALDE, S. S. "Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010 v. 20, p.730–733.

BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. G.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRAGADE, C. K. "Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010 v. 18, p.1364–1370.

BLESSING, R. H.; "An empirical correction for absorption anisotropy". *Acta Cryst.*, 1995, A51, p. 33-38.

BOYLE, Paul D. Growing Crystals That Will Make Your Crystallographer Happy.. Department of Chemistry, North Carolina State University. <http://www.xray.ncsu.edu/GrowXtal.html> . *Acesado em 23 de agosto de 2011*.

BRANDL, M.; WEISS, M. S.; JABS, A.; SÜHNEL, J.; HIGENFELD, R.; "C-H...π in proteins". *J. Mol Biol.*, 2001, 307, p. 357.

CHIARADIA, L. D.; DOS SANTOS, S.; VITOR, C. E.; VIEIRA, A. A.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. "Synthesis and pharmacological activity of chalcones derived from 2, 4, 6-trimethoxyacetophenone in Raw264.7 cells stimulated by LPS: quantitative structure-activity relationship". *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v.16, p.658-667.

CLEGG, W.; "Crystal Structure Analysis: Principle and Practices". New York: IUCr – Oxford University Press, 2^a ed., 2009.

CULLITY, B. D.; "Elements of X-ray Diffraction". USA: Addison-Wesley Publishing Company Inc, 1956.

CUNHA, S.; "Método simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X". *Química Nova*, 2008, n. 4, v. 31, p. 906-909.

CHANDRA DAS, B.; MARIAPPAN, G.; SAHA, S.; BHOWMIK, D., CHIRANJIB. "Anthelmintic and anti-microbial activity of some novel chalcone derivatives". *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, 2(1), p. 113-120.

DOMINGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G. *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 555;

ECHEVERRIA, C.; SANTIBAÑEZ, J. F.; DONOSO-TAUDA, O.; ESCOBAR, C. A.; RAMIREZ-TAGLE, R. "Structural Antitumoral Activity Relationships of Synthetic Chalcones". *Int. J. Mol. Sci.*, 2009, v. 10, p. 221-231.

EDWARDS, M. L.; STEMERICK, D. M.; SUNKARA, P. S. *J. Med. Chem.*, 1990, v.33, 1948–1954.

ELSOHLY, H. N.; JOSHI, A. S.; NIMROD, A. C.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. *Planta Med.* 2001, 67, 87;

FARRUGIA, L. J.; "ORTEP-3 for Windows - A version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI)". *J. Appl. Cryst.*, 1997, v. 30, p. 565.

FARRUGIA, L. J.; "WinGX - suite for small molecule single crystal crystallography". *J. Appl. Cryst.*, 1999, v. 32, p. 837-838.

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

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

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

HARRISON, W. T. A.; YATHIRAJAN, H. S.; SAROJINI, B. K.; NARAYANAD, B.; ANILKUMAR, H. G. "Do C-H...O and C-H... π interactions help to stabilize a non-centrosymmetric structure for racemic 2,3-dibromo-1,3-diphenyl-propan-1-one?". *Acta Cryst.*, 2005, C61, p. o728-o730.

KUMAR, S. K.; HAGER, E.; PETTIT, C.; GURULINGAPPA, H.; DAVIDSON, N. E., KHAN, S. R. "Design, synthesis and evolution of novel boronicchalcone derivatives as antitumor agents". *J. Med Chem*, 2003, v.46, p.2813-2815.

KUMAR, R.; MOHANAKRISHNAN, D.; SHARMA, A.; KAUSHIK, N. K.; KALIA, K.; SINHA, A. K.; SAHAL, D. "Reinvestigation of structure-activity relationship of methoxylated chalcones as antimalarials: Synthesis and evaluation of 2,4,5-trimethoxy substituted patterns as lead candidates derived from abundantly available natural β -asarone". *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, v.45, p.5292-5301

LADD, Mark e PALMER, Rex. "Structure Determination by X-Ray Crystallography". Kluwer Academic, New York, 2ª ed., 2003

LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D.; MCGOWN, A. T. ; DUCK, S.; GUL, L. A.; HADFIELD, J. A.; KHAN, N.; *J. Comb. Chem.* 2001. 3, 421.

LI, ZHENG DONG; HUANG, LIANGREN; SU GENBO. "Structure of 4'-methoxychalcone". *Acta Cryst.*, 1992, C48, p.751-752

LOPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; ZACCHINO, S. A.; ENRIZ, R. D. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 1999.

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

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J. C.; MASCARENHAS, Y. P.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; *“Análise da difração dos raios X”*. *Revista Processos Químicos*, 2007, v. 1, p.35-45.

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

NOWAKOWSKA, Z.; KDZIA, B.; SCHROEDER, G. “Functionalized chalcones with basic functionalities have antibacterial activity against drug sensitive *Staphylococcus aureus*”. *Eur J Med Chem.*, 2009, v.43, p.707-713.

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

PADHYE, S.; AHMAD, A.; OSWAL, N.; SARKAR, FH; “Emerging role of Garcinol, the antioxidant chalcone from *Garcinia indica* Choisy and its synthetic analogs”. *J. Hematology & Oncology*, 2009, 2:38

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

PATIL, C. B.; MAHAJAN, S. K.; KATTI, S. A. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2009 .v3 p. 11-22.

RABINOVICH, D. “Topochemistry. Part XXX. Crystal and molecular structures of chalcone”. *J. Chem.Soc.B*, 1970, p.11-16.

REZK, B. M.; HAENEN, G. R. M. M.; VAN DER VIJGH, W. F. F.; BAST, A. “The antioxidant activity of phloretin: the disclosure of a new antioxidant pharmacophore in flavonoids”. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 2002, 295, 9.

RIZVI, S.U.; SIDDIQUI, H. L.; PARVEZ, M.; AHMAD, M.; SIDDIQUI, W. A.; YASINZAI, M. M. “Antimicrobial and antileishmanial studies of novel(2E) -3-(2-chloro-6-methyl/methoxyquinolin-3- yl) -1-(aryl)prop-2-en-1-ones”. *Chem. Pharm. Bull.*, 2010, v.58, p.301–306.

SAWLE, P.; MOULTON, B. E.; JARZYKOWSKA, M.; GREEN, C. J.; FORESTI, R.; FAIRLAMB, I.J. S.; MOTTERLINI, R. “Structure-Activity Relationships of

methoxychalcones as Inducers of Heme Oxygenase-1". *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, v.21, p. 1484–1494.

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

SIVAKUMAR, P. M.; KUMAR, T. M. MUKESH, D. "Antifungal Activity, Mechanism and QSAR Studies on Chalcones" *Chem. Biol. Drug Des.*, 2009, v.74, p.68-79.

SPEK, A. L. "PLATON / PLUTON" *J. Appl. Cryst.*, 2003, v.36, p.7-13.

STEINER, Thomas. "The Hydrogen Bond in the Solid State". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, v.41, p.48-76

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

TANAKA, H.; NAKAMURA, S.; ONDA, K.; TAZAKI, T. HIRANO, T. "Sofalcone, an anti-ulcer chalcone derivative, suppresses inflammatory crosstalk between macrophages and adipocytes and adipocyte differentiation: implication of heme-oxygenase-1 induction". *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, v.381, p.566-570.

TEH, JEANNIE BEE-JAN; PATIL, P. S.; FUN, HOONG-KUN; RAZAK, I. A.; DHARMAPRAKASH, S. M. "3-(3-Methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one". *Acta Cryst.*, 2007, E63, p. o1895

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

WU, MING-HU; YANG, XU-HONG; ZOU, WEI-DONG; LIU, WEN-JU; LI, CHUAN. Refinement of the crystal structure of (*E*)-1,3-diphenyl-2-propen-1-one, C₁₅H₁₂O. *Z. Kristallogr.-New Cryst. Struct.*, 2006, v.221, p.323.

ZHENG, J.; ZHANG, D.; SHENG, P.; WANG, H.; YAO, X. *Yingyong Huaxue (Chin.)*. *Chin.J.Appl.Chem.*, 1992, v.9, p.66-3

APÊNDICE A – REFINAMENTO PELO USO DO MÉTODO DOS MÍNIMOS QUADRADOS

O método dos Mínimos Quadrados (MMQ) é uma otimização analítica destinada ao ajuste de dados pela minimização da soma dos quadrados das diferenças entre o valor estimado e os dados observados. Torna-se, dessa forma, um método valioso na elucidação estrutural, pois é aplicado ao caso de muitas variáveis.

Para isso considera-se uma função linear dependente de n variáveis $x_1, x_2, x_3, x_4, \dots, x_n$. Estas variáveis podem definir um espaço cujos valores de qualquer ponto é determinado pela localização x_1, x_2, \dots, x_n e por um parâmetro independente $p_1, p_2, p_3, \dots, p_n$ que definem a função, tal que:

$$f = p_1x_1 + p_2x_2 + \dots + p_nx_n \quad \text{A.1}$$

O melhor valor para os parâmetros p_1, p_2, \dots, p_n são aqueles que minimizem a soma dos quadrados da diferenças ponderados entre os valores calculados e observados para todos os pontos da função. Dessa forma, a função a ser minimizada é dada por:

$$M = \sum_{r=1}^m w_r (f_{o,r} - f_{c,r})^2 \quad \text{A.2}$$

Na equação A.2 o valor w é o peso atribuído ao valor observado da função M ; $f_{o,r}$ e $f_{c,r}$ são os valores observados e calculados da função f . De modo a se obter o melhor ajuste, é necessário considerar o parâmetro p com variável de M . Com esta definição, se depara com um simples problema de minimização que é tratado derivando a equação A.2 com relação a cada um dos parâmetros p 's:

$$\frac{\partial M}{\partial p_j} = \sum_{r=1}^m w_r (f_{o,r} - f_{c,r}) \frac{\partial f_{c,r}}{\partial p_j} = 0 \quad j = 1, 2, 3, \dots, n \quad \text{A.3}$$

Observa-se que na prática tem-se m equações observadas. Uma vez que os parâmetros p são os usados nos ajustes, os valores de x são fixos e diferentes

para cada uma das m observações. Obtendo as derivadas $\frac{\partial f_{c,r}}{\partial p_j}$ e substituindo-as em A.3 a equação assume a forma:

$$\begin{aligned} \sum_{r=1}^m w_r (f_{o,r} - x_{r1}p_1 - x_{r2}p_2 - \cdots - x_{rm}p_m)x_{r1} &= 0 \\ \sum_{r=1}^m w_r (f_{o,r} - x_{r1}p_1 - x_{r2}p_2 - \cdots - x_{rm}p_m)x_{r1} &= 0 \\ &\dots \\ \sum_{r=1}^m w_r (f_{o,r} - x_{r1}p_1 - x_{r2}p_2 - \cdots - x_{rm}p_m)x_{rm} &= 0 \end{aligned} \quad \text{A.4}$$

Ao rearranjar a equação A.4 em somatórios, obtém-se um conjunto de equações na qual as soluções dão diretamente o melhor valor para os parâmetros p_j .

$$\sum_{r=1}^m w_r x_{rm}x_{r1}p_1 + \cdots + \sum_{r=1}^m w_r x_{rm}^2 p_n = \sum_{r=1}^m w_r f_{o,r}x_{rm} \quad \text{A.5}$$

Se a forma funcional da equação A.1 não é linear em p 's a equação A.5 não é linear e o problema torna-se intratável. Para resolver este caso utiliza-se a Série de Taylor como aproximação. Este é o caso típico usado para o fátore de estrutura no refinamento de estruturas cristalinas.

Na difração de raios X a forma do fator de estrutura assume um somatório ilimitado em e e assim, deve ser aproximado por uma Série de Taylor truncada. A função a ser minimizada no caso da difração de raios X é dada por:

$$M = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o| - |F_c|)^2 \quad \text{A.6}$$

Este somatório é realizado sobre todas as reflexões coletadas. A minimização desta objetiva encontra o melhor ajuste entre o modelo que se propõe ($|F_c|$) e o que se realmente observa na difração ($|F_o|$). Logo a derivada de A.6 igualada a zero mostrará o mínimo e conseqüentemente o melhor modelo molecular. Observe que $|F_c|$ é uma função que depende de outras variáveis que se utiliza no ajuste. Logo:

$$\sum_{hkl} w_{hkl} (|F_o| - |kF_c(p_1, p_2, \dots, p_n)|) \frac{\partial F_c(p_1, p_2, \dots, p_n)}{\partial p_j} = 0 \quad \text{A.7}$$

$$j = 1, 2, \dots, n$$

Expressando a função $F_c(p_1, p_2, \dots, p_n)$ em série de Taylor:

$$|kF_c(p_1, p_2, \dots, p_n)| = |kF_c(a_1, a_2, \dots, a_n)| + \frac{\partial |kF_c|}{\partial p_1} \Delta p_1 + \dots \quad \text{A.8}$$

$$+ \frac{\partial |kF_c|}{\partial p_n} \Delta p_n$$

O fator p_n pode ser uma escala, um parâmetro posicional ou térmico. Esta série substituída em A.7 resulta em:

$$\sum_{hkl} w_{hkl} \left(|F_o| - |kF_c(a_1, a_2, \dots, a_n)| - \frac{\partial |kF_c|}{\partial p_1} \Delta p_1 + \dots \right. \quad \text{A.9}$$

$$\left. + \frac{\partial |kF_c|}{\partial p_n} \Delta p_n \right) \frac{\partial F_c}{\partial p_j} = 0$$

Reajustando a equação A.9, obtém-se a maneira genérica da minimização:

$$\sum_{hkl} w_{hkl} \left(\Delta F - \frac{\partial |kF_c|}{\partial p_1} \Delta p_1 + \dots + \frac{\partial |kF_c|}{\partial p_n} \Delta p_n \right) \frac{\partial F_c}{\partial p_j} = 0 \quad \text{A.10}$$

Onde ΔF desempenha o papel de uma quantidade observada de f_o .

2009-2010

- ✚ SILVA, V. H. C.; Carvalho Jr., P.S. ; DE OLIVEIRA, H.C.B. ; CAMARGO, A.J. . “Aproximações da Mecânica Quântica no Estudo de Propriedades Moleculares”. *Revista processos químicos*, v. 6, p. 9-16, 2009.

Artigo Convidado

Aproximações da Mecânica Quântica no Estudo de Propriedades Moleculares

Valter H. C. Silva, Paulo S. C. Júnior, Heibbe C. B. Oliveira &
Ademir J. Camargo

O estudo de propriedades moleculares vem se tornando uma forte ferramenta na análise de diversos tipos de processos químicos e físicos, como: desenvolvimento de novos materiais, sistemas catalíticos, sistemas moleculares excitados, entre vários outros. Para a análise dessas propriedades, do ponto de vista teórico, o caminho mais promissor tem sido via equações da Mecânica Quântica. Entretanto, a resolução analítica para sistemas moleculares polietrônicos é inviável surgindo a necessidade de aproximações que supra este problema. Atualmente, os métodos mais promissores na descrição de sistemas moleculares, são Hartree – Fock e Teoria do Funcional de Densidade. Estes métodos serão descritos em detalhes neste artigo dentro da necessidade de descrever propriedades moleculares. Será abordado também, um método de correção para o cálculo da energia de ligação devido ao erro da superposição de bases atômicas (BSSE), conhecido como método de *Counterpoise*.

Palavras-chave: *Hartree-Fock, DFT, BSSE, propriedades moleculares.*

The study of molecular properties has become a powerful tool in the analysis of several types of chemical and physical processes, such as: development of new materials, catalysts systems, excited molecular systems, among many others. To analyze these properties, the theoretical point of view, the most promising avenue has been via the Quantum Mechanics equations. However, the analytical resolution for many electrons molecular systems is not feasible resulting in the need for approaches that above this problem. Currently, the most promising methods in the description of molecular systems are Hartree - Fock and Density Functional Theory. These methods will be described in detail in this paper with main goal of describe the molecular properties. Will be addressed, a correction method for binding energy calculation due to the basis set superposition error (BSSE), known as Counterpoise method.

Keywords: *Hartree-Fock, DFT, BSSE, molecular properties.*

- ✚ CARVALHO-JR, P. S.; NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; SILVA, V. H. C.; ELLENA, J. A.; ROCHA, W. C.; VIEIRA, P. C. "X-Ray Diffraction and Theoretical Investigation of the Gedunin Crystal Structure". *Journal of Molecular Structure* 1008, p. 83–87, 2012.

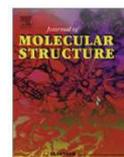
Journal of Molecular Structure 1008 (2012) 83–87



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstruc



X-ray diffraction and theoretical investigation of the Gedunin crystal structure

Paulo S. Carvalho Jr.^a, Hamilton B. Napolitano^a, Ademir J. Camargo^a, Valter H.C. Silva^{a,b,*}, Javier A. Ellena^c, Waldireny C. Rocha^d, Paulo C. Vieira^d

^a Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, CP 459, 75001-970 Anápolis, GO, Brazil

^b Instituto de Química, Universidade de Brasília, 70919-970 Brasília, DF, Brazil

^c Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, 13560-970 São Carlos, SP, Brazil

^d Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CP 676, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 August 2011

Received in revised form 18 November 2011

Accepted 18 November 2011

Available online 26 November 2011

Keywords:

Gedunin
Transition state
Molecular interactions
B3LYP
X-ray diffraction

ABSTRACT

The Gedunin compound ($C_{28}H_{34}O_6$) is a natural product extracted from *Trichilia pallida* that has shown a wide activity. The crystallographic structure shows two conformers in the asymmetric unit, which differ in a rotation of the furan group. To understand this molecular arrangement, the density functional calculations, Molecular Electrostatic Potential (MEP) and thermodynamic function calculation have been performed at the B3LYP/6-311++g(d,p) level. Both conformers were optimized and the agreement with the experimental structure was very good, making possible further theoretical analysis of the structure. The inter-conversion between two conformers depends on the energy barrier. This process is studied in the vacuum and shows two transition states with a low energetic barrier for a potential energy curve scanning rigid around furan group: 4.37 kcal/mol and 16.52 kcal/mol. As the first transition state has a notably lower energetic barrier, the preferred inter-conversion pathway between the conformers involves the first rather than the second transition state. Understanding this transition state in detail led us to perform its optimization, showing an energetic barrier around 3.66 kcal/mol. The negative free energy and low enthalpy confirm that the process is spontaneous and exothermic. The results show that this requirement makes the existence of the two conformers in the asymmetric unit possible. The structure of molecules in the asymmetric unit is better understood when the MEP is used on the interaction between molecules. For Gedunin, both molecules have shown MEP with well-defined regions, and this behavior contributes to the observed link between molecules and for the negative regions complementing positive regions of another molecule.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Gedunin is an important bioactive limonoid-type triterpene isolated from *Cedrela sinensis*, *Xylocarpus granatum*, *Meliaceae* and tropical Rutales [1–5]. The main core of the compound is four trans-fused six-membered rings with a furan annelated to the fourth ring [6,7]. Gedunin, like a variety of other limonoids, has shown a wide range of interesting biological and pharmacological properties. Also, it is reported to display moderate antifeedant, insecticide, anti-parasite, anticancer, antibacterial, antileishmanial and antimalarial activities [3–5,8–10]. Despite these characteristics, the solid state structural arrangement of this compound is a significant requirement to fully understand its applications [11].

Gedunin $C_{28}H_{34}O_6$ (Fig. 1) is a limonoid isolated from *Trichilia pallida*, which crystallizes in the orthorhombic space group

$P2_12_12_1$, with two independent molecules in the asymmetric unit. The case is correlated with the structural and electronic parameters [11]. In this paper, we have showed the crystal structure of Gedunin and investigated the reason for the formation of an asymmetric unit with two independent conformers. Aiming to do this, we performed a detailed computational study of the asymmetric unit, describing the geometrical, electrostatic potential and the thermodynamic parameters. This paper is organized as follows: in Section 2, the computational details performed in the study are presented; analysis and discussions of results are presented in Section 3; and in Section 4, our final conclusions.

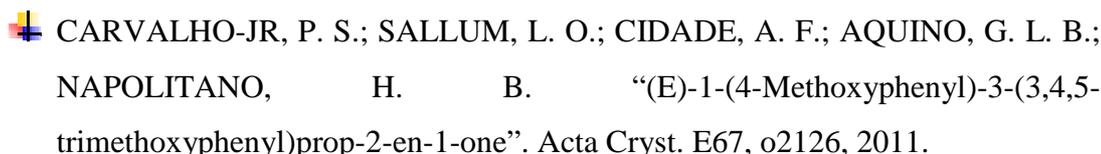
2. Experimental procedures

2.1. Isolation and crystallization of Gedunin

Seeds of *T. pallida* were separated from the fruits and initially subjected to extraction by maceration with hexane (EHTP), then dichloromethane (EDTP) and, finally, with methanol (EMTP). After

* Corresponding author at: Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, CP 459, 75001-970 Anápolis, GO, Brazil. Tel.: +55 62 33281162; fax: +55 62 33281155.

E-mail address: fatiolog@ueg.br (V.H.C. Silva).

 CARVALHO-JR, P. S.; SALLUM, L. O.; CIDADE, A. F.; AQUINO, G. L. B.; NAPOLITANO, H. B. “(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one”. *Acta Cryst.* E67, o2126, 2011.

organic compounds

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

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

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

Department of Chemistry, State University of Goias, Anapolis, Brazil
Correspondence e-mail: paulo.junior@ueg.br

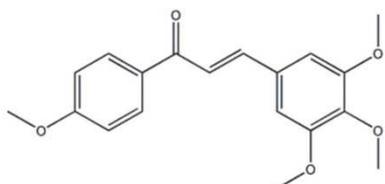
Received 2 June 2011; accepted 18 July 2011

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

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

Related literature

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



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$
 $M_r = 328.35$
Monoclinic, $P2_1/c$
 $a = 7.5770$ (1) Å
 $b = 16.2530$ (3) Å
 $c = 14.0850$ (3) Å
 $\beta = 107.528$ (1) $^\circ$

$V = 1654.02$ (5) Å³
 $Z = 4$
Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.10$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 $0.2 \times 0.1 \times 0.1$ mm

Data collection

Nonius KappaCCD diffractometer
27371 measured reflections
3733 independent reflections
2907 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.130$

Refinement

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

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, $^\circ$).

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ | $H\cdots A$ | $D\cdots A$ | $D-H\cdots A$ |
|---|-------|-------------|-------------|---------------|
| $\text{C9}-\text{H9}\cdots\text{O2}$ | 0.93 | 2.51 | 3.415 (2) | 165 |
| $\text{C16}-\text{H16A}\cdots\text{O2}$ | 0.96 | 2.55 | 3.484 (2) | 165 |
| $\text{C18}-\text{H18C}\cdots\text{O1}^i$ | 0.96 | 2.53 | 3.332 (2) | 142 |

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

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

The authors thank the Brazilian Federal Agency CAPES.

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

References

- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Gawande, N. M. & Khobragade, C. N. (2009). *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 8168–8173.
- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Totre, J. V. & Khobragade, C. N. (2010). *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 1364–1370.
- Bibila Mayaya Bisseyou, Y., Soro, A. P., Sissouma, D., Giorgi, M. & Ebby, N. (2007). *Acta Cryst.* E63, o4758–o4759.
- Cai, Y., Wang, Z., Li, Z., Zhang, M. & Wu, J. (2011). *Acta Cryst.* E67, o1432.
- Dhar, D. N. (1981). *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, p. 213. New York: Wiley-Interscience.
- Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A. & Capasso, F. (1999). *Life Sci.* **65**, 337–353.
- Dimmock, J. R., Raghavan, S. K., Logan, B. M. & Bigam, G. E. (1999). *Curr. Med. Chem.* **6**, 1125–1149.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Hathaway, B. A. (1987). *J. Chem. Educ.* **64**, 367–368.
- Hooft, R. W. W. (1998). *COLLECT*. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- Ni, L., Meng, Q. M. & Siroski, J. (2004). *Exp. Opin.* **14**, 1669–1691.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography*, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Patil, C. B., Mahajan, S. K. & Katti, S. A. (2009). *J. Pharm. Sci. Res.* **3**, 11–22.
- Sarojini, B. K., Narayana, B., Ashalatha, B. V., Indira, J. & Lobo, K. G. (2006). *J. Cryst. Growth*, **295**, 54–59.
- Sathiya Moorthi, S., Chinnakali, K., Nanjundan, S., Selvam, P., Fun, H.-K. & Yu, X.-L. (2005). *Acta Cryst.* E61, o743–o745.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112–122.
- Vijay Kumar, D., Thippeswamy, G. B., Jayashree, B. S. & Sridhar, M. A. (2011). *Acta Cryst.* E67, o1492.