



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

**ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA DA ETOXI CHALCONA
FLUORADA $C_{17}H_{15}O_2F$**

Cássio Cirilo de Almeida

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

ANÁPOLIS-GO

2013

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

Cássio Cirilo de Almeida

**ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA DA ETOXI CHALCONA
FLUORADA C₁₇H₁₅O₂F**

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.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

ANÁPOLIS-GO

2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, que me proporcionaram uma vida íntegra, onde cresci acreditando que tudo é possível desde que fossemos honestos; e que sonhar e concretizar os sonhos só depende de nossa vontade e determinação. Aos meus filhos, Raul e Marcela, que sempre acreditaram e confiaram em mim, compreendendo os momentos de dificuldades. E, especialmente, à minha amada esposa e parceira que, incondicionalmente, me ajuda na realização de sonhos com dedicação, disposição e carinho.

ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA DA ETOXI-CHALCONA FLUORADA
 $C_{17}H_{15}O_3F$

CÁSSIO CIRRILO DE ALMEIDA

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada por:



Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG)



Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



Prof. Dr. Sauli dos Santos Junior (UFG)

ANÁPOLIS, GO - BRASIL
FEVEREIRO 2013

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Hamilton Barbosa Napolitano, pela amizade, orientação, sua serena paciência, apoio e incentivo durante este tempo de convivência.

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

Ao Instituto Federal Goiano- Campus Urutaí, pela compreensão e oportunidade para a realização deste trabalho.

Aos colegas de mestrado Lóide Sallum, Paulo de Souza, Jeane Silveira, Christina Vargas, José Elias, Andreza Silva Figueredo e demais colegas, pela colaboração e amizade.

À assistente administrativa do mestrado em ciências moleculares, Ediléia Silva, pela prontidão, competência, paciência e amizade durante este tempo.

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

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

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

RESUMO

Chalconas é uma importante classe de flavonóides e apresenta interessantes atividades biológicas, e em particular as chalconas fluoradas por possuir ação anticarcinogênica. A substituição de uma ligação C–H ou C–OH por C–F é frequente em compostos biologicamente ativos, pois estas substituições resultam em alterações nas propriedades físico-químicas da molécula sem, no entanto, produzir maior mudança estérica. Este projeto busca elucidar a molécula $C_{17}H_{15}O_2F$ a partir da mistura de 4-fluor-acetofenona com 4-fluorbenzaldeído e NaOH. Foi utilizada na análise da molécula a cristalografia, como método científico a fim de se conhecer a estrutura molecular e cristalina, através da difração de raios-X, e para entender o problema conformacional utilizou-se a *Density Functional Theory* (DFT). Desta maneira este estudo apresenta uma nova chalcona fluorada com $Z' > 1$ (conformações α e β). A estrutura da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$ é similar com estruturas de chalconas que apresentam atividade biológica anticarcinogênica.

PALAVRAS CHAVE: *Chalconas, estrutura cristalina, difração de raios-X e teoria do funcional da densidade.*

ABSTRACT

Chalcones are an important class of flavonoids and possess interesting biological activities, in particular fluorinated chalcones to possess anticarcinogenic action. The replacement of a C–H bond or C–C–OH of F is common in biologically active compounds as such substitutions result in a change in the physicochemical properties of the molecule without, however, produce more steric changes. This design attempts to elucidate the molecular $C_{17}H_{15}O_2F$ from the mixture of 4-fluoro-acetophenone with 4-fluorbenzaldehyde and NaOH. It was used in the analysis of the molecule crystallography as scientific method in order to know the molecular and crystal structure by X-ray diffraction, and to understand the problem we used the conformation Density Functional Theory (DFT). Thus this study presents a new fluorinated chalcone with $Z' > 1$ (α and β conformations). The structure is similar to chalcone $C_{17}H_{15}O_2F$ chalcones structures that exhibit biological activity anticarcinogenic.

KEYWORDS: *chalcones, crystal structure, X-ray diffraction and density functional theory.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE FIGURAS.....	X
1.0 INTRODUÇÃO	1
2.0 FUNDAMENTOS DO ESTADO SÓLIDO CRISTALINO	3
2.1 O ESTADO CRISTALINO.....	3
2.2 SIMETRIA.....	3
2.2.1 Sistema Cristalino e Redes de Bravais.....	5
2.2.3 Grupos pontuais e espaciais.....	7
2.3 CARACTERÍSTICA DA RADIAÇÃO X	10
2.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X EM CRISTAIS.....	13
2.4.1 Espalhamento de raios-X.....	14
2.4.2 Lei de Bragg.....	18
2.4.3 O Espaço recíproco.....	20
2.4.4 O problema da fase.....	22
2.4.5 Métodos Diretos	23
2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE.....	26
2.5.1 O modelo de Thomas–Fermi.....	27
2.5.2 Teoremas de Hohenberg e Kohn.....	28
2.5.3 O método de Kohn-Shan.....	29
3.0 METODOLOGIA CRISTALOGRAFICA	31
3.1 CRISTALIZAÇÃO	31
3.2 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	33
3.3 REDUÇÃO DE DADOS	33
3.4 DETERMINAÇÃO DO GRUPO ESPACIAL.....	34
3.5 SOLUÇÃO E REFINAMENTO	36
3.6 VALIDAÇÃO	39
4.0 ESTUDO DA CHALCONA C₁₇H₁₅O₂F.....	41
4.1 INTRODUÇÃO	41
4.2.PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	42
4.3. ESTRUTURA CRISTALOGRAFICA DA CHALCONA C ₁₇ H ₁₅ O ₂ F	43
4.3.1 Estruturas similares.....	53
4.4 DADOS COMPLEMENTARES DE ESPECTROSCOPIA DA CHALCONA C ₁₇ H ₁₅ O ₂ F.....	54
4.5 ESTUDOS DAS GEOMETRIAS MOLECULARES E POTENCIAL ENERGÉTICO.....	57
5.0 DISCUSSÃO FINAL	60
6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXO I: PROVA DO 1º TEOREMA DE HOHENBERG E KOHN	68
ANEXO II: PROVA DO 2º TEOREMA DE HOHENBERG E KOHN.....	70
ANEXO III: DADOS SUPLEMENTARES DAS CHALCONAS SIMILARES.....	72
ANEXO IV: ARQUIVO CIF DA CHALCONA C₁₇H₁₅O₂F.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	<i>Charge Coupled Device</i>
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
C-NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance for Carbon</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
GC	<i>Gas Chromatography</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
H-NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance for Hydrogen</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
LDA	<i>Local Density Approximation</i>
MEP	<i>Molecular Electrostatic Potencial</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares
QTEA	Química Teórica e Estrutural de Anápolis
TF	Transformada de Fourier
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	<i>Tetramethylsilane</i>
UEG	Universidade Estadual de Anápolis
UNUCET	Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas
USP	Universidade de São Paulo
ZPVE	<i>Zero Point Vibrational Energy</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos sete sistemas cristalinos com indicação das restrições cristalográficas.	5
Tabela 2: Representação dos 32 grupos pontuais cristalográficos.	9
Tabela 3: Ausências sistemáticas mais comuns	36
Tabela 4: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura	46
Tabela 5: Distância Interatômica dos átomos das conformações α e β da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	47
Tabela 6: Ângulos de ligações para os átomos das conformações α e β chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	48
Tabela 7: Ângulos diedras das conformações α e β da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. .	49
Tabela 8: Interações de hidrogênio não clássicas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural básica das chalconas.	1
Figura 2: Ilustração da cela unitária, indicando os seis (a , b , c , α , β e γ) parâmetros independentes.	4
Figura 3: Ilustração de uma cela unitária cúbica, com a respectiva estrutura cristalina.	4
Figura 4: Representação geométrica das 14 redes de Bravais.	6
Figura 5: Os 11 grupos marcados por * são os grupos centrossimétricos que caracterizam o chamado grupo de Laue.	8
Figura 6: Ilustração da simetria do grupo espacial $P\bar{1}$ (HAHN, 2012).	10
Figura 7: Espectro de radiação eletromagnética.	11
Figura 8: Representação esquemática de um tubo de geração de raios-X.	12
Figura 9: Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente para a difração de raios-X.	14
Figura 10: Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga e diferença de caminho ótico.	15
Figura 11: Dependência do fator de espalhamento atômico f com $\sin\theta/\lambda$. (A) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer. (B) Representação quantitativa de f para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas.	17
Figura 12: Representação geométrica da lei de Bragg.	19
Figura 13: (A) Planos cristalográficos e (B) representação geométrica das condições de Laue com a representação tridimensional.	20
Figura 14: A esfera de Ewald: (A) definição dos parâmetros e o vetor espalhamento h ; (B) a intersecção da reflexão (101) com a superfície da esfera de Ewald, satisfazendo assim as condições de Bragg para a difração.	21
Figura 15: (A) Fotografia do difratômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius do IFSC mostrando as possibilidades de movimento. (B) Cabeça do goniômetro onde é montado o monocristal. (C) Experimento de difração de raios-X.	32
Figura 16: Fórmula estrutural da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	41
Figura 17: Representação do esquema de síntese da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$ via catálise básica.	42
Figura 18: Representação Ortep da unidade assimétrica, com 50% de probabilidade, ilustrando duas moléculas independentes da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	44
Figura 19: Representação Ortep da conformação α da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. .	44
Figura 20: Sobreposição das conformações independentes observadas na unidade assimétrica para a chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. A conformação α está representada em branco, e a conformação β em cinza.	45
Figura 21: Resultado, em forma de histograma, da busca realizada no CSD pelo programa Mogul.	45

Figura 22: Empacotamento cristalino da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	49
Figura 23: Ilustração das interações de hidrogênio não clássicas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. (A) $C8-H8...O1$; (B) $C16-H16B...O1'$; (C) $C2-H2O2$; (D) $C17-H17A...F1$	51
Figura 24: Ilustração das interações de hidrogênio não clássicas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. (A) $C1'-H1'...O1'$; (B) $C8'-H8'...O1'$; (C) $C11'-H11'...O1'$; (D) $C17'-H17E...F1'$	52
Figura 25: Ilustração da interação de hidrogênio não clássica $C2'-H2'...Cg1$.	53
Figura 26: Espectro na região do infravermelho da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	54
Figura 27: Espectro de massas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$	55
Figura 28: Espectro de 1H -NMR (500MHz)	56
Figura 29: Mapa de contorno de <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> (HSQC) (CDI_3 , 500MHz).	56
Figura 30: Varredura em torno de $C6-Ph1$	58
Figura 31: Varredura em torno $C6-Ph1$ na ligação $C-H... \pi$	59

1.0 INTRODUÇÃO

O grande desafio de pesquisadores e das grandes indústrias farmacêuticas vem sendo a busca de medicamentos que possam curar as mais variadas doenças e que possuam o mínimo de efeitos colaterais. Atualmente, a descoberta de novas moléculas bioativas segue um planejamento mais racional, no qual, a interdisciplinaridade permite construir protótipos de fármacos de maneira mais direta, sem que haja a experimentação aleatória (BARREIRO, 2007). Estudos relacionando síntese, identificação e modificação estrutural de novas moléculas de interesse químico e medicinal, avaliam suas propriedades, estabelecendo uma relação entre estrutura química e atividade biológica para obtenção de compostos de potente aplicabilidade terapêutica.

Dentro deste contexto, as chalconas são compostos que se destacam visto sua diversidade estrutural e praticidade sintética (LAWRENCE *et al.*, 2001), sendo definidas como cetonas α e β , insaturadas, em que a carbonila e o fragmento olefínico estão ligados a grupamentos aromáticos, comumente designados como anel A, proveniente da cetona, e anel B, proveniente do aldeído, conforme Figura 1 (DHAR, 1981). Estudos sobre os avanços terapêuticos das chalconas continuam sendo desenvolvidos na busca de moléculas potencialmente ativas (NIELSEN *et al.*, 2005; DOMINGUEZ *et al.*, 2005; CAMPOS-BUZZI *et al.*, 2006; NOWAKOWSKA, 2007).

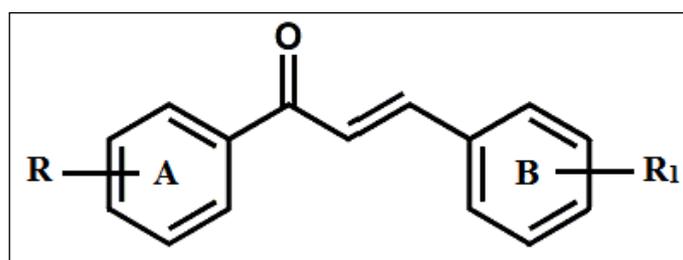


Figura 1: Fórmula estrutural básica das chalconas.

O conhecimento do arranjo dos átomos em uma molécula (estrutura molecular) e da posição relativa de todas as moléculas em um cristal (estrutura cristalina), para substâncias obtidas tanto sinteticamente como isolados de fontes naturais, é extremamente útil para o entendimento das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos para os mais variados ramos da ciência (JENSEN *et al.*, 2003).

Os derivados de chalcona têm atraído a atenção cada vez maior devido a um amplo espectro de aplicações farmacológicas. Chalconas é uma importante classe de flavonóides e apresenta interessantes atividades biológicas, incluindo anticarcinogênica, antioxidante, antiinflamatória, citotóxica, antimicrobiana (LIU *et al.*, 2011), analgésica e antipirética, anti-anginosos, anti-hepatotóxica, antimaláricos e antialérgico (BANDGAR *et al.*, 2010). Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre sistemas biológicos. Conseqüentemente, muitas dessas propriedades atuam de forma benéfica para a saúde humana. Atualmente, já foram identificadas mais de quatro mil substâncias pertencentes ao grupo dos flavonóides (PETERSON & DWYER, 1998). A causa para a existência de uma grande diversidade estrutural dos flavonóides é explicada pelas modificações que tais compostos podem sofrer, como: hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, entre outras (KOES *et al.*, 1994). Devido à sua versatilidade sintética e eficazes atividades biológicas, estes compostos têm provocado grande interesse para possíveis usos terapêuticos (DIMMOCK *et al.*, 1999).

Um novo derivado fluorado foi sintetizado por reação de condensação de Claisen-Schmidt e cristalizado pelo método de evaporação lenta; teve seus dados obtidos pelo difratômetro Kappa *Charge Coupled Device* (CCD), com radiação monocromática $M\alpha$, sendo caracterizado por difração de raios-X de monocristal e cálculo *Density Functional Theory* (DFT), ajudando a compreender a determinação da estrutura cristalina, explorando a configuração e conformação supramolecular (SCHWARZER & WEBER, 2010).

Neste trabalho descreve-se um estudo estrutural combinado (experimental e teórico) sobre a estrutura molecular de (*E*)-3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona, ($C_{17}H_{15}O_2F$), cristalizado no grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$, com duas conformações, α e β , independentes na unidade assimétrica.

2.0 FUNDAMENTOS DO ESTADO SÓLIDO CRISTALINO

2.1 O ESTADO CRISTALINO

O estado físico da matéria é marcado por dois fatores: as forças interatômicas e as vibrações atômicas. Com a sobreposição da primeira, a matéria encontra-se no estado sólido ou estado condensado da matéria. As substâncias sólidas são classificadas em amorfos ou cristalinos dependendo da regularidade com que suas partículas (átomos, íons ou moléculas) se arranjam entre si. Na natureza, quase todos os sólidos se apresentam em forma de cristais, pois este padrão é mais provável por apresentar um estado de energia mais baixo (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). No estado cristalino há uma repetição periódica e ordenada no espaço tridimensional de um conjunto de átomos ao longo de grandes distâncias (GLUSKER *et al.*, 1994; TILLEY, 2006). Nos sólidos amorfos não se manifestam regularidades nas posições de equilíbrio das partículas.

Com uma melhor compreensão da estrutura da matéria, torna-se mais conveniente classificá-la em estados: gasoso, líquido e cristalino (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). A periodicidade da matéria cristalina facilita a determinação de sua estrutura, feita a partir do conhecimento das relações de simetria entre seus átomos, íons ou moléculas.

2.2 SIMETRIA

Um cristal ideal é formado por uma repetição infinita de uma mesma unidade estrutural, que pode ser um único átomo, um conjunto de átomos, ou um grupo de moléculas. Um cristal real exibe uma variedade de imperfeições, como: vacância, cadeia curta, desordem de cadeia longa, e outros (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Devido a esta repetição, o cristal pode ser representado por uma rede com grupo de átomos ligados a cada ponto, formando assim a base que se repete no espaço, denominada estrutura cristalina. Esta rede é formada por três vetores: \vec{a} , \vec{b} , e \vec{c} , de direções independentes; usualmente, estes definem os eixos cristalográficos (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Um paralelepípedo formado por estes vetores é denominado cela unitária, indicado na Figura 2.

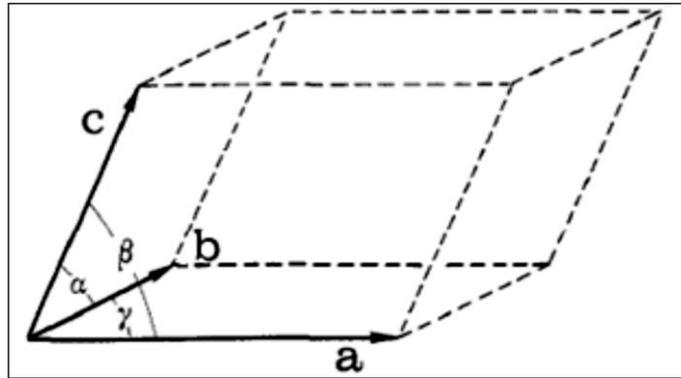


Figura 2: Ilustração da cela unitária, indicando os seis (a , b , c , α , β e γ) parâmetros independentes. (Adaptado de GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Os ângulos entre eles são indicados por α (formado entre os vetores \vec{b} e \vec{c}), β (formado entre os vetores \vec{c} e \vec{a}) e γ (formado entre os vetores \vec{a} e \vec{b}). A cela unitária é de tal maneira que o arranjo atômico é relacionado através de:

$$\vec{r} = u\vec{a} + v\vec{b} + w\vec{c} \quad \text{Eq. (1)}$$

Considerando u , v , e w inteiros, na Eq. (1), obtêm-se um conjunto de pontos \vec{r} que define uma rede, conhecida como rede cristalina. Não se deve confundir os conceitos de cristal e de rede cristalina, onde esta é uma abstração matemática constituída de um conjunto de pontos idênticos gerados pelo deslocamento da cela unitária nas três dimensões, preenchendo todo o espaço pela ação da translação conveniente; enquanto o cristal é formado por um conjunto de átomos. Para se formar a estrutura cristalina é necessária uma base de átomos vinculada a cada ponto da rede, conforme Figura 3.

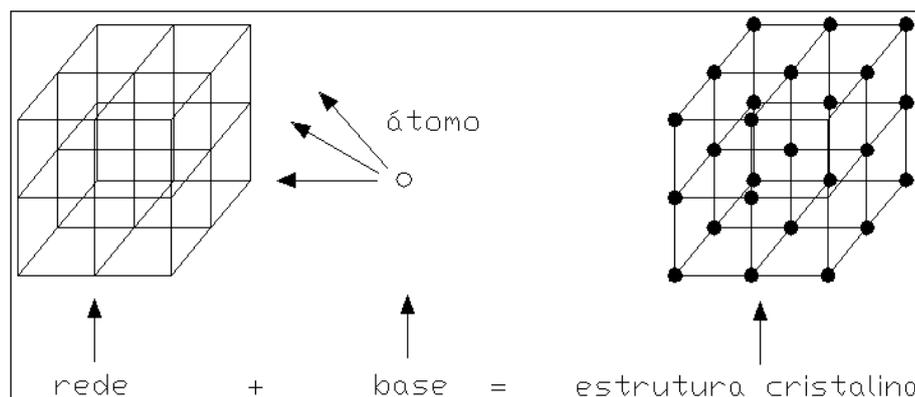
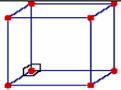
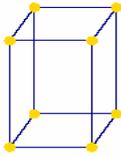
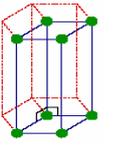
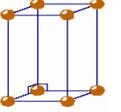
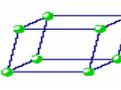


Figura 3: Ilustração de uma cela unitária cúbica, com a respectiva estrutura cristalina. (GONÇALVES, 2005).

2.2.1 Sistema Cristalino e Redes de Bravais

August J. Bravais, em 1848 demonstrou ser possível geometricamente a construção de catorze tipos de redes, chamadas redes de Bravais; e podem ser classificadas em sete sistemas cristalinos (WOOD, 1977). Estes sistemas levam em conta as operações de simetria de rotação ou de reflexão em cristais, impõe restrições e valores especiais para parâmetros de cela unitária (CLEGG, 2009). Na Tabela 1 estão presentes os sete sistemas cristalinos, as características dos parâmetros de rede (relação entre os comprimentos a , b , c dos eixos cristalográficos e os ângulos α , β , γ entre eles) e os elementos de simetria existente (PHILLIPS, 1991; BORN & WOLF, 1980).

Tabela 1: Classificação dos sete sistemas cristalinos com indicação das restrições cristalográficas.

Sistema Cristalino	Geometria da cela unitária	Parâmetros da cela	Elementos de simetria
Cúbico		$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ $a = b = c$	4 eixos simetria 3
Tetragonal		$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ $a = b \neq c$	1 eixo simetria 4 ou $(\bar{4})$
Hexagonal		$\alpha = \beta = 90^\circ$ $\gamma = 120^\circ$ $a = b \neq c$	1 eixo simetria 6 ou $(\bar{6})$
Trigonal		$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$ $a = b = c$	1 eixo simetria 3 ou $(\bar{3})$
Ortorrômbico		$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ $a \neq b \neq c$	3 eixos simetria 2
Monoclínico		$\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$ $a \neq b \neq c$	1 eixo simetria 2 ou $(\bar{2})$
Triclínico		$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$ $a \neq b \neq c$	Sem eixo de simetria

Existem sete redes primitivas relacionadas aos sete sistemas cristalinos. Os que têm um ponto por cela unitária são chamados de primitivos, e são representados pela letra (*P*), precedendo o símbolo de simetria, exceto para o romboédrico, representado pela letra (*R*). Em seu estudo de redes, Bravais descobriu as redes não primitivas, contendo dois ou mais pontos por cela unitária, podendo estes ser em suas faces ou em seu interior. Se a rede tem um ponto no centro da cela é designada de corpo centrado (*I*). (*C*) representa uma rede de base centrada, que tem um par de pontos centrados em duas faces opostas (face *ab*). Contendo pontos no centro de todas as faces a rede é dita de face centrada (*F*) (GLAZER & BURNS, 1990). A Figura 4 mostra as catorze redes de Bravais.

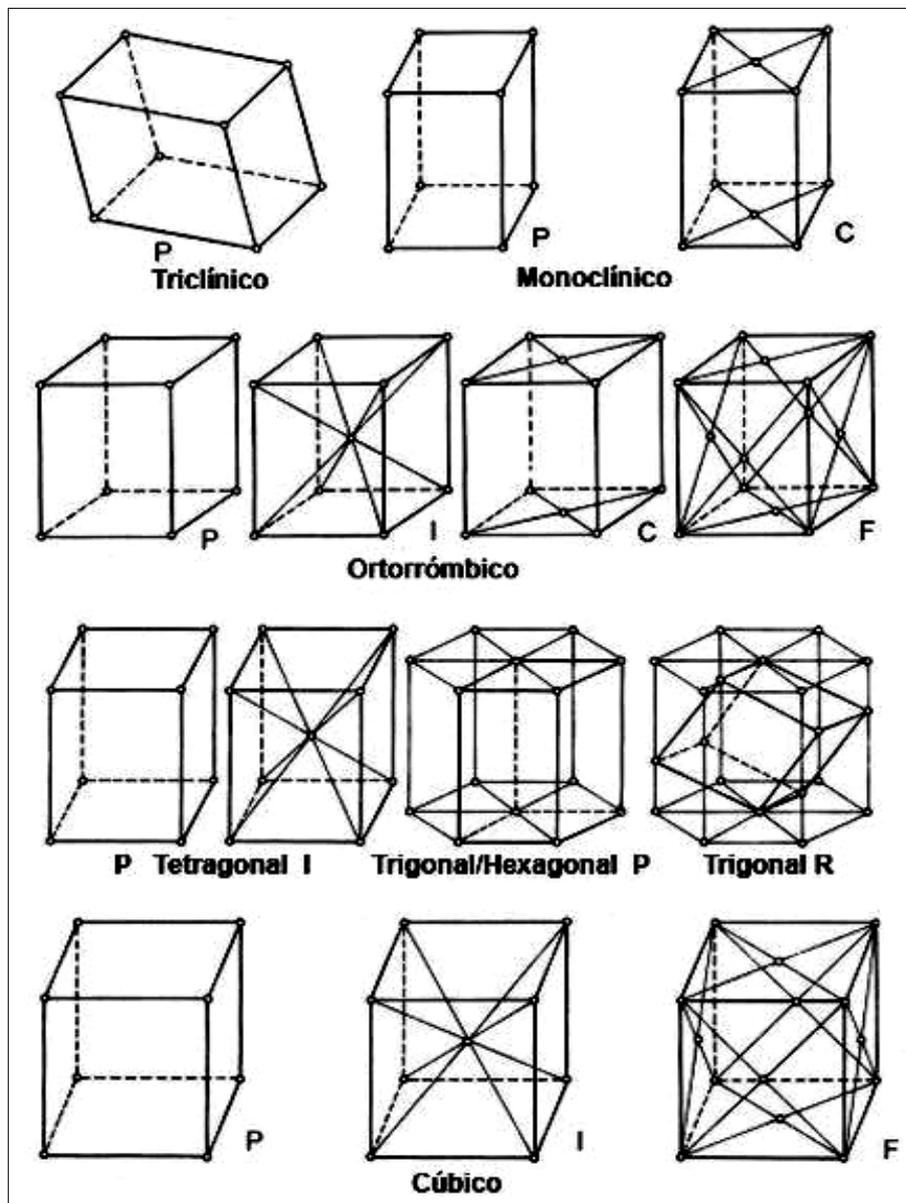


Figura 4: Representação geométrica das 14 redes de Bravais. (Adaptado de CULLITY, 2012)

Para quantificar a repetição cristalina é preciso determinar qual unidade está se repetindo. Qualquer estrutura cristalina pode ser usada como um padrão formado pela repetição de diversas unidades estruturais; por praticidade geralmente se escolhe a unidade mais simples, a cela unitária, que pode conter um ou mais pontos da rede por cela. A ideia de periodicidade nos permite imaginar a existência de certas simetrias nos cristais, levando-nos assim a conhecer as operações de simetria. Para um cristal, uma operação de simetria é aquela em que há uma permuta de posições dos átomos, resultando em um cristal com aparência igual à que tinha antes da operação (GLAZER & BURNS, 1990). As operações são baseadas nos elementos de simetria; onde estes são compostos por pontos, eixos ou planos em relação aos quais são realizadas essas mesmas operações (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

2.2.3 Grupos pontuais e espaciais

O conjunto das operações de simetrias, que transforma a estrutura de um cristal nela própria, derivam os 32 grupos cristalográficos pontuais. Estes grupos pontuais são formados a partir dos sete sistemas cristalinos. Dos 32 grupos pontuais, 11 são centrossimétricos; dos 21 restantes, 11 são enantiomorfos, que podem conter uma mistura racêmica de espécies quirais e os outros 10 são não enantiomorfos. A projeção bidimensional dos 32 grupos está representada na Figura 5. Este grupo é importante por determinar qual parte da esfera de difração e do espaço recíproco é única, e qual é redundante (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; CLEGG, 2009). Os elementos de simetria podem ser classificados em rotações próprias ou impróprias. As operações próprias consistem em rotações de ordem n dada por frações $360^\circ/n$ da estrutura sobre o eixo, onde $n= 1, 2, 3, 4$ e 6 . As operações impróprias consistem em centro de inversão, o qual é simbolizado por uma barra acima do número de rotação, dado por \bar{n} , e espelhos, representados pela letra m (STOUT & JENSEN, 1989).

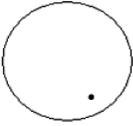
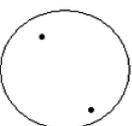
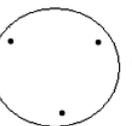
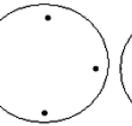
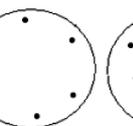
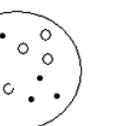
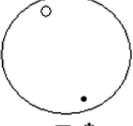
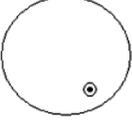
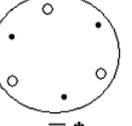
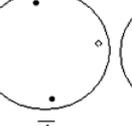
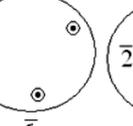
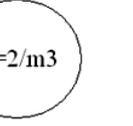
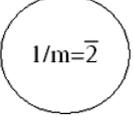
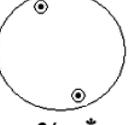
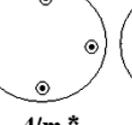
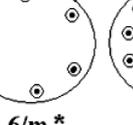
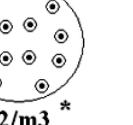
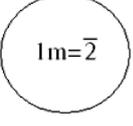
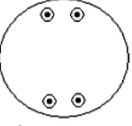
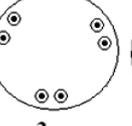
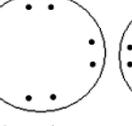
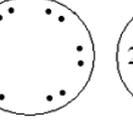
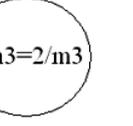
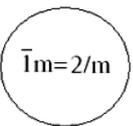
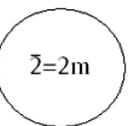
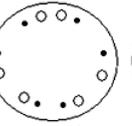
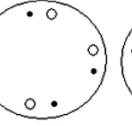
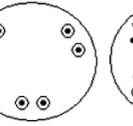
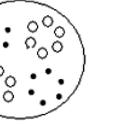
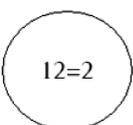
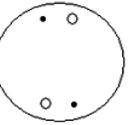
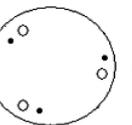
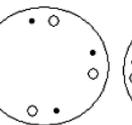
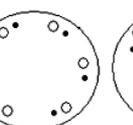
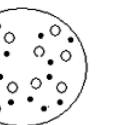
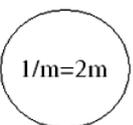
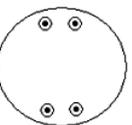
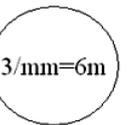
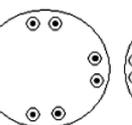
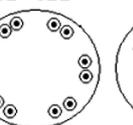
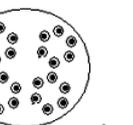
Triclínico	Monoclínico Ortorrômico	Trigonal	Tetragonal	Hexagonal	Cúbico
 1	 2	 3	 4	 6	 23
 $\bar{1}^*$	 $\bar{2}=m$	 $\bar{3}^*$	 $\bar{4}$	 $\bar{6}$	 $\bar{2}3=2/m3$
 $1/m=\bar{2}$	 $2/m^*$	 $3/m=\bar{6}$	 $4/m^*$	 $6/m^*$	 $2/m3^*$
 $1m=\bar{2}$	 $2m=mmm$	 3m	 $4m=4mm$	 $6m=6mm$	 $2m3=2/m3$
 $\bar{1}m=2/m$	 $\bar{2}=2m$	 $\bar{3}m^*$	 $\bar{4}m=\bar{4}2m$	 $\bar{6}m=\bar{6}m2$	 $\bar{4}3m$
 $12=2$	 $22=222$	 32	 $42=422$	 $62=622$	 $432=43$
 $1/m=2m$	 $2/mmm=mmm^*$	 $3/mmm=6m$	 $4/mmm=4/mmm^*$	 $6/mmm=6/mmm^*$	 $4/m3m=m3m^*$

Figura 5: Os 11 grupos marcados por * são os grupos centrossimétricos que caracterizam o chamado grupo de Laue. (STOUT & JENSEN, 1989).

Na Tabela 2 estão representados os símbolos reduzidos para os grupos pontuais centrossimétricos de simetria mínima, necessária para a determinação do grupo pontual.

Tabela 2: Representação dos 32 grupos pontuais cristalográficos.

Sistema Cristalino	Centrossimétrico	Não-centrossimétrico Não-enantiomorfo	Não-centrossimétrico Enantiomorfo
Triclínico	$\bar{1}$	-----	1*
Monoclínico	$2/m$	$\bar{2} \equiv m^*$	2*
Ortorrômbico	$2/m 2/m 2/m (mmm)$	$mm2^*$	222
Tetragonal	$4/m 2/m 2/m (4/m m m)$	$4mm^*, \bar{4}m2$	422
	$4/m$	$\bar{4}$	4*
Trigonal	$\bar{3} 2/m (\bar{3}m)$	$3m^*$	$32 \equiv 322$
	$\bar{3}$	-----	3*
Hexagonal	$6/m 2/m 2/m (6/m m m)$	$6mm^*, \bar{6}2m$	622
	$6/m$	$\bar{6} \equiv 3/m$	6*
Cúbico	$2/m \bar{3} (m\bar{3}m)$	-----	$23 \equiv 32$
	$4/m \bar{3} 2/m (m\bar{3}m)$	$\bar{4}3m$	432

Ao combinar os 32 grupos pontuais com os elementos de simetria translacional obtêm-se 230 grupos espaciais, que descrevem os únicos meios em que objetos idênticos podem ser arranjados em uma rede infinita. A combinação dos 32 grupos pontuais com as 14 redes de Bravais geram 73 grupos espaciais únicos, e quando combinamos com os elementos translacionais de simetria pontual, os eixos helicoidais (*screw axis*) e os planos com deslizamento (*glide planes*) originam os outros 157 grupos, perfazendo um total de 230 grupos espaciais existentes, distribuídos entre os sete sistemas cristalinos (HAMMOND, 2009). Os 32 grupos pontuais e os 230 grupos espaciais encontram-se catalogados no volume A da *Internacional Tables for Crystallography* (ITC).

O eixo helicoidal combina uma rotação com uma translação correspondente a um múltiplo de $1/n$ do parâmetro reticular, paralela ao eixo de rotação. Para celas unitárias centradas, em alguns sistemas cristalinos, é possível ter um plano com deslizamento com um componente translacional de meia unidade em direção a um ponto de rede centrado, conhecido como *glide plane* do tipo d ($a/2 + b/2 + c/2$) (CLEGG, 2009; CHATTERJEE, 2008). Um grupo espacial é designado pela letra maiúscula, identificando o tipo de rede (P, C, I e F) seguido pelo símbolo do grupo pontual modificado pela introdução dos elementos de simetria translacional, se necessário. A Figura 6 mostra o grupo espacial de número 2 na ITC, triclínico $P\bar{1}$.

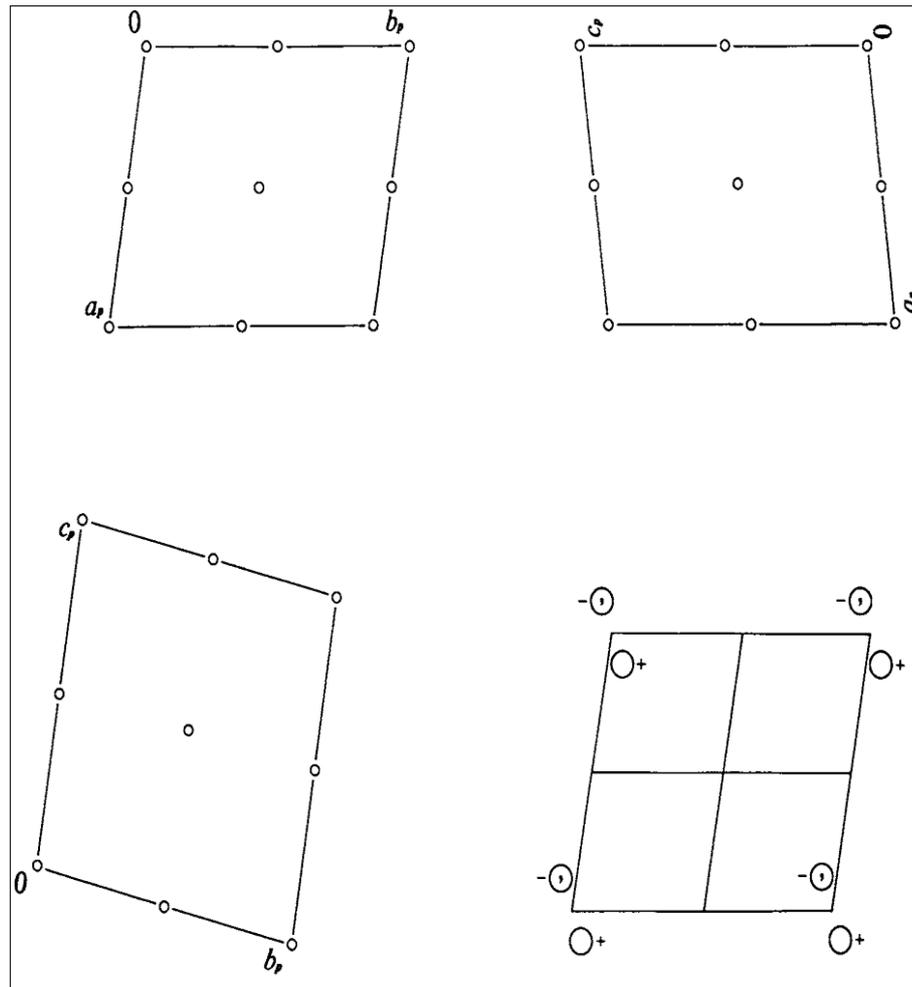


Figura 6: Ilustração da simetria do grupo espacial $P\bar{1}$ (HAHN, 2012).

2.3 CARACTERÍSTICA DA RADIAÇÃO X

Os raios-X foram descobertos pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen em 1895 e foram assim chamados por sua natureza desconhecida. Em 1911, Max Von Laue observou a difração de raios-X por cristais, fornecendo assim um novo método para a investigação da estrutura da matéria (NAPOLITANO *et al.*, 2007). Os raios-X são radiações eletromagnéticas com comprimento de onda situado no espectro eletromagnético entre a luz ultravioleta e a radiação gama, com intervalo de 0,1 Å a 10 Å. Em cristalografia, os raios-X usados na difração por cristais tem comprimento de onda entre 0,5 Å a 2,5 Å, por este comprimento ser similar às distâncias inter atômicas analisadas.

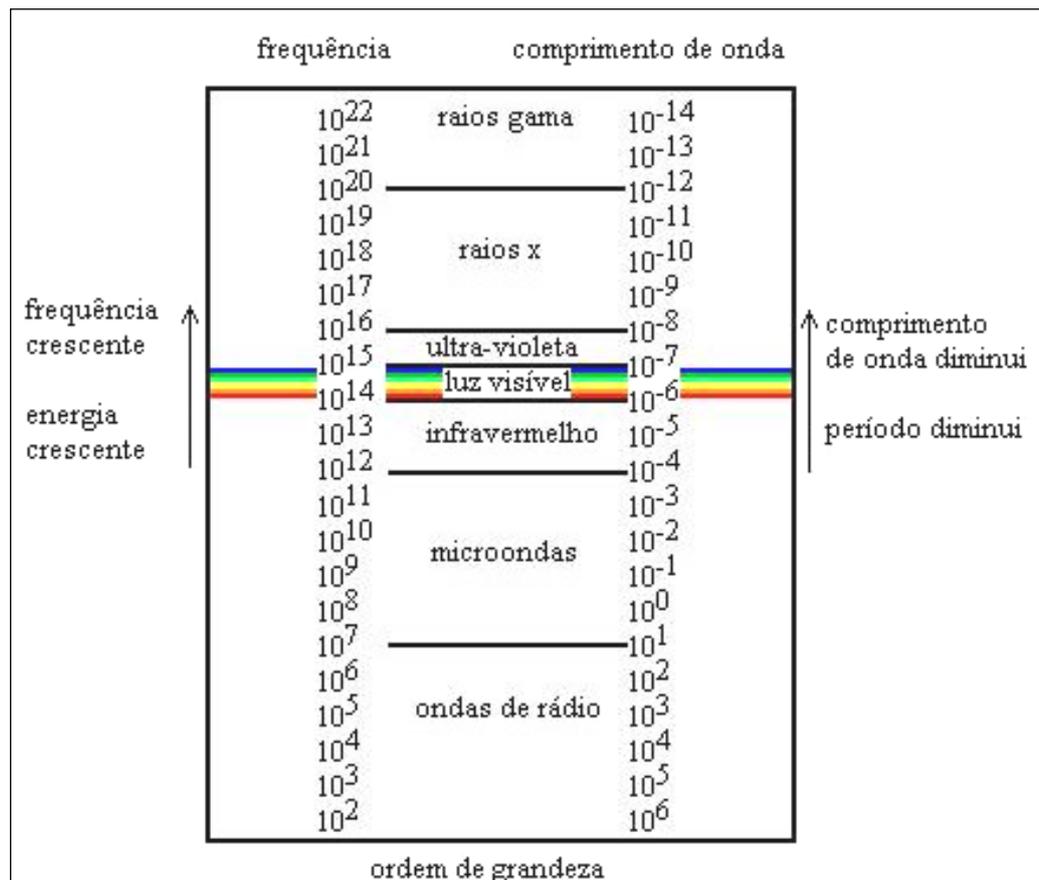


Figura 7: Espectro de radiação eletromagnética. (Adaptado de CULLITY, 2012).

O comportamento corpuscular da radiação relaciona a energia da luz ao seu comprimento de onda segundo a Eq.(2):

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{Eq. (2)}$$

Sendo h a constante de Planck, $h = 6,62 \cdot 10^{-34}$ J.s; ν a frequência, λ o comprimento de onda da radiação, e c a velocidade da luz que corresponde à velocidade de propagação de qualquer onda eletromagnética no vácuo. Se considerarmos o comprimento de onda dos raios-X da ordem de 1 \AA , teremos a energia de seu fóton da ordem de kiloeletronvolt (keV)¹, desta maneira conclui-se que os raios-X são altamente energéticos. Os raios-X são produzidos em uma ampola de vácuo, chamada tubo de Coolidge; este tubo contém uma fonte de elétrons que é formada por um filamento de vanádio e tungstênio (cátodo), que ao ser aquecido gera elétrons com alta energia, que são rapidamente acelerados de sua fonte em direção ao ânodo (placa metálica) devido à alta voltagem mantida entre seus eletrodos (cátodo e ânodo) (CULLITY, 2012; GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

¹ Elétron-volt é a quantidade de energia cinética ganha por um único elétron quando acelerado por uma diferença de potencial elétrico de um volt, no vácuo, e equivale a $1,602 \cdot 10^{-19}$ J.

A aceleração dos elétrons, em direção ao alvo, produzida pela diferença de potencial faz com que eles sejam bruscamente desacelerados ao colidirem com o anteparo metálico. Esta súbita desaceleração resulta em uma transferência de energia dos elétrons para os átomos do alvo que se aquecem rapidamente, sendo necessário o sistema de refrigeração mostrado na Figura 8. Ao ocorrer a brusca frenagem dos elétrons durante a colisão com o ânodo obtém-se uma emissão de um pulso de radiação eletromagnética, os raios-X, que são produzidos no ponto de impacto do alvo e irradiam em todas as direções, mas esses raios só deixam o tubo através de janelas que são usualmente feitas de berílio, alumínio ou mica, materiais transparentes aos raios-X e que mantêm o vácuo dentro do tubo.

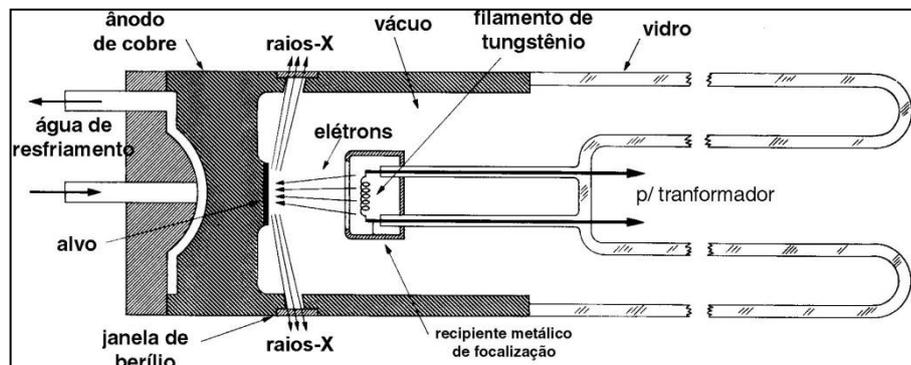


Figura 8: Representação esquemática de um tubo de geração de raios-X. (Adaptado de CULLITY, 2012).

A radiação liberada pelo alvo é constituída de um espectro contínuo chamado de radiação branca com vários comprimentos de onda. Dizemos contínuo, pois quando uma carga é desacelerada emite energia; como os elétrons, ao atingirem o alvo, não são desacelerados da mesma maneira, alguns são parados em um único impacto, liberando toda sua energia de uma vez, outros são desviados e sofrem várias colisões e perdem sua energia em frações.

Os elétrons que são parados em um único impacto dão origem a fótons de energia máxima, ou seja, raios-X com comprimento de onda mínimo (λ mínimo). A energia (E) transferida para o fóton é dada pelas Eq.(3) e (4).

$$E = h\nu_{m\acute{a}x} = qV = \frac{hc}{\lambda_{m\acute{i}nimo}} \quad \text{Eq. (3)}$$

$$\lambda_{m\acute{i}nimo} = \frac{hc}{qV} \quad \text{Eq. (4)}$$

Onde $\nu_{m\acute{a}xima}$ é a frequência máxima da luz emitida, q é a carga do elétron, V é a voltagem aplicada entre os eletrodos e c a velocidade da luz no vácuo.

Com o aumento da voltagem, maior é a energia dos elétrons e, conseqüentemente, a intensidade dos raios-X emitida será maior. A intensidade da radiação emitida não depende somente da voltagem aplicada, mas também da natureza do material do ânodo, que usualmente é feito de cobre (Cu) ou de molibdênio (Mo). Quando os elétrons atingem o ânodo, com certa quantidade de energia, são capazes de excitar seus elétrons (ionizando), mudando-os de nível, mas como o átomo busca seu estado mínimo de energia, estes elétrons excitados emitem energia e voltam para seus níveis originais; a radiação emitida possui comprimento de onda bem definido já que os níveis de energia são fixos e característicos do elemento. Quando um alvo, em um tubo de raios-X, é bombardeado com elétrons de energia suficientemente alta, emitirá uma linha característica do espectro (CULLITY, 2012; GIACOVAZZO *et al.*, 2011); estas linhas pertencem às camadas *K*, *L*, *M*, e outras em ordem decrescente de comprimento de onda, formando o “espectro característico” do alvo.

2.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X EM CRISTAIS

Da interação do feixe de raios-X com a matéria observa-se três fenômenos principais: a *absorção*, que ocorre quando o elétron ao se interagir com o campo elétrico oscilante dos raios-X absorve o fóton, sofrendo uma transição eletrônica para níveis de maior energia; como este estado excitado é instável o elétron libera energia voltando ao seu estado fundamental, a este retorno dá-se o nome de *emissão*; essa radiação emitida pelas cargas aceleradas devido à ação dos raios-X incidentes que juntamente com o fenômeno da interferência dá-se a *difração* (CULLITY, 2012; GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Devido a forte interação entre o campo elétrico e a matéria cristalina, desconsideram-se as interações do campo magnético (GLUSKER *et al.*, 1994; LADD & PALMER, 2003). Quando o feixe de raios-X atinge o material cristalino surge uma força sobre os elétrons, oscilando-os e emitindo radiação com simetria radial. Apesar da radiação incidente não interagir somente com as cargas negativas no cristal, interagem também com as cargas positivas, porém como essas possuem massa de aproximadamente 1840 vezes maior que a do elétron a contribuição do mesmo para a intensidade total emitida é desprezível. Com a interferência dessas ondas espalhadas pelos diversos elétrons, surge o que chamamos de difração e sendo os espalhadores arranjados de forma ordenada

produzem um padrão de difração que pode ser analisado de maneira a fornecer sua estrutura interna (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; HAMMOND, 2009). A Figura 9 apresenta, em forma de organograma, os principais fenômenos e conceitos envolvidos na difração da radiação X, quando pensada a partir da interação entre radiação e matéria (NAPOLITANO *et al.*, 2007).

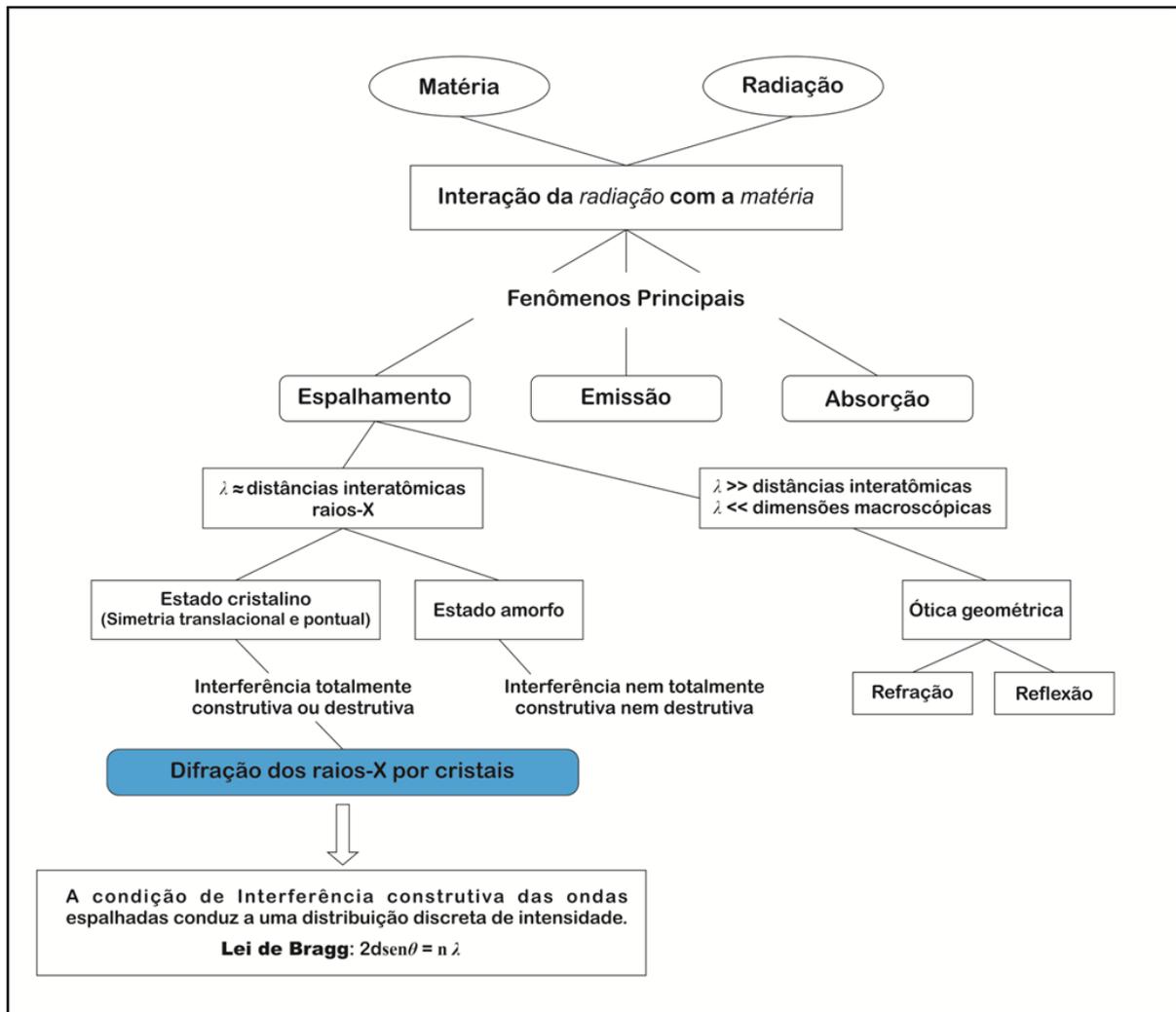


Figura 9: Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente para a difração de raios-X. (Adaptado de NAPOLITANO *et al.*, 2007).

2.4.1 Espalhamento de raios-X

Segundo a equação de Thomson (GIACOVAZZO *et al.*, 2011), quando um feixe de raios-X incide sobre um átomo, cada elétron que constitui este átomo espalha parte da radiação coerentemente. Assim, a intensidade do feixe de raios-X espalhado, I , por um elétron de carga $-e$, e massa m , a uma distância r do ponto de observação é dada pela Eq. (5), onde: I_0 é a intensidade do feixe incidente, e 2θ , o

ângulo de espalhamento da radiação em relação à direção do feixe incidente, o termo entre parêntese é conhecido como fator de polarização. Este termo sugere que a radiação espalhada na direção do feixe incidente é máxima, enquanto que a direção perpendicular ao feixe primário é mínima (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

$$I = I_0 \frac{e^4}{m^2 c^4 r^2} \left(\frac{1 + \cos^2 2\theta}{2} \right) \quad \text{Eq. (5)}$$

Esses elétrons podem ser caracterizados por uma distribuição espacial denominada função de densidade eletrônica, $\rho(\vec{r})$.

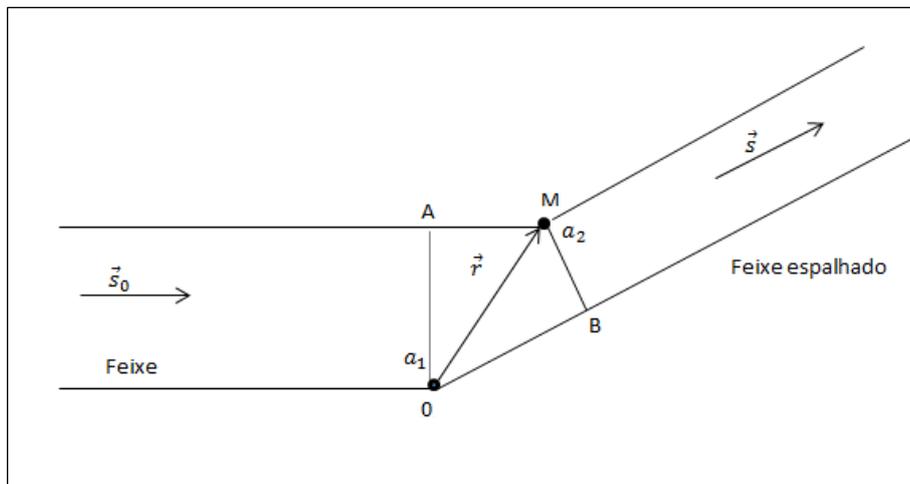


Figura 10: Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. As direções dos feixes de raios-X incidentes e espalhadas estão representadas pelos vetores unitários \vec{s}_0 e \vec{s} , respectivamente. Os átomos a_1 e a_2 ilustram dois centros espalhadores da amostra. (Adaptado de NAPOLITANO *et al.*, 2007).

Com o objetivo de localizar geometricamente as direções de interferência construtiva, usaremos a Figura 10. Esta Figura mostra um átomo a_2 posicionado em M, que está a uma distância r do átomo a_1 , posicionado na origem O . Os átomos a_1 e a_2 são dois centros espalhadores, o versor \vec{s}_0 representa a direção do feixe incidente, e o versor \vec{s} representa uma direção particular do feixe espalhado. A diferença de percurso entre as duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico dos átomos a_1 e a_2 é: $\delta = \overline{OB} - \overline{AM} = \vec{r} \cdot (\vec{s} - \vec{s}_0)$. Supondo a radiação incidente monocromática com comprimento de onda λ , a diferença de fase entre essas duas ondas será:

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \vec{r} \cdot \frac{(\vec{s} - \vec{s}_0)}{\lambda} \equiv 2\pi \vec{r} \cdot \vec{h} \quad \text{Eq. (6)}$$

Pela Eq. (6), observa-se que o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros \vec{s} , \vec{s}_0 e λ , mas da combinação entre $\frac{(\vec{s} - \vec{s}_0)}{\lambda} = \vec{h}$. Para que as duas ondas espalhadas estejam em fase, é necessário que a diferença de caminho entre elas seja zero ou um número inteiro de

λ . Por definição o vetor \vec{h} indica a direção que satisfaz a condição de interferência construtiva para o feixe espalhado, cujo módulo pode variar de zero a $\frac{2}{\lambda}$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Para o espalhamento elástico, cada feixe de raios-X espalhado na direção \vec{h} possui o mesmo comprimento de onda λ do feixe incidente, porém é uma onda que tem fase e amplitude própria. Como descrito na Eq. (6), a fase depende da mudança de direção \vec{h} em relação ao feixe incidente, e da posição \vec{r} do espalhador. A amplitude do feixe espalhado depende da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ dos espalhadores, ilustrado pelos átomos a_1 e a_2 na Figura 10. O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ pode ser expresso a partir da função espalhamento $F(\vec{h})$. Quando $\rho(\vec{r})$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento nos fornece o fator espalhamento atômico, normalmente identificado pela letra f , que é igual à amplitude da onda espalhada pelo átomo dividida pela amplitude da onda espalhada por um único elétron nas mesmas condições. A Figura 11 ilustra o comportamento da amplitude dessa onda resultante espalhada por um único átomo em função do ângulo θ , que é a metade do intervalo angular definido pelos versores \vec{s} e \vec{s}_0 . Dentre algumas características importantes do fator de espalhamento atômico para a difração, podemos destacar: (1) f decresce com o aumento de $\frac{\text{sen}\theta}{\lambda}$; (2) todos os elétrons do átomo espalham em fase para o ângulo de espalhamento $\theta = 0$, onde $f = f(0)$ corresponde ao número de elétrons no átomo; (3) depende da temperatura, pois quanto maior o movimento térmico dos átomos, maior o seu raio médio, e mais acentuado o decaimento com $\frac{\text{sen}\theta}{\lambda}$; (4) considerando um átomo pontual, todos seus elétrons estarão no mesmo ponto e não haverá diferença de caminho ótico entre as ondas espalhadas por cada elétron, e assim $f = f(0) = Z$ para todas as direções de espalhamento (NAPOLITANO *et al.*, 2007).

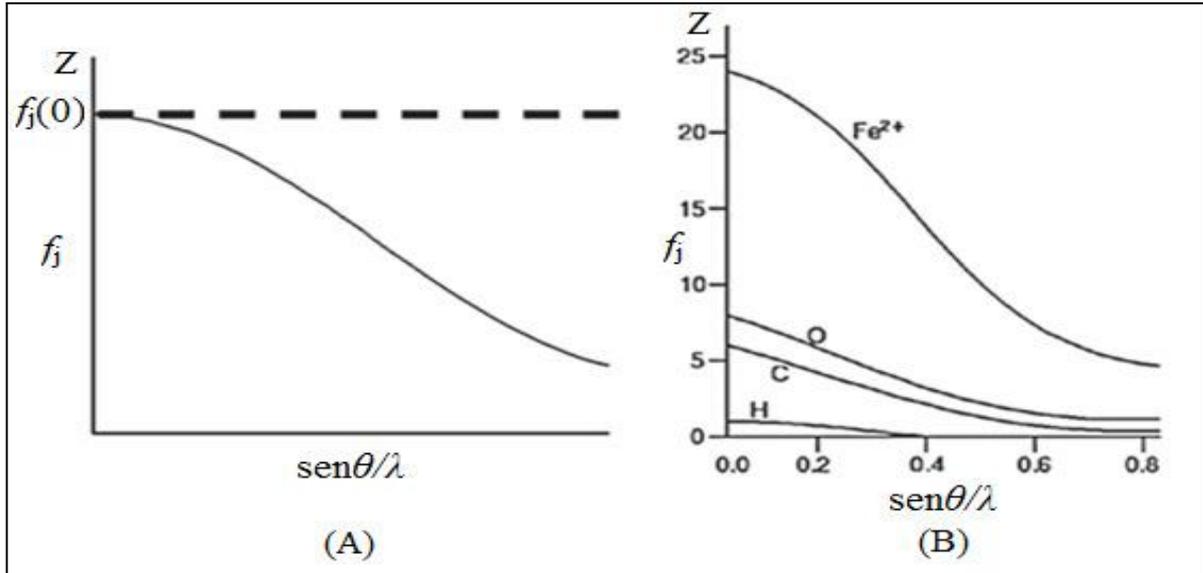


Figura 11: Dependência do fator de espalhamento atômico f com $\sin\theta/\lambda$. (A) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer. (B) Representação quantitativa de f para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas. (NAPOLITANO *et al*, 2007).

Considerando um átomo esférico com o seu centro coincidente com a origem do sistema de coordenadas da cela unitária, tem-se que, a onda total espalhada por um pequeno volume dv numa posição \vec{r}_j relativa à onda espalhada na origem terá uma amplitude proporcional à $\rho(\vec{r}_j) \cdot dv$, e uma fase igual a $2\pi i \vec{r}_j \cdot \vec{h}$, ou seja, a amplitude da onda espalhada por um átomo será igual ao fator espalhamento atômico f_j conforme a Eq. (7).

$$f_j = \rho(\vec{r}_j) e^{2\pi i \vec{r}_j \cdot \vec{h}} \quad \text{Eq.(7)}$$

Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária (por ser o menor espaço físico que se repete por translação). A amplitude total da onda espalhada pela cela unitária, $F(\vec{h})$, será a soma vetorial das contribuições dos n átomos da cela onde f_j é o fator de espalhamento atômico do j -ésimo átomo conforme Eq. (8).

$$F(\vec{h}) = \sum_{j=1}^n f_j e^{[2\pi i (\vec{r}_j \cdot \vec{h})]} \quad \text{Eq. (8)}$$

Considerando uma cela, definida pelos vetores \vec{a} , \vec{b} e \vec{c} , a condição para ocorrer a difração é que as condições de Laue $\vec{a} \cdot \vec{h} = h$, $\vec{b} \cdot \vec{h} = k$ e $\vec{c} \cdot \vec{h} = l$ sejam simultaneamente satisfeitas (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Onde:

$$\vec{r}_j = x_j \vec{a} \cdot \vec{h} + y_j \vec{b} \cdot \vec{h} + z_j \vec{c} \cdot \vec{h} = x_j h + y_j k + z_j l \quad \text{Eq. (9)}$$

temos que:

$$F(\vec{h}) = \sum_{j=1}^n f_j e^{[2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)]} = |F(hkl)| e^{i\phi} \quad \text{Eq.(10)}$$

A Eq. (10) é conhecida como equação do Fator de estrutura $F(hkl)$, que é uma medida da amplitude de reflexão para um conjunto de planos hkl . O fator de estrutura é um número complexo que representa o espalhamento de raios-X por todos os componentes da cela unitária, e oferece uma descrição matemática do padrão de difração (CLEGG, 2009).

A lei de Friedel mostra que $F(hkl)$ é o complexo conjugado de $|F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})|$, fazendo com que as amplitudes sejam iguais entre si, e as fases relativas iguais à $\varphi(hkl) = -\varphi(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$. Quando existe espalhamento anômalo, a lei de Friedel não é obedecida. Entretanto, o efeito é dependente da fase; e para estruturas centrossimétricas, onde todas as fases são 0 ou π , as magnitudes de $F(hkl)$ e $|F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})|$ são sempre mudadas pelas mesmas quantidades. Os 11 grupos pontuais centrossimétricos de Laue possuem a simetria de grupo pontual se a Lei de Friedel for aplicada; e pode ser observada no experimento de difração. Cada grupo espacial tem um grupo pontual correspondente a um dos grupos de Laue (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; CLEGG, 2009).

2.4.2 Lei de Bragg

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 interferências construtivas (STOUT & JENSEN, 1989). A Figura 12 mostra um feixe de raios-X incidindo sobre planos paralelos de distância inter planar d_{hkl} , sobre um ângulo θ .

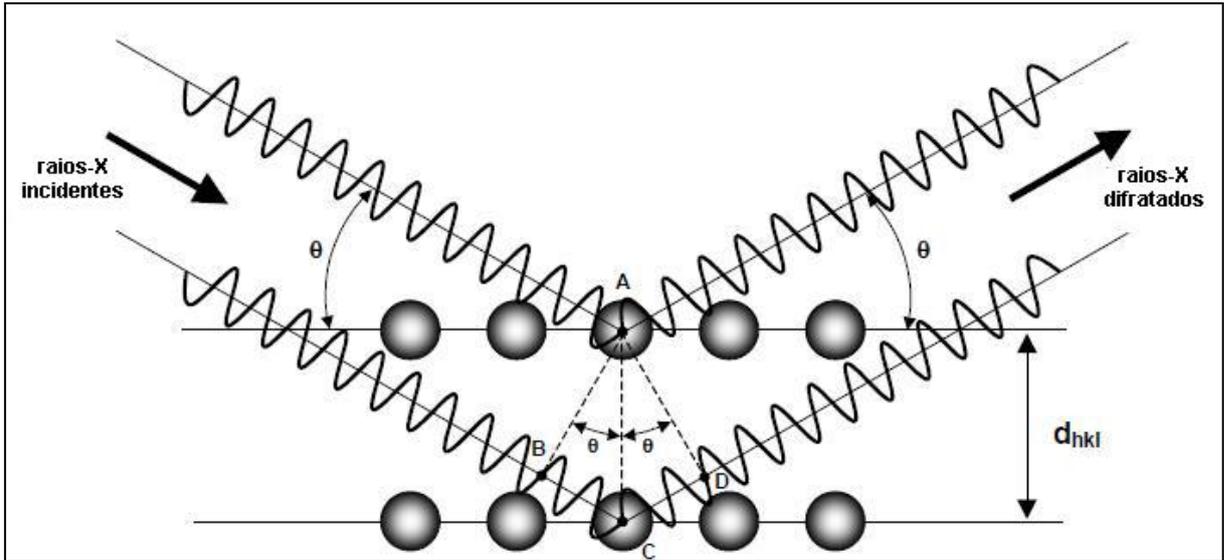


Figura 12: Representação geométrica da lei de Bragg.

Para que ocorra interferência construtiva dos feixes de raios-X “refletidos” pelos diferentes planos é necessário que a diferença entre os caminhos percorridos ($\overline{BC} + \overline{CD} = \delta$) seja múltipla de seu comprimento de onda $\lambda = \frac{\delta}{n}$, com n inteiro.

Temos:

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin\theta \quad \text{Eq. (11)}$$

Para estruturas reais, o átomo não é uma carga pontual livre, e sim uma distribuição espacial de carga, que são elétrons organizados em níveis energéticos (PAULING, 1960). Assim a densidade eletrônica não está distribuída apenas em um plano espacial, e sim em toda cela unitária. Mesmo assim, a Lei de Bragg permanece aceita desde que ao mostrar que as ondas espalhadas por densidades eletrônicas não situadas por um determinado plano possam ser somadas construtivamente, tendo como resultado uma onda que é a “reflexão” de um plano. Os trabalhos destes cientistas marcaram o desenvolvimento de técnica difratométrica para os raios-X e da Cristalografia Estrutural, dando a eles, pai e filho, o prêmio Nobel de Física de 1915 (STOUT & JENSEN, 1989; GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010).

2.4.3 O Espaço recíproco

As direções dos feixes difratados são determinadas a partir do conhecimento dos valores de \vec{h} que são soluções da equação de Laue, já que $\vec{h} = \frac{\vec{s} - \vec{s}_0}{\lambda}$. A equação $\vec{h} \cdot \vec{a} = h$, equivale a um valor constante h para a projeção de \vec{h} em \vec{a} , ou seja, \vec{h} está em um plano perpendicular a \vec{a} . Sendo $h = 0$, o plano passa pela origem; se $h = 1$, o plano intercepta em algum ponto a ; se $h = 2$, o plano intercepta no dobro da distância em a . Os planos sucessivos equidistam $\frac{h}{a}$ a partir da origem, conforme mostrado na Figura 13. Ampliando esta ideia para as três dimensões para que as três equações de Laue sejam satisfeitas, a extremidade do vetor \vec{h} está agora restrita à intersecção dos três conjuntos de planos no espaço recíproco, espaçados $\frac{h}{a}$, $\frac{k}{b}$ e $\frac{l}{c}$ para as direções \vec{a} , \vec{b} e \vec{c} , respectivamente (NAPOLITANO *et al.*, 2007).

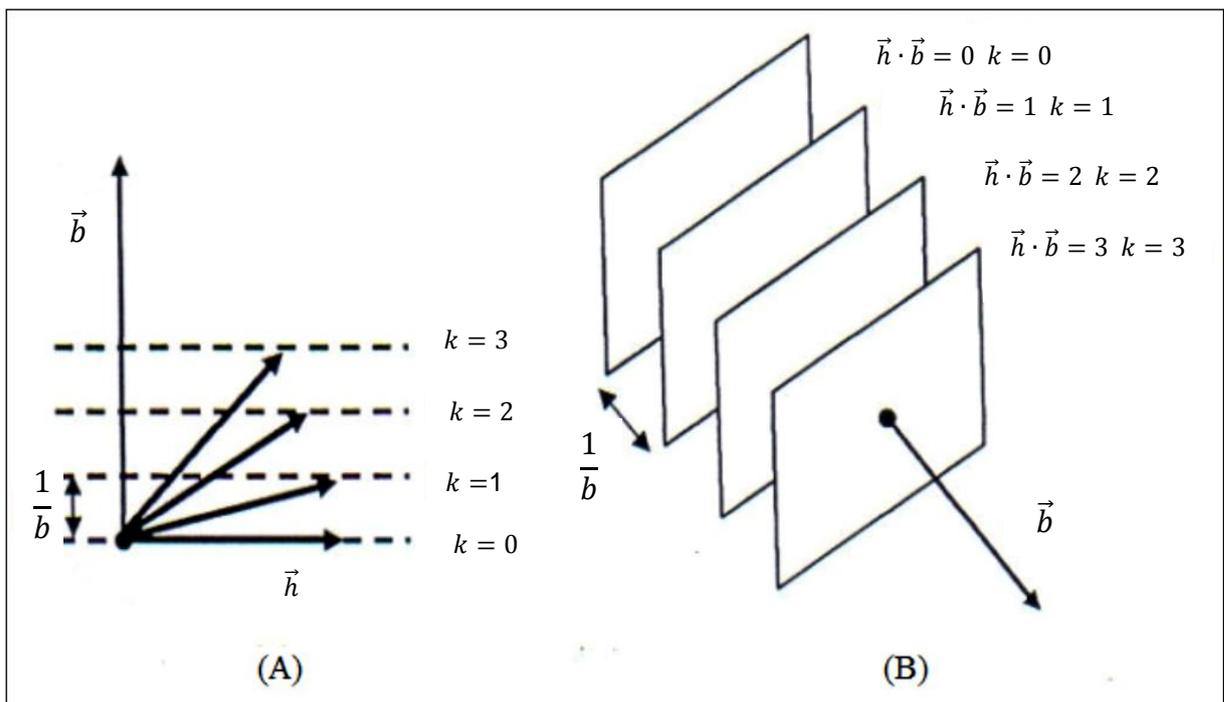


Figura 13: (A) Planos cristalográficos e (B) representação geométrica das condições de Laue com a representação tridimensional. (Adaptado de NAPOLITANO *et al.*, 2007).

A cela unitária da rede recíproca é dada por três vetores \vec{a}^* , \vec{b}^* , \vec{c}^* , definidos em relação à rede direta satisfazendo as seguintes condições: $\vec{a} \cdot \vec{a}^* = \vec{b} \cdot \vec{b}^* = \vec{c} \cdot \vec{c}^* = 1$; $\vec{a}^* \cdot \vec{b} = \vec{a}^* \cdot \vec{c} = \vec{b}^* \cdot \vec{a} = \vec{b}^* \cdot \vec{c} = \vec{c}^* \cdot \vec{b} = \vec{c}^* \cdot \vec{a} = 0$ (CLEGG, 2009; GLUSKER *et al.*, 1994).

Na rede recíproca, \vec{h} é obtido a partir da orientação da origem até um ponto interno da rede com coordenadas h, k, l . Este vetor estabelece a direção de espalhamento, e é expresso por:

$$\vec{h} = h\vec{a}^* + k\vec{b}^* + l\vec{c}^* \quad \text{Eq. (12)}$$

Assim o módulo de \vec{h} é igual ao recíproco da distância interplanar, d_{hkl} , do cristal; essa propriedade auxilia a compreensão da direção de espalhamento e interferência construtiva. 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.*, 2011). A lei de Bragg e as equações de Laue propõem as duas condições para a existência da difração de raios-X. Ewald propôs uma construção geométrica simples que relaciona as duas leis acima e que é muito útil na descrição da difração.

A Figura 14 mostra uma esfera de raio $\frac{1}{\lambda}$ desenhada com centro no cristal, a esfera de Ewald. O vetor $\frac{\vec{s}_0}{\lambda}$ está paralelo ao feixe incidente sendo o ponto “0” tomado como origem da rede recíproca. Para a reflexão hkl se encontrar na posição de difração, o cristal deve girar, para que este ponto particular da rede recíproca toque a superfície da esfera, denominada esfera de reflexão. A direção do feixe difratado $\frac{\vec{s}}{\lambda}$ é encontrada unindo-se a origem (000) com a reflexão (101).

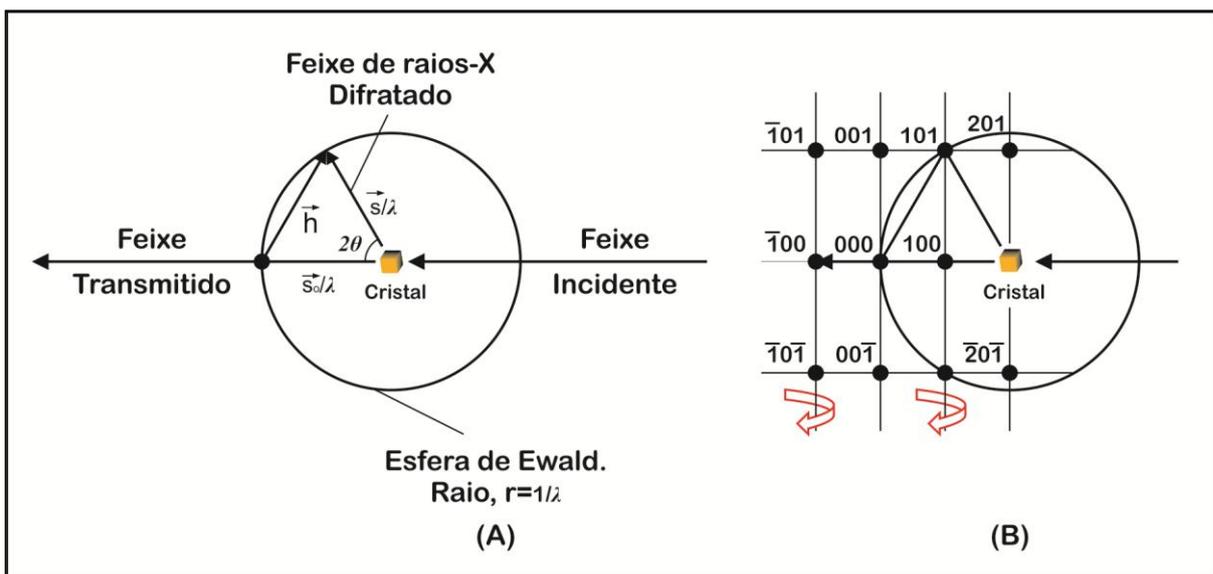


Figura 14: A esfera de Ewald: (A) definição dos parâmetros e o vetor espalhamento \vec{h} ; (B) a intersecção da reflexão (101) com a superfície da esfera de Ewald, satisfazendo assim as condições de Bragg para a difração.

Em termos práticos, é conveniente que se trabalhe com uma esfera de reflexão de raio unitário, de maneira que os vetores do espaço recíproco tornem-se quantidades adimensionais. Com isso o módulo de \vec{h} é dado por:

$$|\vec{h}| = \frac{\lambda}{d_{hkl}} \quad \text{Eq. (13)}$$

para que se mantenha a relação com a Lei de Bragg. Nestas condições a esfera de reflexão terá sempre o mesmo diâmetro, independente do comprimento de onda. Porém uma variação de λ , o retículo recíproco, pode encolher para pequenos λ ; ou expandir para grandes λ (NUFFIELD, 1966).

2.4.4 O problema da fase

A função $\rho(\vec{r})$ que contém as informações da estrutura cristalina e o padrão de difração $F(\vec{h})$ estão relacionados entre si pelo procedimento matemático da transformada de Fourier. Este teorema foi desenvolvido em 1807 pelo matemático francês Jean Baptiste Joseph Fourier (1768- 1830) e publicado em 1822 no livro, “*La Théorie Analytique de La Chaleur*” (A teoria analítica do calor), estabelece que qualquer função de uma variável contínua de um valor simples pode ser expandida com uma série de senos e cossenos (STOUT & JENSEN, 1989; CLEGG, 2009).

O padrão de difração de um cristal é a análise de Fourier da estrutura cristalina, significa que ele se decompõe em vários harmônicos de senos e cossenos, correspondendo ao padrão de difração das ondas espalhadas por um feixe de raios-X incidente em um cristal; já a estrutura cristalina é a síntese de Fourier do padrão de difração. Não se pode medir a estrutura cristalina por experimentos diretos, pois as fases relativas das ondas são desconhecidas (CLEGG, 2009). A Eq. (14) relaciona o fator de estrutura e a função de densidade eletrônica².

² A densidade eletrônica é uma descrição tridimensional da densidade de elétrons de uma estrutura cristalina, determinada a partir das experiências de difração de raios-X. A dispersão de raios X, a partir das nuvens de elétrons dos átomos, na estrutura do cristal e as ondas difratadas dos planos de espalhamento de h, k, l , encontram-se descritos pelo fator de estrutura F_{hkl} . A densidade de elétrons como uma função da posição x, y, z é a transformada de Fourier do fator de estrutura:

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

Adaptado do *Online Dictionary of Crystallography* (disponível em www.iucr.org).

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} F(\vec{h}) \exp[-2\pi i(\vec{h} \cdot \vec{r})] = \frac{1}{V} \sum_{\vec{h}} |F(\vec{h})| \exp[-2\pi i(\vec{h} \cdot \vec{r}) + i\varphi(\vec{h})] \quad \text{Eq. (14)}$$

Na Eq. (14), a grandeza $F(\vec{h})$ é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo, $|F(\vec{h})|$ proporcional à intensidade da reflexão medida para direção hkl e V o volume da cela unitária; $\vec{h} \cdot \vec{r}$ é o produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco \vec{h} e o vetor posição no espaço direto \vec{r} . Como visto o conhecimento da função $\rho(\vec{r})$ para cada posição \vec{r} da cela unitária depende do conhecimento das fases $\varphi(\vec{h})$ que são perdidas no processo de medida gerando, portanto o problema da fase, que em geral na cristalografia de pequenas moléculas é obtida por métodos diretos (GIACOVAZZO *et al.*, 2011)

2.4.5 Métodos Diretos

Os primeiros métodos para resolver o problema da fase eram os métodos de tentativa e erro, onde uma estrutura inicial era proposta e comparavam-se as intensidades calculadas com as observadas. Este método só poderia ser bem aplicado para pequenas estruturas. Inicialmente a técnica mais utilizada na resolução de estruturas de pequenas moléculas era o método de Patterson; o qual não requeria nenhuma informação da fase, baseava-se na análise dos vetores inter atômicos da estrutura. Estes vetores representados no método de Patterson podem ser calculados dos módulos de $F(\vec{h})$, desde que não se tenha um número grande de átomos pesados em relação ao restante da estrutura.

Atualmente, a grande maioria das estruturas de pequenas moléculas é resolvida pelo chamado “Métodos Diretos”, um método promissor para a cristalografia de proteínas, que estima encontrar as fases dos fatores de estruturas $F(\vec{h})$ através de relações matemáticas diretamente a partir de um conjunto de intensidades medidas experimentalmente (CLEGG, 2009; SHMUELI, 2007). Geralmente a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes, mas no caso da difração de raios-X, as amplitudes dos fatores de estrutura $|F(\vec{h})|$ e as fases $\varphi(\vec{h})$ estão relacionadas através do conhecimento da função densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ visto na Eq. (14) (CLEGG, 2009; STOUT & JENSEN, 1989).

Como $\rho(\vec{r})$ está relacionada com o fator de estrutura por uma TF, restrições na densidade eletrônica impõe restrições matemáticas correspondentes no fator de estrutura. Como é conhecida a amplitude, a maioria das restrições limita os valores das fases dos fatores de estrutura e em casos favoráveis, podem ser suficientes para determinar os valores das fases. Para entender como é possível relacionar as duas grandezas deve-se considerar que a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ é composta por átomos discretos, atomicidade, e propriedade física da função de densidade eletrônica (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Para que se possa utilizar da propriedade da atomicidade da função de densidade eletrônica, será necessário remover o efeito da forma do átomo do fator de estrutura $F(\vec{h})$ e convertê-lo para fatores de estrutura normalizada $E(\vec{h})$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Com esta conversão elimina-se a dependência do fator espalhamento atômico f_j com $\frac{\sin\theta}{\lambda}$, considerando os átomos pontuais com peso igual ao seu número atômico e sem vibração térmica. Como no início da resolução da estrutura se está interessado somente nas posições atômicas e não no detalhe da forma de distribuição da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, é que se usa o fator de estrutura normalizado (CLEGG, 2009; GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). O fator é definido por:

$$|E(\vec{h})| = |F(\vec{h})| / \left[E\vec{h} \sum_{j=1}^n f_j^2 \right]^{1/2} \quad \text{Eq. (15)}$$

Sendo $E(\vec{h})$ o fator que leva consideração o efeito da simetria do grupo espacial sobre a intensidade observada e f_j é a intensidade média teórica dada pelo fator de espalhamento atômico $f_j = \rho(\vec{r}_j)e^{(2\pi i\vec{r}_j\cdot\vec{h})}$ (GLUSKER *et al.*, 1994).

Em 1948, Harker e Kasper publicaram um trabalho mostrando a primeira relação matemática entre fatores de estrutura capaz de dar informações de fases, esta relação estava baseada na então conhecida desigualdade de Cauchy-Schwarz:

$$\left| \sum_{j=1}^n a_j b_j \right|^2 \leq \left(\sum_{j=1}^n |a_j|^2 \right) \left(\sum_{j=1}^n |b_j|^2 \right) \quad \text{Eq. (16)}$$

Sendo a_j e b_j quaisquer números reais ou complexos. Neste estudo eles utilizaram o fator de estrutura unitária $U(\vec{h})$, cujo valor pode variar de zero a um. Assim o efeito do tamanho do átomo é eliminado e o valor esperado de $|U(\vec{h})|^2$ depende do tamanho da estrutura.

$$U(\vec{h}) = \frac{F(\vec{h})}{\sum_{j=1}^n f_j} = \sum_{j=1}^n n_j e^{2\pi i \vec{h} \cdot \vec{r}_j} \quad \text{Eq. (17)}$$

Onde:

$$n_j = \frac{f_j}{\sum_{j=1}^n f_j} \quad \text{Eq. (18)}$$

Considerando uma estrutura centrossimétrica com origem (000), o fator de estrutura unitária será então:

$$U(\vec{h}) = \sum_{j=1}^n n_j \cos(2\pi \vec{h} \cdot \vec{r}_j) \quad \text{Eq. (19)}$$

Elevando $U(\vec{h})$ ao quadrado temos:

$$|U(\vec{h})|^2 = \left[\sum_j n_j \cos(2\pi \vec{h} \cdot \vec{r}_j) \right]^2 \quad \text{Eq. (20)}$$

Na Eq. (16) se $a_j = (n_j)^{1/2}$ e $b_j = (n_j)^{1/2} \cos(2\pi \vec{h} \cdot \vec{r}_j)$, então:

$$|U(\vec{h})|^2 \leq \left(\sum_j n_j \right) \left(\sum_j n_j \cos^2(2\pi \vec{h} \cdot \vec{r}_j) \right) \quad \text{Eq. (21)}$$

logo:

$$|U(\vec{h})|^2 \leq \frac{1}{2} [1 + U(2\vec{h})] \quad \text{Eq. (22)}$$

Esta equação torna-se importante, pois sendo conhecido o sinal de $U(2\vec{h})$ e sua magnitude, a única incógnita será a fase de $U(2\vec{h})$, que será escolhida de modo que a desigualdade seja obedecida. 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 de fases para um conjunto de reflexões, como ilustrado pela Eq. (23)

$$\phi_{-N-K} + \phi_N + \phi_K + 2.2\pi = 0 \quad \text{Eq. (23)}$$

Sendo ϕ_N e ϕ_K as fases dos fatores de estrutura $F(\vec{N})$ e $F(\vec{K})$, respectivamente. A relação para as três fases pode ser observada pela Eq. (24)

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

Inicialmente, na resolução estrutural, algumas fases são arbitradas dentro de certos critérios e as outras são obtidas por um processo decorrente das relações entre as fases. Posteriormente essas fases são refinadas por um processo interativo, culminando para as fases corretas. Com as informações de intensidades e fases, a densidade eletrônica pode ser calculada e a estrutura resolvida. Quando o 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, assim, para se aperfeiçoar este mapa utiliza-se o refinamento dos parâmetros estruturais.

2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

A DFT é um formalismo *ab initio* para a descrição dos estados fundamentais da matéria; esse modelo fundamenta-se na densidade eletrônica, diferindo dos outros métodos em mecânica quântica que se baseiam na função de onda estabelecida pela equação de Schrödinger, que apesar de determinar a função de onda de um sistema (um átomo, uma molécula ou um sólido) contendo toda informação necessária para avaliar o seu estado, é demasiadamente complicada para ser resolvida na grande maioria dos casos (MARQUES & BOTTI, 2006).

O primeiro modelo construído na densidade eletrônica foi o de Thomas em 1927 e Fermi em 1928 que apesar de substituir a enganadoramente simples equação de Schrödinger pela densidade eletrônica, não apresentava resultados com a precisão adequada (CAMARGO *et al.*, 2008). Assim este modelo não teve sucesso na descrição de sistemas reais, mas essas falhas foram resolvidas posteriormente com a publicação, em 1964, pelo norte americano Walter Kohn juntamente com seu aluno francês, Pierre Hohenberg, de um artigo que mostrava que a densidade eletrônica era suficiente para descrever um sistema, provando dois teoremas

essenciais que justificava a colocação da densidade eletrônica como variável básica do problema. Além disso, concluíram que seria possível estudar um sistema interagente a partir de um sistema não interagente de potencial conveniente escolhido, o que era muito mais simples, mas, contudo, sobrava um problema: como determinar na prática a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ para um sistema real? A solução chegou no ano seguinte, na publicação de um artigo de Kohn e Lu Shan (MARQUES & BOTTI, 2006). Esse processo ficou conhecido como esquema de Kohn-Shan (KS); que juntamente com o teorema de Hohenberg e Kohn (HK) formam os alicerces da DFT. Esta teoria foi revolucionária, pois alia uma extrema simplicidade a uma precisão notável, permitindo o desenvolvimento de uma nova forma de estudar o que nos rodeia (MARQUES & BOTTI, 2006).

2.5.1 O modelo de Thomas–Fermi

Buscando encontrar as propriedades eletrônicas do sistema descrito pelo seguinte Hamiltoniano:

$$\hat{H} \equiv -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + v(\vec{r}_i) \quad \text{Eq. (25)}$$

Onde:

$$v(\vec{r}_j) = -\sum_a \frac{Z_a}{|\vec{r}_j - \vec{R}_a|} \quad \text{Eq. (26)}$$

é o potencial externo que representa a interação entre os elétrons e o núcleo. O termo referente à energia cinética na Eq. (25) foi obtido por Thomas e Fermi a partir da suposição de que os elétrons estão distribuídos uniformemente em um espaço de fase, na razão de dois elétrons para cada elemento de volume, obtendo assim a Eq. (27) (THOMAS, 1927; FERMI, 1927).

$$T[\rho] = CF \int \rho(\vec{r})^{5/3} d\vec{r} \quad \text{Eq. (27)}$$

A Eq.(27) mostra que a energia cinética é determinada explicitamente como um funcional da densidade $\rho(\vec{r})$. A energia eletrônica total ($E_{TF}[\rho, v]$) pode ser escrita como:

$$(E_{TF}[\rho, v]) = \int v(\vec{r})\rho(\vec{r}) d\vec{r} + U_H[\rho(\vec{r})] + CF \int \rho(\vec{r})^{5/3} d\vec{r} \quad \text{Eq. (28)}$$

A Eq. (29), segundo termo da Eq. (25), representa a repulsão eletrônica considerando apenas a interação colombiana (CAMARGO *et al.*, 2008).

$$U_h(\rho) = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad \text{Eq. (29)}$$

É importante evidenciar que E_{TF} é um funcional do $v(\vec{r})$ e da $\rho(\vec{r})$. Observe que os termos de troca ou correlação são completamente negligenciados na expressão da energia E_{TF} . O modelo de Thomas-Fermi apresenta duas grandes falhas: a não existência de uma justificativa física para se considerar a densidade de carga como variável fundamental; e a teoria não apresenta resultados com precisão suficiente para prever corretamente as estruturas moleculares (LUNDQVIST & MARCH, 1983). Assim, tanto o modelo Thomas-Fermi, quanto a ideia de que a densidade servia como variável dos sistemas eletrônicos não eram confiáveis. Esse impasse foi resolvido pelos teoremas de Hohenberg-Kohn (HOHENBERG & KOHN, 1964).

2.5.2 Teoremas de Hohenberg e Kohn

Dada à densidade eletrônica de um sistema $\rho(\vec{r})$, o potencial externo $v(\vec{r})$ correspondente é determinado univocamente, $\rho(\vec{r}) \rightarrow v(\vec{r})$. Desta forma, conhecendo-se a densidade eletrônica determina-se o potencial v , e trivialmente N , sendo assim $\rho(\vec{r})$ (MARQUES & BOTTI, 2010). Determina o Hamiltoniano \hat{H} , então implicitamente todas as propriedades deriváveis do \hat{H} . (PARR & YANG, 1989; CAMARGO *et al.*, 2008;). Ou seja $\rho(\vec{r}) \xrightarrow{HK} \left\{ \begin{matrix} N \\ v(\vec{r}) \end{matrix} \right\} \rightarrow \hat{H} \rightarrow \Psi \rightarrow \text{todos os observáveis}$.

A prova do teorema de Hohenberg e Kohn (Anexo I) é feita reduzindo-se ao absurdo, tendo como premissa o fato de que dois potenciais externos diferentes, v e v' , levam a densidades de carga diferentes ρ . Assim pode-se escrever explicitamente o funcional da energia total do sistema como:

$$E \equiv E_v[\rho(\vec{r})] = \int v(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + F_{HK}[\rho(\vec{r})] \quad \text{Eq. (30)}$$

Para uma densidade tentativa $\rho'(\vec{r})$, tal que $\rho'(\vec{r}) > 0$ e $\int \rho'(\vec{r}) d\vec{r} = N$, tem-se que:

$$E_v[\rho'(\vec{r})] \geq E_0 \quad \text{Eq. (31)}$$

Onde $E_v[\rho'(\vec{r})]$ é o funcional da energia definido pela Eq. (30). De acordo com o segundo teorema HK, cuja prova está no Anexo II, para um potencial externo em particular, o estado fundamental exato do sistema é o valor mínimo global para o funcional em questão e a densidade que minimiza este funcional é a densidade exata do estado fundamental. Assim, o estado fundamental pode ser obtido iterativamente (MARTIN, 2004) Os teoremas HK garantem que a densidade eletrônica seja suficiente para descrever o sistema, porém, não mostram como calcular a energia do sistema. O procedimento que calcula energias foi posteriormente descrito por W.Kohn e L.J. Shan (CAMARGO, 2001).

2.5.3 O método de Kohn-Shan

O problema prático para se obter E_0 a partir de ρ_0 , sem ter que recorrer à função de onda eletrônica, foi resolvido por Kohn e Shan (SILVA *et al.*, 2009). A ideia foi construir um sistema de elétrons “fictícios”, onde estes não interagissem entre si, mas cuja densidade fosse igual à densidade do sistema original (MARQUES & BOTTI, 2006). Eles propuseram um conjunto de equações, nas quais, um sistema de partículas interagentes fosse substituído por um sistema não interagentes, que fornecesse um potencial externo fictício v_s . Assim a energia cinética no sistema não interagente foi definida como:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad \text{Eq. (32)}$$

e uma função densidade eletrônica, ρ_s dada por:

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_i^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad \text{Eq. (33)}$$

Que podem ser escritos em função da autofunção Ψ_i , associada aos outros valores do Hamiltoniano monoelétrônico não interagente,

$$\hat{H}_s \psi_i = \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{v}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad \text{Eq. (34)}$$

E utilizando os teoremas de Hohenberg e Kohn, reescreveram a energia do estado fundamental, Eq. (35), dependendo da energia cinética não interagente e do potencial de repulsão clássico elétron-elétron, $U_s[\rho]$.

$$E_{ks}[\rho] = V_s[\rho] + U_s[\rho] + T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Eq. (35)}$$

$$\text{Onde } V_s[\rho] = \int \rho_0(r) v_s(r) dr, U_s[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_0(r_1)\rho_0(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2, T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{2n}$$

$$\langle \psi_1^{ks}(1) | \nabla_1^2 | \psi_1^{ks}(1) \rangle e E_{xc}(\rho) = T[\rho] - T_s[\rho] + U[\rho] - U_s[\rho].$$

No último termo da Eq. (35), $E_{xc}[\rho]$, está toda a informação da energia não clássica, tornando-se necessária a sua aproximação por métodos empíricos (SILVA *et al.*, 2009). A aproximação mais simples, *Local Density Approximation* (LDA), se fundamenta na representação do potencial de troca e correlação com caráter local. Para muitas propriedades em sólidos, a LDA fornece resultados satisfatórios (BARTH, 2004), como a distância de equilíbrio, geometrias, frequência de vibração e densidade de carga, predizendo corretamente tendências físicas de diferentes sistemas e com resultados superiores a Hartree-Fock (HF).

Na tentativa de corrigir os erros provenientes da não homogeneidade da densidade eletrônica no espaço, principalmente nos sistemas moleculares, introduziu-se correções à LDA. Um desses modelos foi o *Generalized Gradient Approximation* (GGA). Também são frequentemente utilizados funcionais híbridos, mesclando termos de troca oriundos da metodologia HF com parâmetros empíricos (VIANNA *et al.*, 2004); um exemplo largamente usado é o B3LYP³, um dos funcionais mais bem sucedidos da atualidade, que é denotado a combinação do funcional de troca de Becke com o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr (MORGON & CUSTÓDIO, 1995). A escolha adequada do funcional é fundamental no uso do método DFT (LEACH, 2001).

³ O funcional B3LYP, apesar de não ser o mais robusto, foi utilizado neste trabalho, por apresentar resultados consistentes.

3.0 METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

O método cristalográfico fornece as coordenadas tridimensionais das posições dos átomos da estrutura molecular de compostos no estado cristalino. É uma metodologia interdisciplinar, com contribuições relevantes para a biologia estrutural, física, química, tecnologia farmacêutica e outros (NAPOLITANO *et al.*, 2005).

O conhecimento estrutural de pequenas moléculas, tanto sintéticas quanto isoladas de fontes naturais, representa uma importante informação no trabalho científico. Para esse fim, há uma variedade de técnicas químicas e físicas, estas últimas associadas, em especial, aos métodos espectroscópicos e espectrométricos. Entretanto, poucas são as ferramentas rotineiramente disponíveis quando se faz necessário saber a distribuição espacial relativa dos átomos. Como não somos capazes de enxergar a matéria em nível atômico, precisamos de algo que nos auxilie, se de fato queremos obter informações nesse nível de resolução. Para conhecer a posição espacial relativa dos átomos numa estrutura, precisamos, então, lançar mão de alguma alternativa que nos permita “enxergar”, mesmo que indiretamente, a correspondente imagem. Uma das metodologias mais frutíferas é aquela que faz uso da difração de raios-X (DESCHAMPS, 2010; CLEGG, 2009; NAPOLITANO *et al.*, 2005).

3.1 CRISTALIZAÇÃO

Amostras cristalinas de compostos podem ser obtidas por diversas técnicas. Os métodos de cristalização baseiam na lenta formação de uma solução saturada do sólido. As mais utilizadas são a simples evaporação e a difusão a vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades (CUNHA, 2008).

O monocristal do composto a ser estudado, é montado num capilar de vidro e colocado em um difratômetro de raios-X. A Figura 15-A mostra o difratômetro, modelo Kappa-CCD da Enraf Nonius, que foi utilizado para a análise da estrutura descrita neste trabalho. Esse equipamento consiste em uma fonte de raios-X, um goniômetro de geometria *kappa* e um detector de área tipo CCD. O goniômetro com geometria *kappa* possui um sistema de quatro graus de liberdade: θ (*theta*), ω (*ômega*), κ (*kappa*) e ϕ (*phi*). O capilar de vidro com o monocristal é montado na

“cabeça do goniômetro” (Figura 15-B) na direção do eixo ϕ apoiada sobre o bloco κ .

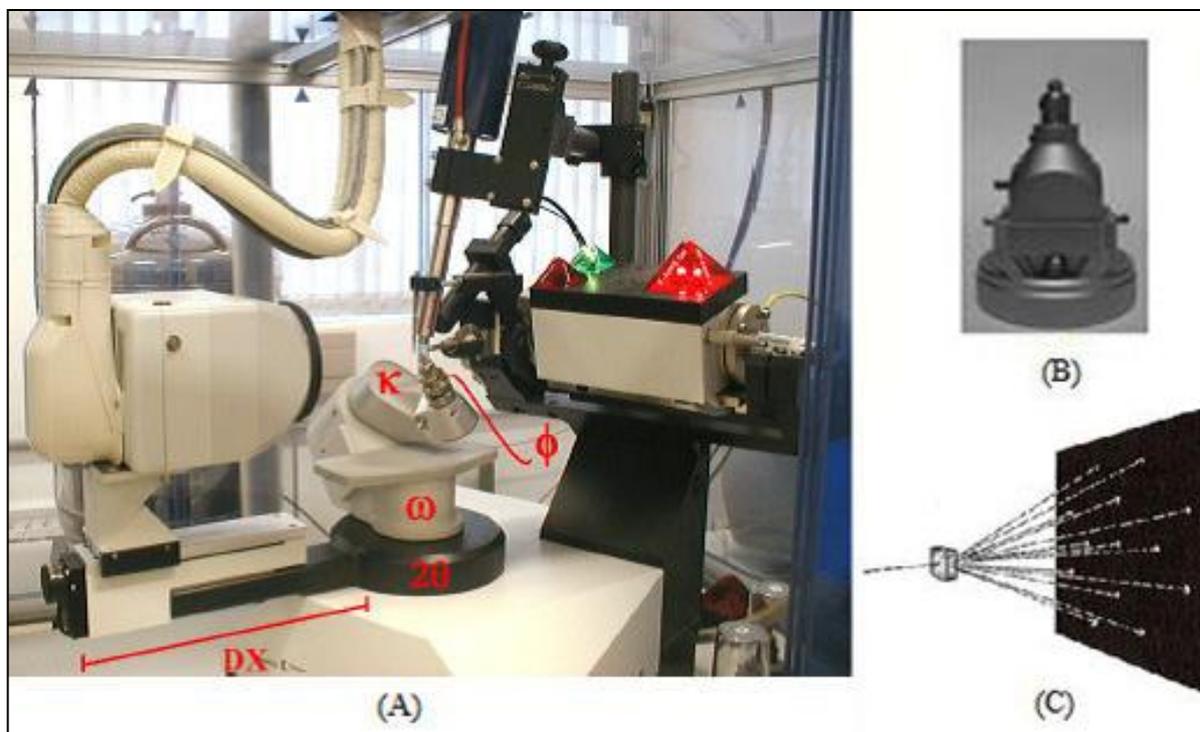


Figura 15: (A) Fotografia do difratômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius do IFSC mostrando as possibilidades de movimento. (B) Cabeça do goniômetro onde é montado o monocristal. (C) Experimento de difração de raios-X.

Os monocristais para a coleta polarizam a luz, têm faces planas bem definidas e são transparentes. Após a montagem do monocristal no difratômetro e da centragem em relação ao feixe primário, o cristal é irradiado com raios-X, monocromáticos e colimados, sendo obtido um padrão de pontos discretos conforme representado na Figura 15-C, mostrando as intensidades de cada reflexão para uma determinada posição do espaço recíproco (MÜLLER, 2009; MÜLLER *et al.*, 2006).

Os dados obtidos do experimento consistem nas intensidades dos fatores de estruturas de cada reflexão para uma determinada posição no espaço recíproco. A grande tarefa na determinação da estrutura cristalina é medir estas intensidades e extrair as informações da forma do arranjo atômico delas (CLEGG, 2009). O trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da cristalografia de raios-X envolve as seguintes etapas: (1) coleta de dados, (2) processamento dos dados e determinação do grupo espacial, (3) resolução da estrutura, (4) refinamento, (5) validação e análise do modelo cristalográfico e depósito no banco de dados apropriados (NAPOLITANO *et al.*, 2005).

3.2 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

A coleta de dados consiste na medida das intensidades das ondas difratadas. Logo após, um computador acoplado ao difratômetro calcula os parâmetros da melhor cela unitária e da matriz de orientação, baseada em reflexões centradas e indexadas, formando um conjunto de dados completos e uma multiplicidade observada alta, que é melhor conseguido com a tecnologia do detector bidimensional tipo CCD (MÜLLER *et al.*, 2006; STOUT & JENSEN, 1989). A partir da matriz orientação, um programa de coleta obtém um conjunto de imagens que, depois de integradas e processadas, levam a um conjunto de reflexões fornecendo tanto a direção hkl quanto a intensidade de cada feixe difratado. De acordo com a teoria cinemática da difração de raios-X, a intensidade observada, I_{hkl} , é proporcional a $|F(hkl)|^2$. Assim, a partir do padrão de distribuição das intensidades obtidas, é possível se determinar os parâmetros de rede e a métrica que possibilitará a obtenção dos dados de simetria (STOUT & JENSEN, 1989). A coleta de dados deste trabalho foi realizada em colaboração com o Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP).

3.3 REDUÇÃO DE DADOS

Na redução dos dados, são obtidos os módulos dos fatores de estrutura, $|F(\vec{h})|$ a partir das intensidades observadas experimentalmente, I_{hkl} , corrigidas pelos diversos fatores que os afetam que é executado por programas que aplicam várias correções como Lorentz, polarização, absorção, extinção primária e secundária, e determina os valores de “incerteza padrão” (σ) para cada reflexão (MÜLLER *et al.*, 2006; STOUT & JENSEN, 1989).

Os dados obtidos em um experimento de difração de raios-X são as intensidades espalhadas I_{hkl} em direções definidas, as quais podem ser relacionadas apenas à amplitude dos fatores de estrutura, através da relação:

$$I_{hkl} = \frac{I_{in}}{\omega} KL_{hkl} P_{hkl} A_{hkl} e'_{hkl} |(F_{hkl})_T|^2 V_{crist}, \quad \text{Eq. (36)}$$

em que I_{in} é a intensidade do feixe incidente de raios-X, ω é a velocidade angular de rotação do cristal, K é o fator de escala que converte os módulos dos fatores de estrutura em valores relativos para grandezas absolutas, definindo o fator de estrutura F_{hkl} de um máximo de difração, pela Eq. (37),

$$\frac{E_{esp(hkl)}}{E_{in}f_e}, \quad \text{Eq. (37)}$$

a qual nos permite inferir que tais fatores de estrutura F_{hkl} são grandezas relativas, normalizadas em relação ao produto $E_{in}f_e$, então, para levar F_{hkl} para o valor absoluto, devemos multiplicá-lo tanto por $E_{in}(I_{in} = E_{in}^2)$ quanto por f_e , termo este embutido no fator de escala $K(K = f_e^2 N^2)$, onde N é o número total de celas unitárias contidas dentro do volume V_{crist} do cristal, L_{hkl} é o fator de Lorentz que corrige as diferentes oportunidades temporais e geométricas que diferentes pontos de rede recíproca têm para difratar em função da intersecção com a esfera de Ewald $L_{hkl} = 1/\text{sen}2\theta$, P_{hkl} é o fator de polarização, A_{hkl} é o termo que corrige o efeito de absorção dos raios-X e assume a forma de $e^{-\mu x}$, onde μ é o coeficiente de absorção linear do cristal e x é a trajetória total percorrida pelos feixes incidente e espalhado, e'_{hkl} corrige os efeitos de extinção primária (reflexões múltiplas por planos de Bragg fortemente espalhadores de raios-X) e secundária (decréscimo da radiação incidente dentro do interior do cristal devido à difração por planos mais extensos) e é a função do número de planos perfeitamente paralelos dentro do cristal, entre outras variáveis. Por fim, o quadrado do módulo do fator de estrutura, presente na Eq. (36), que corrige as intensidades dos máximos de difração de raios-X, considera o fator de estrutura já corrigido em função da temperatura, conforme Eq. (38) (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

$$(F_{hkl})_T = \sum_j (f_j)_T e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Eq. (38)}$$

3.4 DETERMINAÇÃO DO GRUPO ESPACIAL

O primeiro passo do tratamento das reflexões obtidas da difração é a chamada Estatística de Wilson. Arthur J. Wilson (WILSON, 1949) notou que enquanto as intensidades das reflexões de Bragg, na média, dependem somente do conteúdo atômico da cela unitária, o padrão de distribuição das intensidades (fatores de estruturas normalizados) $E(\vec{h})$ sobre um valor médio é dependente se a estrutura é centrossimétrica ou não. Esta é a base fundamental da distribuição estatística de Wilson, de maneira que a média do valor de $|E|^2$ é 1 para todos os dados, devendo ser também 1 para os subconjuntos de dados de valores de $\text{sen}\theta$ diferentes.

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 Friedel explica tal fato observando-se que intensidades de índices hkl são iguais aos $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$. Este é um importante atributo para se verificar o grupo espacial. A lei de Friedel leva à presença de centro de inversão no padrão de difração, qualquer simetria nas intensidades implica nesta lei, e é chamada Classe de Laue, que aponta para o grupo pontual. 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.*, 2011). A Tabela 3 lista alguns critérios de extinções sistemáticas adotadas para qualificar o grupo espacial, onde, n é um inteiro qualquer (positivo, negativo ou zero), e $2n$ representam qualquer número par. Então, por exemplo, para uma reflexão a ser observada em uma cela unitária “corpo centrado”, a soma de todos os três índices deve ser par. Se a soma for ímpar, a reflexão tem intensidade zero. Alguns grupos espaciais podem ser determinados unicamente a partir da simetria de Laue e das ausências sistemáticas. Felizmente, estes incluem os dois grupos espaciais mais comuns $P2_1/c$ (alternativamente ajustados $P2_1/n$ e $P2_1/a$ pela escolha dos diferentes eixos de cela) e $P2_12_12_1$ bem como vários outros grupos espaciais relativamente comuns (CLEGG, 2009; STOUT & JENSEN, 1989).

Tabela 3: Ausências sistemáticas mais comuns

Reflexões afetadas	Elementos de simetria translacional	Condições
Nenhuma	P- rede primitiva	Nenhuma
hkl	A- rede centrada	$k + l = 2n + 1$
hkl	B- rede centrada	$h + l = 2n + 1$
hkl	C- rede centrada	$h + k = 2n + 1$
hkl	F- face centrada	$k + l = 2n + 1$ $h + l = 2n + 1$ $h + k = 2n + 1$
hkl	I- corpo centrado	$h + k + l = 2n + 1$
$0kl$	b- planos de deslizamento II (100)	$k = 2n + 1$
	c- planos de deslizamento II (100)	$l = 2n + 1$
	n- planos de deslizamento II (100)	$k + l = 2n + 1$
	d- planos de deslizamento II (100)	$k + l = 4n + 1$
$h0l$	a- planos de deslizamento II (010)	$h = 2n + 1$
	c- planos de deslizamento II (010)	$l = 2n + 1$
	n- planos de deslizamento II (010)	$h + l = 2n + 1$
	d- planos de deslizamento II (010)	$h + l = 4n + 1$
$hk0$	a- planos de deslizamento II (001)	$h = 2n + 1$
	b- planos de deslizamento II (001)	$k = 2n + 1$
	n- planos de deslizamento II (001)	$h + k = 2n + 1$
	d- planos de deslizamento II (001)	$h + k = 4n + 1$
$h00$	2_1 - eixo helicoidal ao longo de a	$h = 2n + 1$
$0k0$	2_1 - eixo helicoidal ao longo de b	$k = 2n + 1$
$00l$	$2_1 4_2$ - eixo helicoidal ao longo de c	$l = 2n + 1$

3.5 SOLUÇÃO E REFINAMENTO

Conhecendo os parâmetros da cela, do conteúdo aproximado da cela unitária e da simetria cristalina, utilizam-se programas computacionais que aplicarão métodos estatísticos de análise possibilitando resolver a estrutura. A etapa de solução da estrutura está associada à obtenção da fase $\phi(\vec{h})$ de cada reflexão medida, construindo assim possíveis mapas de densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Ainda que não exista uma solução geral para o problema da fase, foram descobertas certas relações matemáticas entre fatores de estrutura a partir das quais certo conjunto de fases pode ser encontrado diretamente, obtido por meio dos Métodos Diretos (STOUT & JENSEN, 1989). Um

programa computacional utilizado para a resolução da estrutura é o SHELXS 97 (SHELDRICK, 2008), do pacote de programas WingGX (FARRUGIA, 2012). Os métodos utilizados com mais frequência para a solução das estruturas são os Métodos Diretos. O processo de solução obedece à seguinte ordem:

- I. 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;
- II. identificação de relações entre três fases para um conjunto inicial;
- III. escolha de um subconjunto de maiores valores de $E(\vec{h})$ atribuindo-se fases a estes, de modo aleatório ou calculado conforme um mapa de densidade eletrônico aproximado;
- IV. processo iterativo de derivação de novas fases a partir das fases iniciais;
- V. seleção do melhor conjunto de fases e cálculo da Densidade Eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; CLEGG, 2009).

A partir do 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 interativos que revelam as posições aproximadas de átomos adicionais até que seja obtida uma estrutura preliminar (MÜLLER *et al.*, 2006;).

O refinamento é o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observado $|F(\vec{h})|_{\text{obs}}$ e calculado $|F(\vec{h})|_{\text{calc}}$, que realiza pequenas modificações nos parâmetros atômicos determinados, portanto das fases $\varphi(\vec{h})$ calculadas, para a estrutura aproximada. Uma vez obtida a estrutura molecular inicial, as posições atômicas deverão ser refinadas utilizando a técnica dos mínimos quadrados até obter a melhor convergência entre os dados de intensidade observados e os calculados, de acordo com o modelo da estrutura preliminar (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Os Mínimos Quadrados⁴ são

⁴ Mínimos Quadrados é a abordagem mais comum para a determinação de estruturas inorgânicas ou moléculas pequenas, minimizando uma função $\sum w(Y_o - Y_c)^2$, onde Y_o representa a intensidade de um ponto de difração observada ou a reflexão a partir de um plano reticular do cristal, Y_c é o valor calculado a partir do modelo estrutural para a mesma reflexão, e w é um peso atribuído. Os pesos geralmente representam uma estimativa da precisão da medida. A soma é feita sobre todas as reflexões medidas. Adaptado do *Online Dictionary of Crystallography* (disponível em www.iucr.org).

princípios em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada por meio da função M (MÜLLER *et al.*, 2006) conforme a Eq. (39):

$$M = \sum_{\vec{h}} w_h \left[|F(\vec{h})|_{obs}^2 - |F(\vec{h})|_{cal}^2 \right]^2 \quad \text{Eq. (39)}$$

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

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

A análise dos possíveis erros referentes ao modelo construído é feito na validação, onde se avaliará a exatidão e a precisão desses resultados, sendo importantes para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Existem dois tipos de erros: os sistemáticos, que podem ser identificados e corrigidos, e os randômicos, que não podem ser corrigidos, pois ocorrem em variáveis não controláveis. Os índices estatísticos analisam as diferenças entre o conjunto de dados teóricos gerados para o modelo construído dado pelo $\sum F(\vec{h}_{calc})$ e o conjunto de dados experimentais medidos a partir do cristal dado pelo $\sum F(\vec{h}_{obs})$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Esses índices são avaliados estatisticamente pelas Figuras de Mérito, que são:

- I. *Goodness of Fit* (GOOF) é o grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos se ajusta aos valores esperados, afetados pelos erros randômicos, conforme a Eq. (40):

$$Goof = \left[\sum_{\vec{h}} w \frac{\left(|F(\vec{h})|_{obs}^2 - |F(\vec{h})|_{cal}^2 \right)}{(m - n)} \right] \quad \text{Eq. (40)}$$

Onde m corresponde ao número de observações e n o número de parâmetros do refinamento. $GOOF > 5$ indica algum problema com um

dos conjuntos. O valor ideal para a figura de mérito GOOF é a unidade.

- II. Índice de discordância, R , é o grau de precisão do modelo cristalográfico construído, conforme a Eq. (41):

$$R = \sum_{\vec{h}} \left[\frac{|F(\vec{h})_{obs} - |F(\vec{h})_{calc}|}{\sum |F(\vec{h})_{obs}|} \right] \quad \text{Eq. (41)}$$

Para uma estrutura confiável, o valor de R deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Elevados ao quadrado todos os fatores de estrutura associados, os correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação aos correspondentes às reflexões fracas, sendo obtida a figura de mérito R_w , conforme a Eq. (42):

$$R_w = \left(\frac{\sum w \left(|F(\vec{h})_{obs}|^2 - |F(\vec{h})_{calc}|^2 \right)^2}{\sum w \left(|F(\vec{h})_{obs}|^2 \right)^2} \right)^{1/2} \quad \text{Eq. (42)}$$

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

3.6 VALIDAÇÃO

A validação procura verificar se a informação reportada no arquivo CIF está completa. É nesta fase que analisamos possíveis erros do modelo estrutural construído na etapa da determinação. Em geral, existem dois tipos de erros: os sistemáticos, que tem sua origem associada ao equipamento e/ou à técnica

experimental, sendo identificados e corrigidos; e os randômicos, que surgem a partir de variáveis não controláveis, e não podem ser corrigidos (NAPOLITANO *et al.*, 2005). Os critérios analisados são: coerência química da estrutura, conjunto de dados, precisão nas distâncias e ângulos de ligação, índice estatístico, vibração térmica dos átomos, interações intermoleculares, desordem no cristal e completeza do espaço tridimensional cristalino (MÜLLER *et al.*, 2006). Para isso, programas tais como PLATON (SPEK, 2003) fazem comparações entre os dados reportados e calculados como: volume, dimensões de cela, fórmula molecular, grupos espaciais, densidade calculada, etc. Posteriormente, a qualidade da análise é avaliada pelos índices R e *GOOF* levando-se em consideração todo conjunto de procedimentos.

Ao passar pela etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato CIF pode ser depositado no banco de dados apropriado. Quando se trata de pequenas moléculas é comum utilizar o *Cambridge Structural Database* (CSD), mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) (ALLEN & MOTHERWELL, 2002). Para proteínas e macromoléculas biológicas utiliza-se para depósito o banco de dados *Protein Data Bank* (PDB).

4.0 ESTUDO DA CHALCONA C₁₇H₁₅O₂F

4.1 INTRODUÇÃO

O termo chalcona foi primeiramente utilizado pelo químico polonês Stanislaw Kostanecki, que em 1899, desenvolveu um trabalho pioneiro na síntese de compostos naturais coloridos, os flavonóides (DHAR, 1981). Chalconas são intermediários de flavonóides biossintéticos de grande interesse por exibirem um amplo espectro de atividades biológicas (BANDGAR *et al.*, 2010; TAKAHASHI *et al.*, 2005). Os derivados de chalconas foram relatados com ação anti-inflamatória, antioxidante, anticarcinogênica, antibiótica, analgésica, antipirética, anti-malária e antialérgica (KAMAL *et al.*, 2012; WU *et al.*, 2011; TAKAHASHI *et al.*, 2005). Em particular, as chalconas fluoradas tem sido reportadas com apreciável ação anticarcinogênica (NAKAMURA *et al.*, 2002). O trabalho de Nakamura mostra que C–F em compostos biologicamente ativos resulta em alterações nas propriedades físico-químicas, tal como as chalconas fluoradas que tem atividade equivalente, em comparação com o composto não fluorado.

Considerando a importância das chalconas fluoradas, é relatada a estrutura cristalina (Figura 16). Esta molécula cristaliza no grupo espacial centrossimétrico com duas conformações independentes na unidade assimétrica, mostrando algumas características relacionadas com moléculas de sistemas estruturais de $Z' > 1$; como: baixa simetria, multiplicidade conformacional e geométrica, interações fracas, como também as interações estruturais aromáticas (STEED, 2003; ANDERSON & MOTHERWELL, 2008). Foi realizado um estudo detalhado, cristalográfico e computacional, da unidade assimétrica, descrevendo o empacotamento, interação geométrica, potencial eletrostático e os parâmetros termodinâmicos.

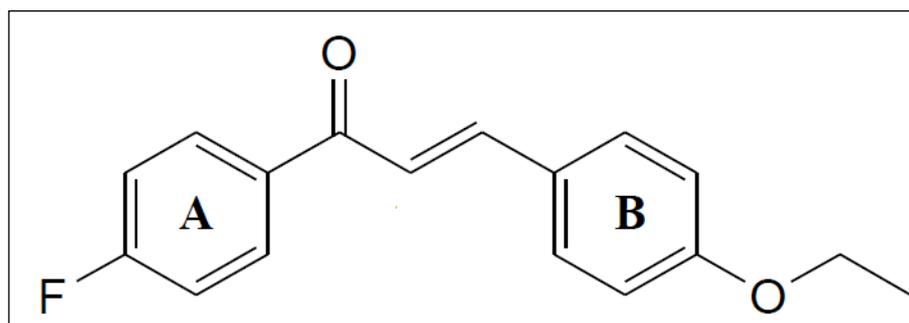


Figura 16: Fórmula estrutural da chalcona C₁₇H₁₅O₂F

4.2.PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

A chalcona, $C_{17}H_{15}O_2F$, foi preparada pela condensação aldólica de Claisen-Schmidt pela reação da mistura de 4-Fluor-acetofenona (0,3 mg, 2 mmol) com 4, etoxi-benzaldeído (0,39 mg, 2 mmol) e NaOH (50% p / v) em metanol a temperatura 293K durante 24 horas. O sólido amarelo claro (m.p. 404.25-405.65 K) obtido foi filtrado, lavado com água e seco.

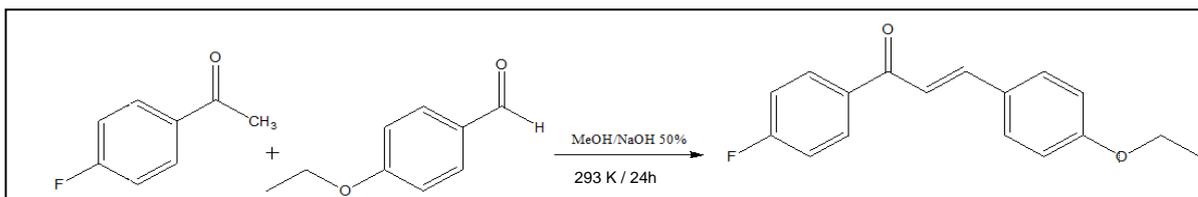


Figura 17: Representação do esquema de síntese da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$ via catálise básica

O processo de formação de cristais foi realizado dentro do Laboratório de Enzimologia da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas (UNUCET) da UEG de Anápolis, cujo método utilizado foi o de evaporação lenta. Os monocristais obtidos, com qualidade adequada para difração de raios-X, foram cultivados em metanol. Os dados de difração de raios-X foram coletados a temperatura ambiente utilizando um Difratorômetro KAPPA-CCD com $MoK\alpha$ radiação ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

A estrutura foi resolvida por Métodos Diretos e anisotropicamente refinado com matriz completa de mínimos quadrados, minimizando as diferenças entre fatores de estrutura observados e calculados em F^2 , usando SHELXL97 do pacote de programas WingX (SHELDRICK, 1990; FARRUGIA, 2012). Os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas, e refinados eliminando restrições. Os dados cristalográficos foram depositados no CCDC, sob os números 5689 CCDC. Cópias dos dados podem ser obtidas, gratuitamente, através www.ccdc.cam.ac.uk. A estrutura eletrônica da unidade assimétrica foi investigada pela DFT. Todos os cálculos foram realizados utilizando o Programa Gaussian 03 (Frisch *et al.*, 2004). Os parâmetros otimizados da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$, (comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos torção) foram obtidos através do conjunto de base 6-311++g(d,p) e três parâmetros híbridos (B3LYP), denotando a combinação do funcional de troca de Becke com o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr (BECKE, 1993). A varredura fixa da curva do

potencial de energia, em torno do grupo C6-fluorfenil, foi realizada variando o ângulo de torção C6–C7–C8=C9 com uma escala de 10°, partindo de 0° a 360°.

Na varredura fixa em torno do grupo C6-fluor, as contribuições da energia do *Zero Point Vibrational Energy* (ZPVE) são insignificantes. Posição de hidrogênio das duas conformações foi modificada para uma melhor descrição de uma barreira energética. O mínimo local na hipersuperfície da energia potencial foi caracterizado pelos cálculos das frequências de vibração. As cargas parciais atômicas calculadas neste trabalho foram derivadas do *Molecular Electrostatic Potencial* (MEP), utilizando o formalismo (CHELPG) desenvolvido por Breneman e Wiberg (BRENEMAN & WIBERG, 1990). Neste método, as cargas atômicas são ajustadas para reproduzir o MEP em vários pontos em torno da molécula. Todas as propriedades acima foram calculadas com nível semelhante de cálculo da otimização. As energias de ligação corrigidas para a interação da conformação na unidade assimétrica foram calculadas de acordo com a equação: $\Delta E = [E(C12) + E(C12) ZPVE] - [E(C1) BSSE + E(C1) ZPVE + E(C2) BSSE + E(C2) ZPVE]$ (BRENEMAN & WIBERG, 1990; SALVADOR *et al.*, 2000), onde ΔE representa a energia de interação, C12 representa a disposição da unidade assimétrica, e C1 e C2 são conformações do composto.

4.3. ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DA CHALCONA C₁₇H₁₅O₂F

A chalcona C₁₇H₁₅O₂F, cristalizada no grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$ com duas conformações independentes (α e β) na unidade assimétrica. Em geral, as características gerais de $Z' > 1$ são: baixa simetria do cristal e multiplicidade molecular conformacional (STEED, 2003; ANDERSON *et al.*, 2008).

A molécula é um chalcona com anéis de 4-fluorfenil 4-etoxifenil ligadas nas extremidades opostas do grupo –CO–CH=CH–. A Figura 18 mostra a representação Ortep da unidade assimétrica da estrutura com elipsóides a 50% de probabilidade, e a Figura 19 mostra a unidade molecular da conformação α (Ortep).

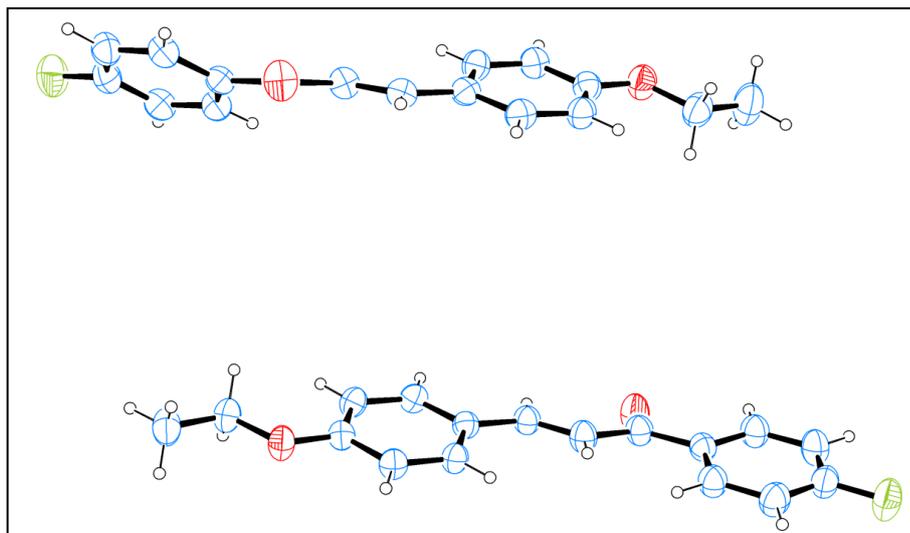


Figura 18: Representação Ortep da unidade assimétrica, com 50% de probabilidade, ilustrando duas moléculas independentes da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$.

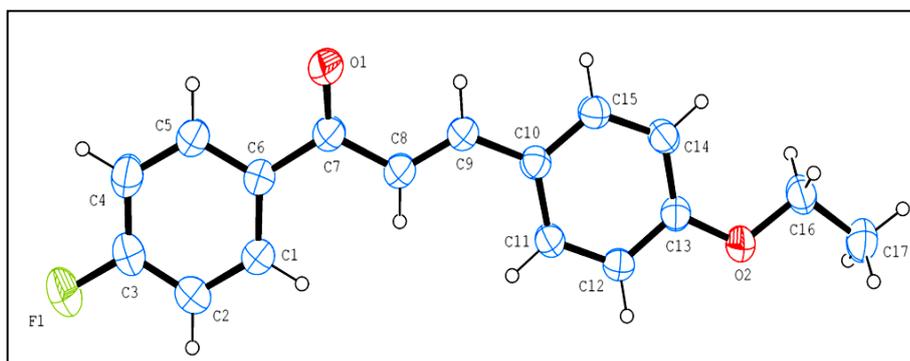


Figura 19: Representação Ortep da conformação α da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$.

As conformações sobrepostas (Figura 20) mostram diferenças significativas no ângulo diedral C6–C7–C8=C9, indicando a orientação do grupo fenil fluorado. A conformação α , C6–C7–C8=C9, é uma molécula planar, com $-177,16^\circ$, e os dois anéis de benzeno formam um ângulo diedral de $6,53^\circ$. A rotação livre em torno de C6–C7, em sistemas conjugados, aceitou a hipótese de que a conformação plana maximizou a estrutura. A conformação β , C6'–C7'–C8'=C9', com $-170,91^\circ$, e os anéis aromáticos são significativamente distorcidos por $48,90^\circ$, em relação um ao outro. Em ambas as moléculas, a ligação C8=C9 tem configuração *trans* no grupo fenil etoxilado prop-2-en-1-ona, sendo essencialmente planar; C14–C13–O2–C16 ($1,21^\circ$ e $4,5^\circ$) para as conformações α e β , respectivamente; e C13–O2–C16–C17 ($-176,61^\circ$ e $175,45^\circ$) para as conformações α e β , respectivamente; com desvios máximos de $0,0256^\circ$.

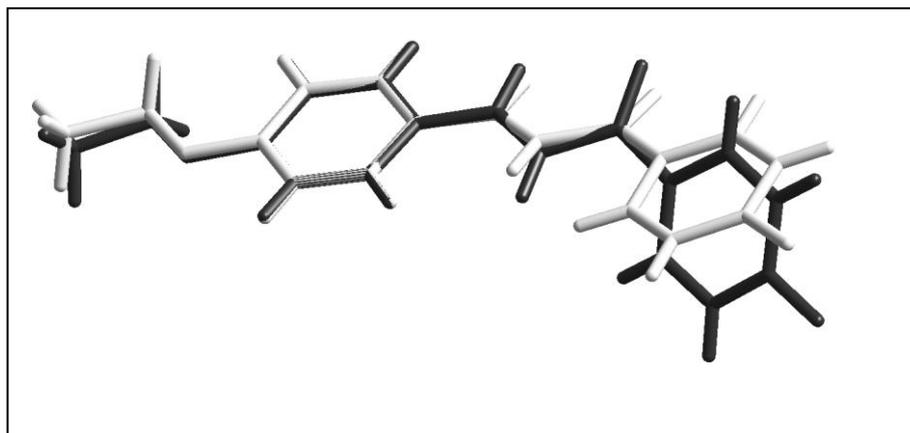


Figura 20: Sobreposição das conformações independentes observadas na unidade assimétrica para a chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. A conformação α está representada em branco, e a conformação β em cinza.

A comparação estrutural, de chalconas similares, feitas através do programa Mogul no CSD, para o ângulo diedral C7–C8=C9–C10 (Figura 21), mostra um valor preferencial coincidindo com o da conformação α ($177,90^\circ$).

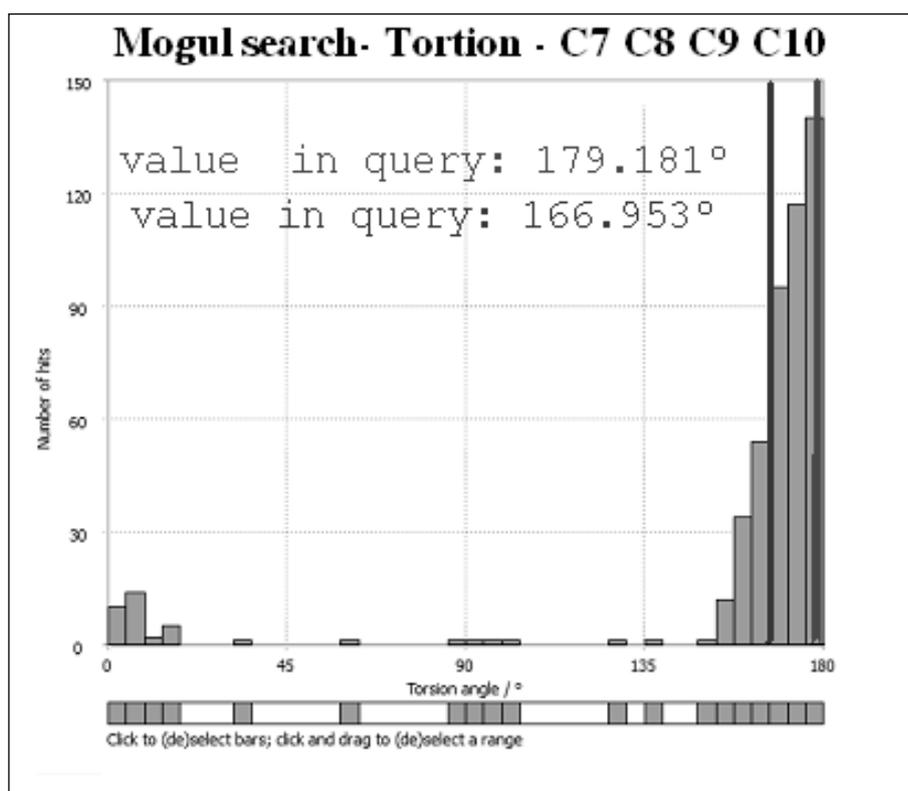


Figura 21: Resultado, em forma de histograma, da busca realizada no CSD pelo programa Mogul.

As informações adicionais da determinação da estrutura cristalina é dada na Tabela 4.

Tabela 4: Dados cristalográficos e refinamento de estrutura

Massa Molecular	270,3 u.a
Temperatura	293 K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$
Parâmetros da cela unitária	$a= 5,85340(2)$ Å $b= 15,6909(3)$ Å $c= 16,4499(3)$ Å $\alpha= 66,9110^\circ(2)$ $\beta= 87,6500^\circ(2)$ $\gamma= 88,9080^\circ(2)$.
Volume	1388,64 Å ³
Z	4
Z'	2
Densidade calculada	1,29 mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,093mm ⁻¹
F(000)	568
Reflexões coletadas independentes	29815/5667
Métodos de refinamento	Mínimos Quadrados
Goodness-of-fit on F ²	1,045
Índice final de R [$I > 2\sigma(I)$]	0,0647
Índices (todos os dados)	0,099

As Tabelas, 5, 6 e 7, em sequência, representam as distâncias interatômicas, os ângulos de ligação intramolecular e os ângulos diedrais, com seus respectivos desvios padrões para as conformações α e β .

Tabela 5: Distância Interatômica dos átomos das conformações α e β da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$.

Conformação α		Conformação β	
Ligação entre os átomos	Distância (Å)	Ligação entre os átomos	Distância (Å)
O(2)-C(13)	1,362(2)	O(2')-C(13')	1,371(2)
O(2)-C(16)	1,432(2)	O(2')-C(16')	1,418(2)
C(13)-C(12)	1,386(2)	C(13')-C(12')	1,383(2)
C(13)-C(14)	1,388(2)	C(13')-C(14')	1,388(2)
O(1)-C(7)	1,224(2)	O(1')-C(7')	1,2243(2)
C(10)-C(15)	1,391(2)	C(10')-C(15')	1,392(2)
C(10)-C(11)	1,402(2)	C(10')-C(11')	1,398(2)
C(10)-C(9)	1,450(2)	C(10')-C(9')	1,452(2)
C(11)-C(12)	1,367(2)	C(12')-C(11')	1,364(2)
C(11)-H(11)	0,9300	C(11')-H(11')	0,9300
C(12)-H(12)	0,9300	C(12')-H(12')	0,9300
C(14)-C(15)	1,379(2)	C(15')-C(14')	1,381(2)
C(14)-H(14)	0,9300	C(14')-H(14')	0,9300
C(8)-C(9)	1,327(2)	C(9')-C(8')	1,334(2)
C(8)-C(7)	1,468(2)	C(7')-C(8')	1,471(2)
C(8)-H(8)	0,9300	C(8')-H(8')	0,9300
C(9)-H(9)	0,9300	C(9')-H(9')	0,9300
F(1)-C(3)	1,358(2)	F(1')-C(3')	1,361(2)
C(15)-H(15)	0,9300	C(15')-H(15')	0,9300
C(6)-C(5)	1,384(2)	C(6')-C(5')	1,391(2)
C(6)-C(1)	1,391(2)	C(6')-C(1')	1,391(2)
C(6)-C(7)	1,492(2)	C(6')-C(7')	1,489(2)
C(1)-C(2)	1,374(2)	C(1')-C(2')	1,377(2)
C(1)-H(1)	0,9300	C(1')-H(1')	0,9300
C(16)-C(17)	1,491(3)	C(16')-C(17')	1,488(3)
C(16)-H(16A)	0,9700	C(16')-H(16C)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700	C(16')-H(16D)	0,9700
C(2)-C(3)	1,360(3)	C(2')-C(3')	1,365(2)
C(2)-H(2)	0,9300	C(2')-H(2')	0,9300
C(5)-C(4)	1,371(2)	C(4')-C(5')	1,375(2)
C(5)-H(5)	0,9300	C(5')-H(5')	0,9300
C(4)-C(3)	1,365(3)	C(4')-C(3')	1,373(2)
C(4)-H(4)	0,9300	C(4')-H(4')	0,9300
C(17)-H(17A)	0,9600	C(17')-H(17D)	0,9600
C(17)-H(17B)	0,9600	C(17')-H(17E)	0,9600
C(17)-H(17C)	0,9600	C(17')-H(17F)	0,9600

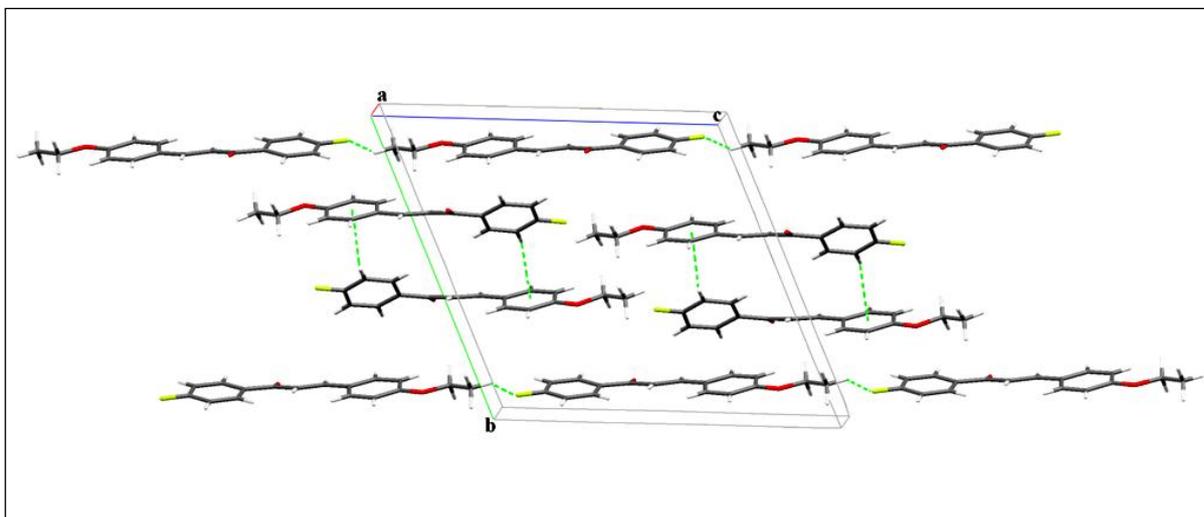
Tabela 6: Ângulos de ligações para os átomos das conformações α e β chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$.

Conformação α		Conformação β	
Ângulos de Ligação	(°)	Ângulos de Ligação	(°)
C(13)-O(2)-C(16)	118,5(2)	C(13')-O(2')-C(16')	117,5(2)
O(2)-C(13)-C(12)	115,8(2)	O(2')-C(13')-C(12')	115,6(2)
O(2)-C(13)-C(14)	124,8(2)	O(2')-C(13')-C(14')	125,0(2)
C(12)-C(13)-C(14)	119,3(2)	C(12')-C(13')-C(14')	119,3(2)
C(15)-C(10)-C(11)	117,0(2)	C(15')-C(10')-C(11')	116,6(2)
C(15)-C(10)-C(9)	119,8(2)	C(15')-C(10')-C(9')	120,0(2)
C(11)-C(10)-C(9)	123,1(2)	C(11')-C(10')-C(9')	123,2(2)
C(12)-C(11)-C(10)	121,0(2)	C(12')-C(11')-C(10')	122,0(2)
C(12)-C(11)-H(11)	119,5	C(12')-C(11')-H(11')	119,0
C(10)-C(11)-H(11)	119,5	C(10')-C(11')-H(11')	119,0
C(11)-C(12)-C(13)	120,9(2)	C(11')-C(12')-C(13')	120,3(2)
C(11)-C(12)-H(12)	119,5	C(11')-C(12')-H(12')	119,8
C(13)-C(12)-H(12)	119,5	C(13')-C(12')-H(12')	119,8
C(15)-C(14)-C(13)	119,2(2)	C(15')-C(14')-C(13')	119,5(2)
C(15)-C(14)-H(14)	120,4	C(15')-C(14')-H(14')	120,2
C(13)-C(14)-H(14)	120,4	C(13')-C(14')-H(14')	120,2
C(9)-C(8)-C(7)	121,7(2)	C(9')-C(8')-C(7')	121,1(2)
C(9)-C(8)-H(8)	119,1	C(9')-C(8')-H(8')	119,4
C(7)-C(8)-H(8)	119,1	C(7')-C(8')-H(8')	119,4
C(8)-C(9)-C(10)	128,4(2)	C(8')-C(9')-C(10')	128,3(2)
C(8)-C(9)-H(9)	115,8	C(8')-C(9')-H(9')	115,8
C(10)-C(9)-H(9)	115,8	C(10')-C(9')-H(9')	115,8
C(14)-C(15)-C(10)	122,4(2)	C(14')-C(15')-C(10')	122,0(2)
C(14)-C(15)-H(15)	118,8	C(14')-C(15')-H(15')	119,0
C(10)-C(15)-H(15)	118,8	C(10')-C(15')-H(15')	119,0
C(5)-C(6)-C(1)	118,1(2)	C(5')-C(6')-C(1')	118,6(2)
C(5)-C(6)-C(7)	118,9(2)	C(5')-C(6')-C(7')	118,9(2)
C(1)-C(6)-C(7)	122,9(2)	C(1')-C(6')-C(7')	122,3(2)
O(1)-C(7)-C(8)	121,4(2)	O(1')-C(7')-C(8')	121,3(2)
O(1)-C(7)-C(6)	119,2(2)	O(1')-C(7')-C(6')	119,8(2)
C(8)-C(7)-C(6)	119,3(2)	C(8')-C(7')-C(6')	118,8(2)
C(2)-C(1)-C(6)	120,9(2)	C(2')-C(1')-C(6')	120,3(2)
C(2)-C(1)-H(1)	119,5	C(2')-C(1')-H(1')	119,8
C(6)-C(1)-H(1)	119,5	C(6')-C(1')-H(1')	119,8
O(2)-C(16)-C(17)	107,5(2)	O(2')-C(16')-C(17')	108,6(2)
O(2)-C(16)-H(16A)	110,2	O(2')-C(16')-H(16C)	110,0
C(17)-C(16)-H(16A)	110,2	C(17')-C(16')-H(16C)	110,0
O(2)-C(16)-H(16B)	110,2	O(2')-C(16')-H(16D)	110,0
C(17)-C(16)-H(16B)	110,2	C(17')-C(16')-H(16D)	110,0
H(16A)-C(16)-H(16B)	108,5	H(16C)-C(16')-H(16D)	108,3
C(3)-C(2)-C(1)	118,7(2)	C(3')-C(2')-C(1')	118,9(2)
C(3)-C(2)-H(2)	120,6	C(3')-C(2')-H(2')	120,5
C(1)-C(2)-H(2)	120,6	C(1')-C(2')-H(2')	120,5
C(4)-C(5)-C(6)	121,1(2)	C(4')-C(5')-C(6')	121,5(2)
C(4)-C(5)-H(5)	119,4	C(4')-C(5')-H(5')	119,2
C(6)-C(5)-H(5)	119,4	C(6')-C(5')-H(5')	119,2
C(3)-C(4)-C(5)	118,7(2)	C(3')-C(4')-C(5')	117,6(2)
C(3)-C(4)-H(4)	120,6	C(3')-C(4')-H(4')	121,2
C(5)-C(4)-H(4)	120,6	C(5')-C(4')-H(4')	121,2
F(1)-C(3)-C(2)	118,9(2)	F(1')-C(3')-C(2')	118,8(2)
F(1)-C(3)-C(4)	118,7(2)	F(1')-C(3')-C(4')	118,2(2)
C(2)-C(3)-C(4)	122,2(2)	C(2')-C(3')-C(4')	122,8(2)
C(16)-C(17)-H(17A)	109,5	C(16')-C(17')-H(17D)	109,5
C(16)-C(17)-H(17B)	109,5	C(16')-C(17')-H(17E)	109,5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109,5	H(17D)-C(17')-H(17E)	109,5
C(16)-C(17)-H(17C)	109,5	C(16')-C(17')-H(17F)	109,5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109,5	H(17D)-C(17')-H(17F)	109,5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109,5	H(17E)-C(17')-H(17F)	109,5

Tabela 7: Ângulos diedras das conformações α e β da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$.

Conformação α		Conformação β	
Ângulo diedrais	($^{\circ}$)	Ângulo diedrais	($^{\circ}$)
C(16)-O(2)-C(13)-C(12)	-179,1(2)	C(16')-O(2')-C(13')-C(12')	-175,9(2)
C(16)-O(2)-C(13)-C(14)	1,2(2)	C(16')-O(2')-C(13')-C(14')	4,5(3)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	0,4(2)	C(15')-C(10')-C(11')-C(12')	0,2(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-177,6(2)	C(9')-C(10')-C(11')-C(12')	178,3(2)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1,2(2)	C(13')-C(12')-C(11')-C(10')	1,4(3)
O(2)-C(13)-C(12)-C(11)	-178,7(2)	O(2')-C(13')-C(12')-C(11')	178,9(2)
C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	0,9(2)	C(14')-C(13')-C(12')-C(11')	-1,5(3)
O(2)-C(13)-C(14)-C(15)	179,8(2)	O(2')-C(13')-C(14')-C(15')	179,6(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0,2(2)	C(12')-C(13')-C(14')-C(15')	0,2(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	177,9(2)	C(10')-C(9')-C(8')-C(7')	-175,0(2)
C(15)-C(10)-C(9)-C(8)	172,6(2)	C(15')-C(10')-C(9')-C(8')	-168,9(2)
C(11)-C(10)-C(9)-C(8)	-9,4(3)	C(11')-C(10')-C(9')-C(8')	13,0(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-1,0(2)	C(10')-C(15')-C(14')-C(13')	1,4(3)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0,8(2)	C(11')-C(10')-C(15')-C(14')	-1,6(2)
C(9)-C(10)-C(15)-C(14)	178,8(2)	C(9')-C(10')-C(15')-C(14')	-179,7(2)
C(9)-C(8)-C(7)-O(1)	-4,2(3)	O(1')-C(7')-C(8')-C(9')	11,5(2)
C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	177,1(2)	C(6')-C(7')-C(8')-C(9')	-170,9(2)
C(5)-C(6)-C(7)-O(1)	12,3(2)	C(5')-C(6')-C(7')-O(1')	25,2(2)
C(1)-C(6)-C(7)-O(1)	-165,6(2)	C(1')-C(6')-C(7')-O(1')	-154,3(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-168,9(2)	C(5')-C(6')-C(7')-C(8')	-152,4(2)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	13,0(2)	C(1')-C(6')-C(7')-C(8')	28,0(2)
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	-1,6(3)	C(5')-C(6')-C(1')-C(2')	-1,5(2)
C(7)-C(6)-C(1)-C(2)	176,4(2)	C(7')-C(6')-C(1')-C(2')	178,0(2)
C(13)-O(2)-C(16)-C(17)	-176,6(2)	C(13')-O(2')-C(16')-C(17')	175,4(2)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1,3(3)	C(6')-C(1')-C(2')-C(3')	1,7(2)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	0,7(3)	C(1')-C(6')-C(5')-C(4')	-0,3(2)
C(7)-C(6)-C(5)-C(4)	-177,4(2)	C(7')-C(6')-C(5')-C(4')	-179,7(2)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	0,5(3)	C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	1,7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-F(1)	179,8(2)	C(1')-C(2')-C(3')-F(1')	179,5(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0,1(3)	C(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-0,3(3)
C(5)-C(4)-C(3)-F(1)	179,2(2)	C(5')-C(4')-C(3')-F(1')	178,7(2)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-0,8(3)	C(5')-C(4')-C(3')-C(2')	-1,4(3)

Na estrutura cristalina, $C_{17}H_{15}O_2F$, as duas moléculas independentes tem configuração supramolecular (Figura 22) formada por interações CH...O, CH...F e C-H... π (Tabela 8).

Figura 22: Empacotamento cristalino da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$.

A conformação α organiza uma cadeia de moléculas ao longo do eixo c por C17–H17A... F1ⁱⁱⁱ [D...A distância = 3,596 e código de simetria: (iii)-x +1, y-, -z + 1]. Estas moléculas formam uma rede com C2–H2...O2, C8–H8...O1. A ação recíproca entre estas interações desempenha um papel importante na determinação da conformação desta molécula. Na conformação β , a distorção de 6,28 ° no ângulo de torção, C6–C7–C8=C9, resultado de ligações CH... π centrossimétrico que são reproduzidas pela C17'–H17B...F1' formando uma camada de rede ao longo do eixo c. Observa-se que as estruturas com Z'=2 têm um empacotamento flexível, mas boa interação resultante na interceptação das camadas de rede da conformação. A Tabela 8 lista as interações de hidrogênio não-clássicas principais da estrutura cristalina, C₁₇H₁₅O₂F. A nucleação e a estabilidade molecular são fatores importantes na formação de uma fase sólida estável com Z'>1. O cristal composto pelas conformações α e β está em equilíbrio, entre as forças de atração e repulsão, gerando um arranjo estável.

Tabela 8: Interações de hidrogênio não clássicas da chalcona C₁₇H₁₅O₂F.

D–H...A	D...A	H...A	D–H...A
C8–H8...O1 ⁱ	3,766(2)	2,923(1)	151,40(1)
C16–H16B...O1 ^{i iii}	3,731(3)	2,838(2)	153,45(2)
C2–H2...O2 ^{iv}	3,623(2)	2,796(1)	148,75(1)
C17–H17A...F1 ^{iv}	3,805(2)	2,974(1)	145,60(2)
C1'–H1'...O1 ^v	3,764(2)	2,990(1)	141,64(1)
C8'–H8'...O1 ^v	3,692(2)	2,791(1)	163,47(1)
C11'–H11'...O1 ^v	3,618(2)	2,858(1)	139,76(1)
C17'–H17E...F1 ^{vi}	3,600(3)	2,979(1)	123,58(1)
C2'–H2'...Cg1	3,491(2)	2,861(2)	126,15 ^o (2)

(i)x-1,+y,+z (ii)x,+y,+z-1 (iii)-x+1,-y+1,-z (iv)-x+1,-y,-z+1 (v)x+1,+y,+z (vi)x,+y,+z+1,
Cg1: C10'→C15'

No estado solúvel, as moléculas são independentes e toda conformação está igualmente provável a ocorrência. As razões para Z' alta são originados no fenômeno de cristalização, onde as moléculas podem adotar diferentes conformações no estado solúvel. Assim, é necessário compreender os parâmetros moleculares energéticos e termodinâmicos.

As Figuras, 23, 24 e 25, representam as interações de hidrogênio não clássicas da chalcona C₁₇H₁₅O₂F, listadas na Tabela 8.

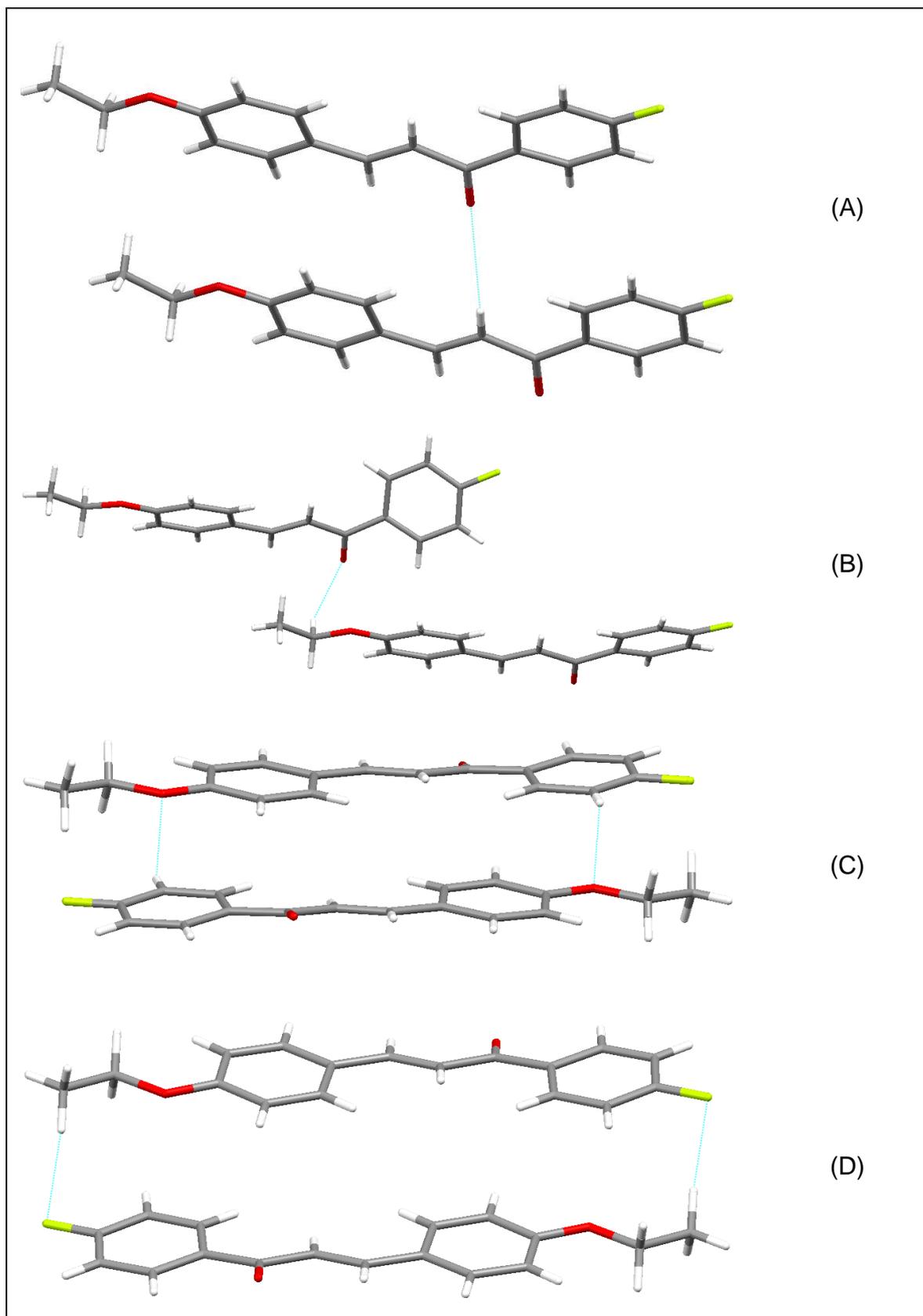


Figura 23: Ilustração das interações de hidrogênio não clássicas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. (A) C8–H8...O1; (B) C16–H16B...O1'; (C) C2–H2O2; (D) C17–H17A...F1.

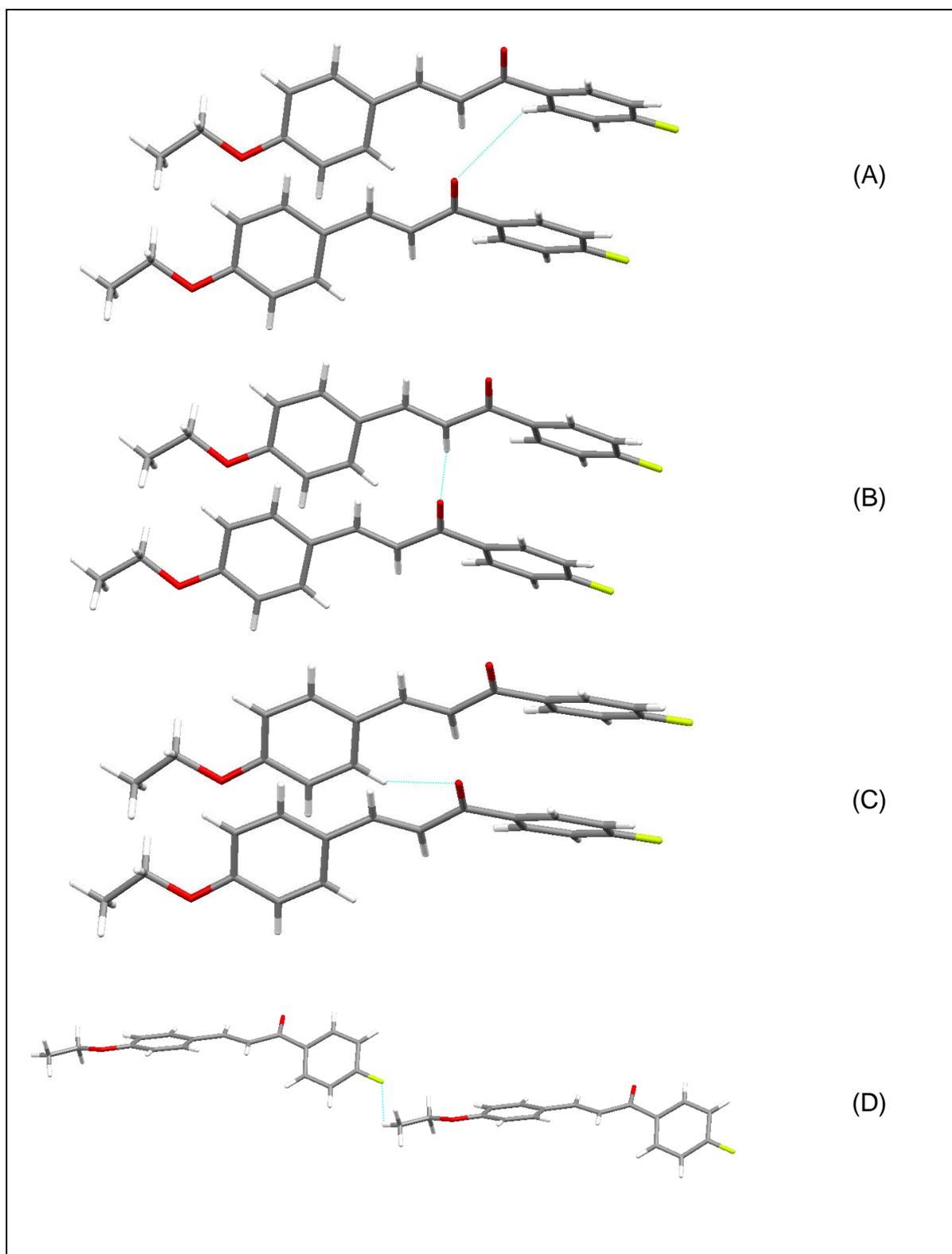


Figura 24: Ilustração das interações de hidrogênio não clássicas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$. (A) $C1'-H1' \dots O1'$; (B) $C8'-H8' \dots O1'$; (C) $C11'-H11' \dots O1'$; (D) $C17'-H17E \dots F1'$

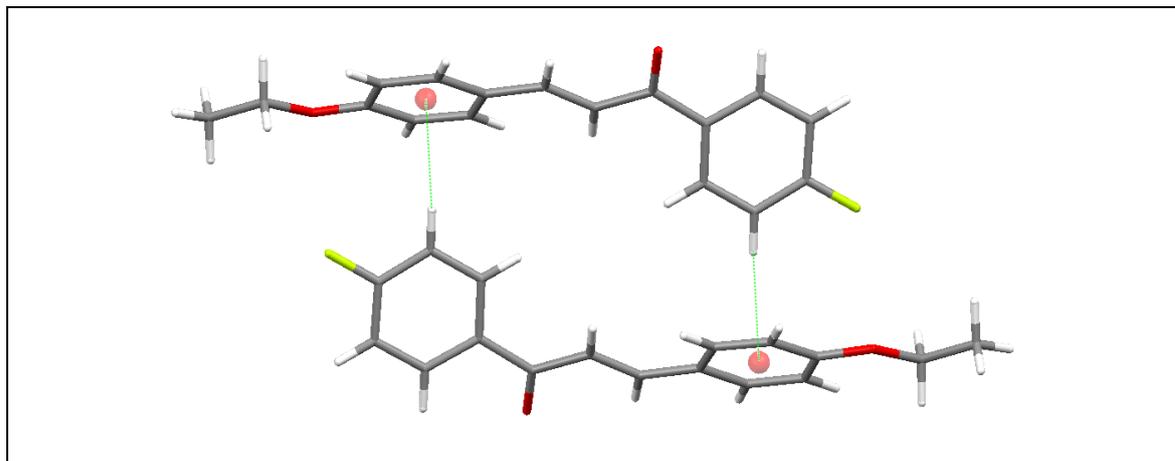


Figura 25: Ilustração da interação de hidrogênio não clássica C2'–H2'...Cg1.

4.3.1 Estruturas similares

Em uma busca no banco de dados CCDC, por estruturas semelhantes à chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$, foram encontrados seis depósitos de estruturas semelhantes, as quais se assemelham no anel fluor fenil ligado ao grupo $-CO-CH=CH$, com discrepância maior no outro anel fenil, onde: a estrutura 1, que empacota no grupo espacial $P\bar{1}$, com duas moléculas na unidade assimétrica, possui dois grupos metoxi ligados ao anel; a estrutura 2 empacota no grupo espacial $P2_12_12_1$, com uma molécula na unidade assimétrica, e um grupo metoxi ligado ao anel; as estruturas 3 e 4 empacotam no grupo $P2_1/c$, com uma molécula na unidade assimétrica e três grupos metoxi ligados ao anel; a estrutura 5 empacota também no grupo $P2_1/c$, com uma molécula na unidade assimétrica, e um grupo metoxi e Br ligados ao anel, e finalmente a estrutura 6 empacota no grupo espacial $P\bar{1}$, com uma molécula na unidade assimétrica e três grupos metoxi ligados ao anel. As informações com mais detalhes e respectivas figuras encontram-se no Anexo III.

4.4 DADOS COMPLEMENTARES DE ESPECTROSCOPIA DA CHALCONA $C_{17}H_{15}O_2F$

A pureza do composto sintetizado foi determinada através do intervalo de fusão e análise por *Thin Layer Chromatography* (TLC) e *Gas Chromatography* (GC). Para elucidação estrutural da chalcona foi utilizado a *Nuclear Magnetic Resonance for Hydrogen* (1H NMR) e *Carbon-13* (^{13}C NMR) e espectroscopia de massa e infravermelho. As faixas dos pontos de fusão dos compostos foram determinadas com equipamento *Microchemistry* MQAPF-301, e não estão corrigidos. Os espectros de infravermelho (Figura 26) foram obtidos a partir de pastilhas de KBr em equipamento FT-IR PERKINELMER modelo Spectrum Frontier. Os espectros de massa (Figura 27) foram obtidos utilizando a cromatografia gasosa no espectrômetro de massa (GC-MS) CGMS QP-210 Ultra, Shimadzu.

Os espectros de NMR, Figuras (28) e (29), de 1H e ^{13}C foram obtidos no espectrômetro Bruker 500 MHz, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, usando clorofórmio deuterado como solvente comercialmente disponível a partir de Aldrich. Os desvios químicos são expressos em valores adimensionais (ppm) em relação a um padrão interno de *Tetramethylsilane* (TMS). A visualização dos espectros foi realizada utilizando o programa ACD LABS 12.0.

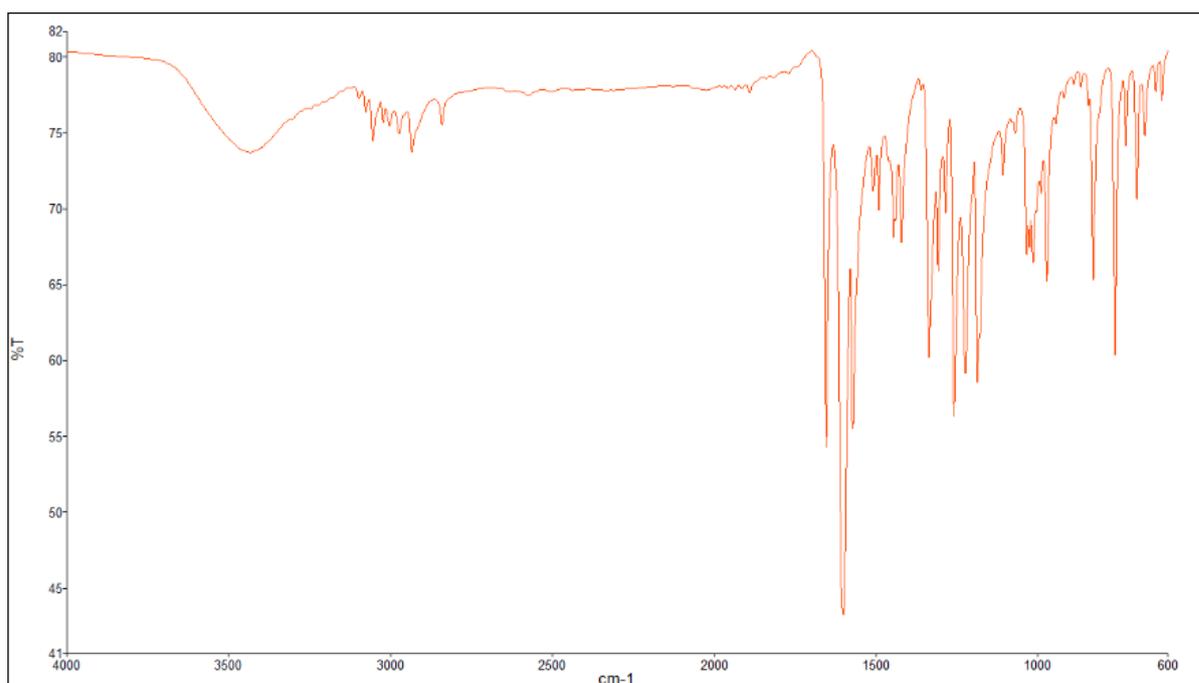


Figura 26: Espectro na região do infravermelho da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$

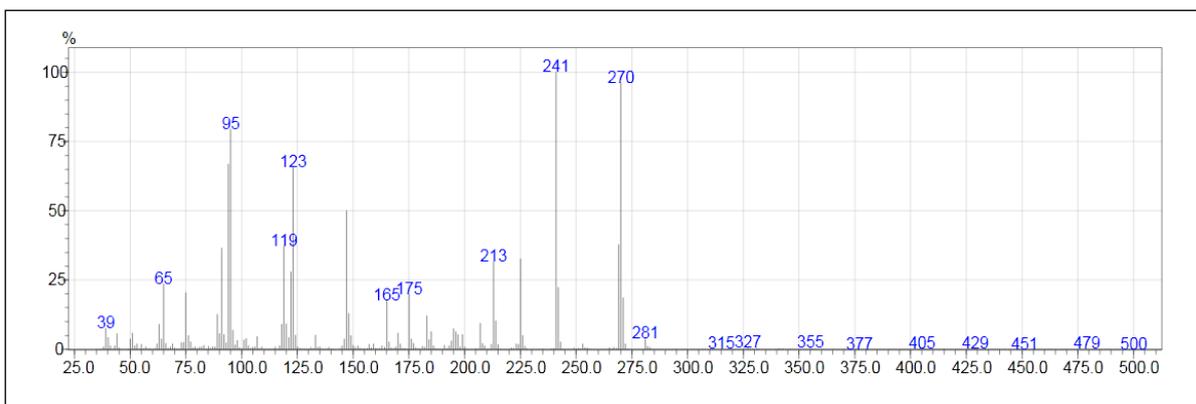


Figura 27: Espectro de massas da chalcona $C_{17}H_{15}O_2$

Dados Espectroscópicos: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.47 (t, 3H, OCH_3CH_2Ph , $J=7,02$ Hz, 3 H) 4.12 (q, 2H, OCH_3CH_2Ph , $J=7,02$ Hz) 6,96 (d, 2H, $PhOCH_2CH_3$, $J=8,85$) 7,17-7,22 (m, 2H, PhF) 7,41 (d, 1H, $CHCO$, $J=15,56$ Hz) 7.62 (d, 2H, $PhOCH_2CH_3$, $J=8,24$) 7,82 (d, 1H, $CHPh$, $J=15,56$ Hz) 8,05-8.10 (d, 2H, PhF) . ^{13}C NMR (125,7 MHz, $CDCl_3$): δ 46,02 (OCH_3CH_2Ph) 71,31(OCH_3CH_2Ph) Arom. (104,84; 109,64; 112,42; 145,95; 151,28; 151,75; 159,81) C=C. (121,12; 144,64) 171.65 (C=O). IR (KBr) ν 3055, 2935, 1654; 1601; 1447; 1308; 1225; 1157, 830; 762 cm^{-1} , MS (EI) m/z (*rel intensity*) 270 (M^+ , 100); 241 (90); 225 (31); 213 (29); 175 (16); 147 (36); 123 (47); 95 (49), 75 (11); 65 (13).

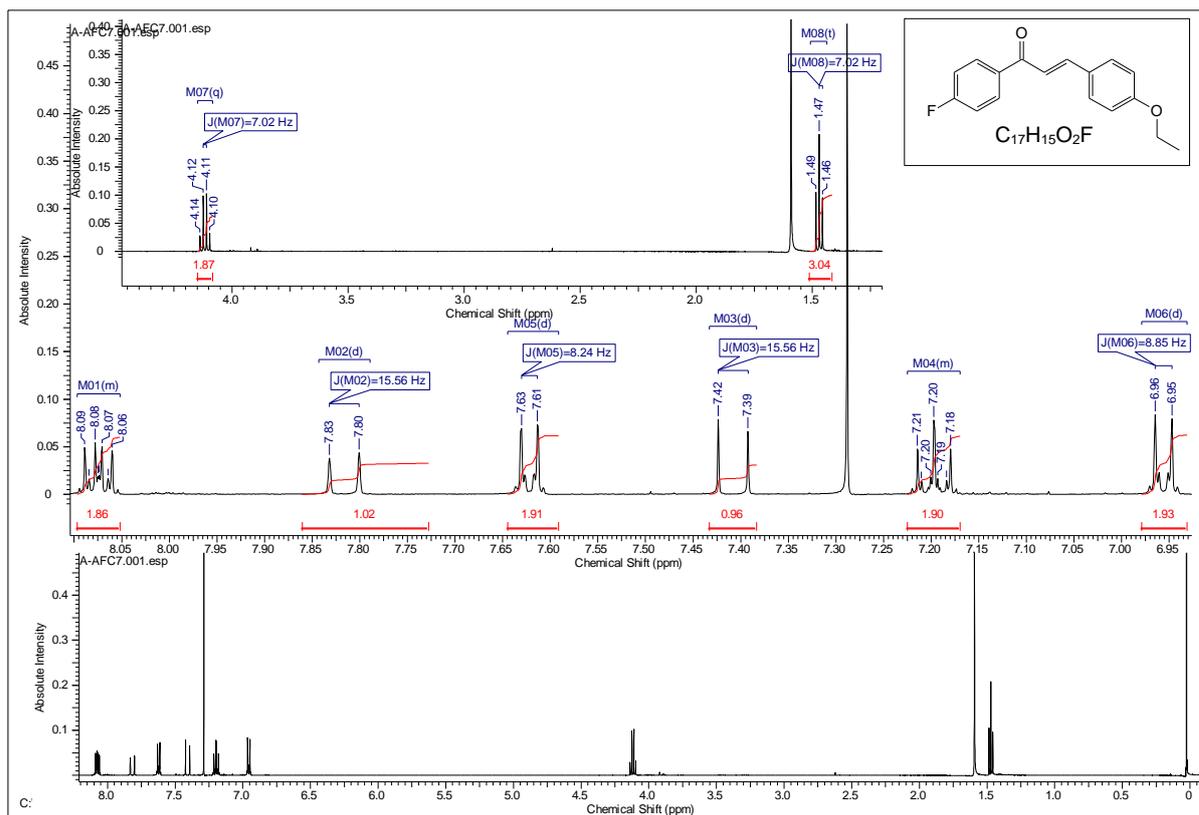


Figura 28: Espectro de $^1\text{H-NMR}$ (500MHz)

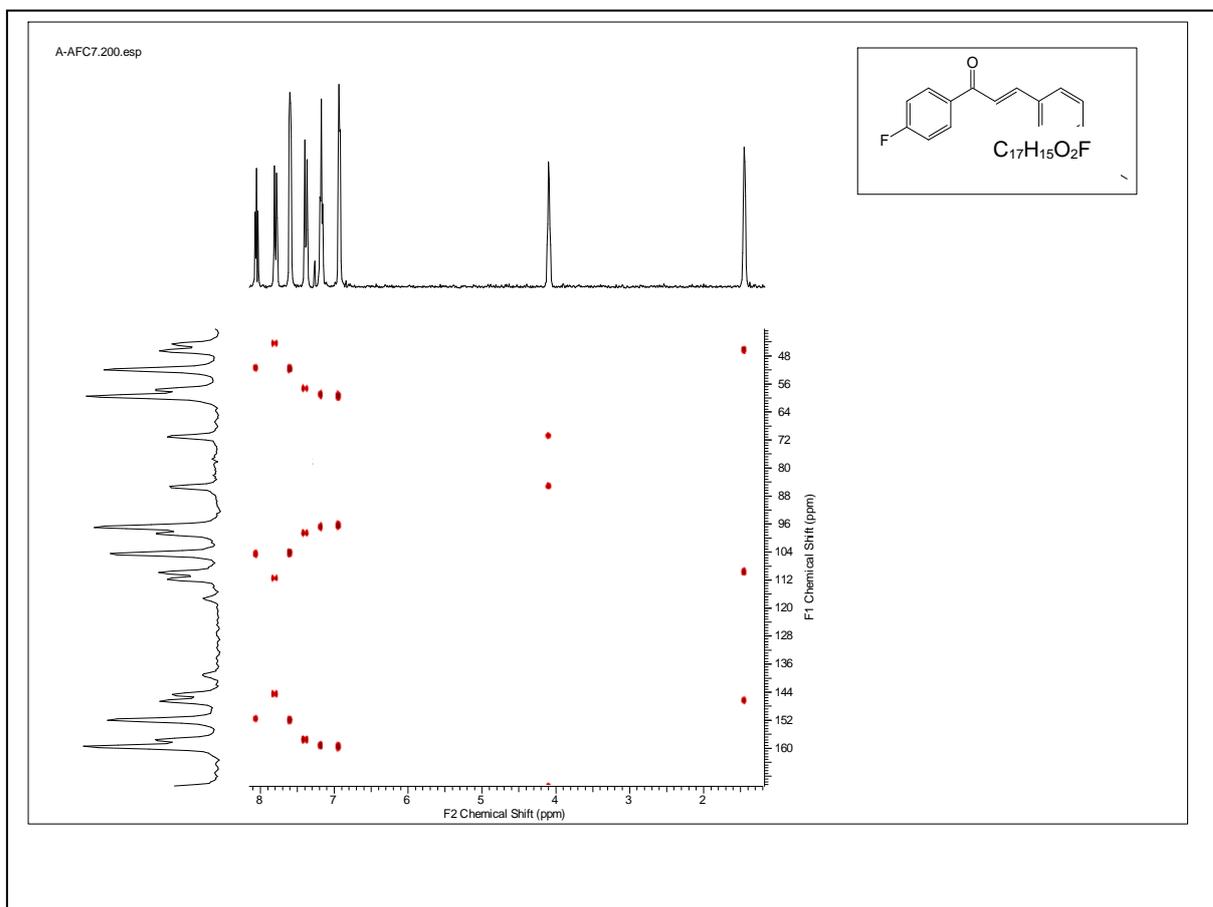


Figura 29: Mapa de contorno de Heteronuclear Single Quantum Correlation (HSQC) (CDI₃, 500MHz).

4.5 ESTUDOS DAS GEOMETRIAS MOLECULARES E POTENCIAL ENERGÉTICO

Os parâmetros geométricos da DFT (comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos torção) da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$, mostram discrepâncias mais notáveis quando observa-se as ligações C=C e CO [1,34838 Å e 1,35704 Å]. O primeiro comprimento é muito maior enquanto que o segundo é levemente menor do que encontrado nas conformações da unidade assimétrica. A orientação de C6–C7–C8=C9 da molécula otimizada é semelhante ao encontrado na conformação α e define o ângulo de 177,49911°. Os comprimentos de ligação calculados possuem uma média absoluta a partir dos dados experimentais de 0.008Å para ambas as conformações. As diferenças podem ocorrer porque os resultados de raios-X pertencem à fase sólida, enquanto os cálculos teóricos pertencem à fase gasosa. No cristal há existência das interações intermoleculares de moléculas de ligação. A conformação molecular da chalcona, $C_{17}H_{15}O_2F$, pode ser entendida pela flexibilidade do C6–C7–C8=C9 e C7–C8=C9–C10. As conformações da unidade assimétrica são diferenciadas, principalmente, pelo ângulo de torção do primeiro. A fim de revelar todas as possíveis conformações resultantes da rotação de C6–C7–C8=C9, uma detalhada análise da energia potencial dimensional foi realizada para os ângulos diedros, a curva de energia potencial é mostrado na Figura 30.

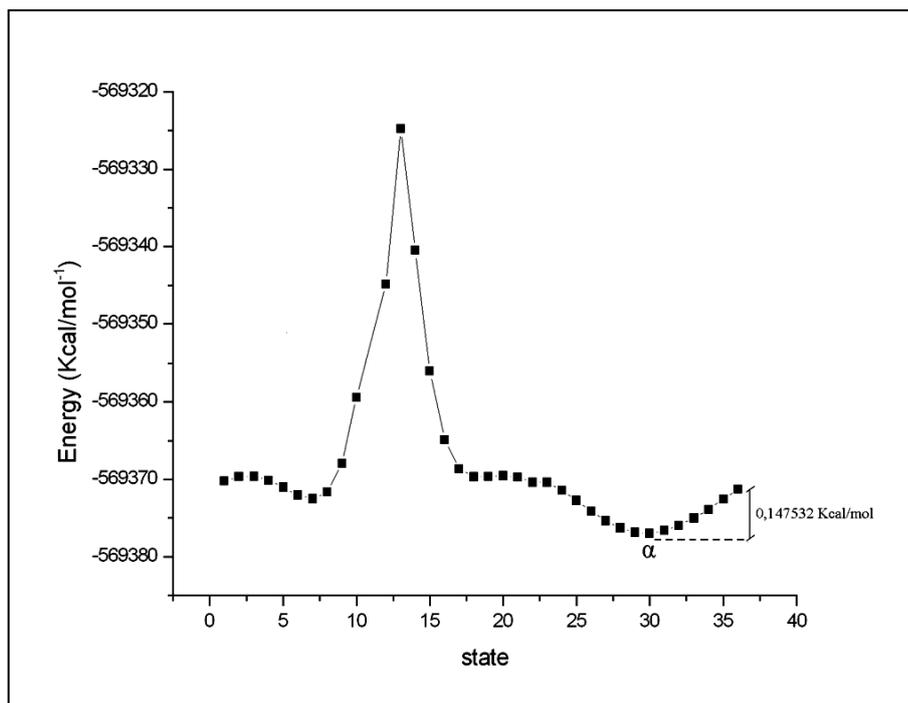


Figura 30: Varredura em torno de C6-Ph1.

Nesta curva, pode-se observar que as conformações são confinadas na área de potencial estável bem como a barreira de potencial de 0.147532 Kcal / mol. Por isso, a conformação molecular possível se restringe dentro destes valores, tais como nas moléculas α e β . A configuração planar da chalcona α , $C_{17}H_{15}O_2F$, é a curva global mínima [C6-C7-C8=C9 =177,176°] e a conformação β é a mais próxima deste estado. A energia da conformação α é mais baixa que a da conformação β em cerca 0.38057315 Kcal / mol, o que indica que ambas são estáveis e igualmente possíveis no estado solúvel. O aumento da curva de energia está relacionado com a repulsão entre os átomos de hidrogênio. A curva mostra ainda uma conformação meta-estável, quando o ângulo de torção é 47,176°, com a distância entre H5 e H8 de 2,67720 Å. Energicamente, a rotação completa de C6-C7-C8=C9 é um processo envolvendo elevada energia de moléculas com uma barreira energética de 52,0 kcal/mol. A direcionalidade da interação CH... π envolvendo a conformação β da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$ é uma regra para a compreensão da estabilidade do sistema na estrutura cristalina. A varredura da rotação de C6-C7-C8=C9 utilizando a ligação não clássica é mostrada na Figura 31.

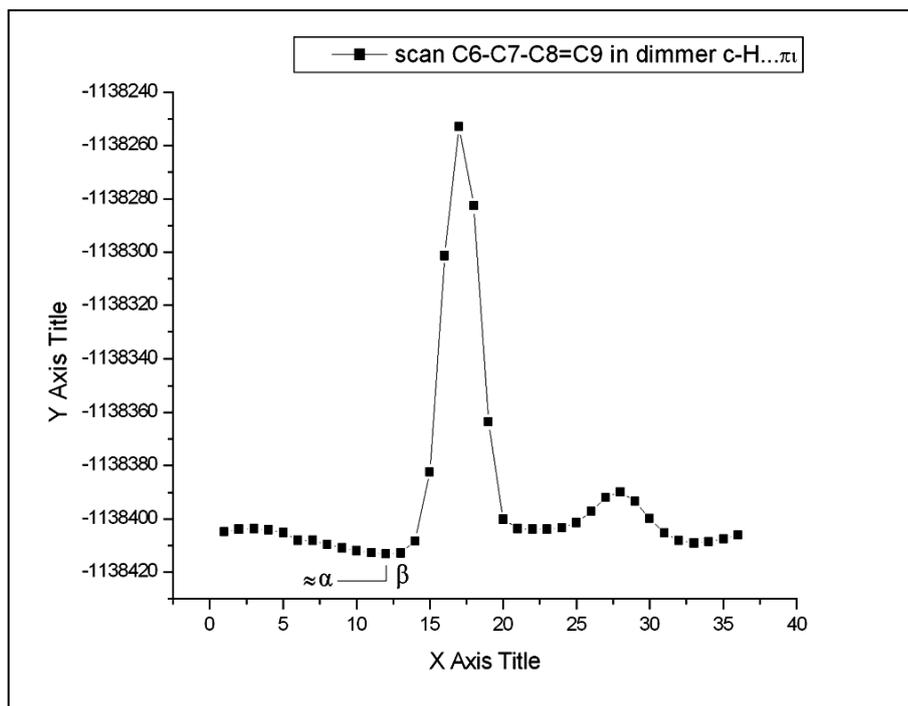


Figura 31: Varredura em torno C6-Ph1 na ligação C-H... π

Tal como esperado, as duas conformações (α e β) são energeticamente próximas, mas a conformação β é a curva global mínima. A ligação CH... π é direcional e a conformação β é a conformação mais estável, que liga o C2'-H2' com o centróide da molécula adjacente a 126,15°. A curva mostra dois estados de alta energia, a instabilidade do primeiro está relacionado com a grande repulsão entre H2' e H11', enquanto o segundo é relacionado com a intra repulsão entre H2 e H9. Os arranjos meta-estáveis são observados quando o ângulo é -29,07639°. Este estado reduz a repulsão de Van Der Waals mas não otimizar os contatos intermoleculares tais como a conformação β . As propriedades termodinâmicas são indicativos de estabilidade da ligação CH... π . As conformações α e β existem porque não houve frequência negativa.

O MEP está associado com a densidade eletrônica, sendo uma propriedade importante para explicar sítios de reatividade, bem como suas interações (SALVADOR *et al.*, 2000). O MEP negativo corresponde às zonas de elevada densidade eletrônica, que é visto na proximidade do flúor, átomos de oxigênio, carbonila e etoxila.

5.0 DISCUSSÃO FINAL

A estrutura cristalográfica da chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$ demonstra a ausência de ligação de hidrogênio clássica, tanto intramolecular quanto intermolecular, ou seja, ambas conformações observadas apresentam apenas ligações de hidrogênio fracas, intermoleculares, que são consistentes com a baixa barreira de potencial calculada de 0,147532 Kcal/mol.

A conformação β apresenta uma interação fraca a mais que a α , *mas possui* três interações envolvendo o oxigênio O1' como aceitador, diminuindo assim o valor energético delas. Cabe destacar que nesta conformação, a interação $C2'-H2'...Cg_1$, que forma um dímero, é determinante na formação de uma cadeia infinita destes dímeros.

Outro aspecto relevante associado à interação $C2'-H2'...Cg_1$ na conformação β , que levou a torção $C6-C7-C8=C9$, é a diferença conformacional indicada na Figura 20. O valor de $6,25^\circ$ observado para a diferença do ângulo de torção, é consistente com esta interação $C-H...Cg$ observada. Finalmente, a multiplicidade conformacional da unidade assimétrica é coerente com o baixo valor energético das interações fracas de cada conformação.

Os dados espectroscópicos, apresentados na secção 4.4, são consistentes com a estrutura cristalográfica elucidada. Da mesma forma, os resultados obtidos por DFT indicam a estabilidade para ambas conformações, Figura 30, observadas na unidade assimétrica. Estes dados indicam ainda, que a varredura $C-H...Cg$ ($C6-C7-C8=C9$), tem intervalos de valores teóricos coerentes com aqueles experimentais observados. Dessa forma, os cálculos de DFT não apenas explicam a observação de duas conformações para a chalcona $C_{17}H_{15}O_2F$, como indica a consistência dos parâmetros estruturais (distâncias, ângulos de ligação e ângulos diedrais) neles observados.

Este estudo elucidou a estrutura cristalina de uma nova chalcona Fluorada com $Z' > 1$, (conformação α e β), e demonstra que o empacotamento do cristal e a análise das energias são explicações simples para compreender suas estruturas moleculares. Por conseguinte, conclui-se que a baixa simetria, a interação dimérica não clássica, a pequena diferença de energia entre as conformações dominam a estabilidade do sistema. Na estrutura do cristal, $C_{17}H_{15}O_2F$, α e β tem conjunto próprio supramolecular; a primeira é planar, dimeriza e está disposta em cadeias

infinitas, enquanto a ligação CH... π é importante para estabilizar conformação β dimerizada. Os resultados calculados revelam que a diferença de energia entre duas conformações é de cerca de 0.345kcal/mol, indicando que ambas são igualmente possíveis em estado solúvel. O gráfico da varredura mostra que a energia potencial das duas conformações está próxima dos mínimos. Um arquivo no formato CIF, contendo os dados cristalográficos, encontra-se no Anexo IV.

Considerando a identidade estrutural da chalcona C₁₇H₁₅O₂F com outras chalconas que apresentam atividade anticarcinogênica, conforme indicado no Capítulo 1.0 e secção 4.1, seria de grande valor científico que testes biológicos fossem realizados; claro que os testes anticarcinogênicos não excluem os testes clássicos para outras patologias.

6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ANDERSON, K. M.; GOETA, A. E.; STEED, J. W. *Supramolecular Synthon Frustration Leads to Crystal Structures With $Z' > 1$* . **Crystal Growth & Design.** vol. 8. p. 2517-2524. 2008.

BANDGAR, B. P.; GAWANDE, R. G.; BODADE, C. N. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & Medical Chemistry.** vol. 18. p. 1364-1370. Fev. de 2010.

BARREIRO, E. J. A descoberta racional de fármacos. **Ciência Hoje.** vol. 40. p. 26-31. 2007.

BARTH, U. Basic density-functional theory-an overview. **Physica Scripta.** p. 9-39. 2004.

BECKE, A. D. Density- functional thermochemistry III. **J.Chem.Phys.** vol. 98. p. 5648-5652. 1993.

BORN, M.; WOLF, E. **Principles of Optics- Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light.** 6.ed.Pergamon Press, 1980.

BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. W. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials- The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **J.Comp.Chem.** vol. 11. p. 361-373. 1990.

BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; KESSLER, M.; LUO, J.; MOTHERWELL, W. D. S.; PURKIS, L. H.; SMITH, B. R.; TAYLOR, R.; COOPER, R. I.; HARRIS, S. E.; ORPEN, A. G. Retrieval of Crystallographically derived molecular geometry information. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.** vol. 44. p. 2133-2144. 2004.

BUTKOV, E. **FÍSICA MATEMÁTICA.** RIO DE JANEIRO. Guanabara, 1988. p. 725.

CAMARGO, A. J. **Estudo químico-quântico ab initio e semi- empírico de compostos inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas.** São Carlos, 2001. 190p. tese (doutorado). Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.

CAMARGO, L. T. F. M.; CAMARGO, A. J.; NAPOLITANO, H. B. Estudo químico quântico da atividade da indolo (2,1b) quinazolina e seus derivados análogos contra o câncer de mama. **Processos Químicos**. p. 61. 2008.

CAMPOS-BUZZI, F.; CAMPOS, J. P.; TONINI, P. P.; CORRÊA, R.; YUNES, R. A.; BOECK, P.; CECHINEL, V. F. Antinociceptive effects of synthetic chalcones obtained from xanthoxylone. **Archiv. der Pharmazie**. vol. 339. issue 7. p. 361-365, July 2006.

CHATTERJEE, S. J. **Crystallography and the Word of Symmetry**. Berlin: Springer, 2008.

CLEGG, W. **Crystal Structure Analysis: Principle and Practices**. 2.ed. New York: IUCR- Oxford University Press, 2009.

CULLITY, B. D. **Elements of x-ray Diffraction**. 3.ed. Addison- Wesley Publishing Company Inc, 2012.

CULLITY, B. D. **Elements of Proteins x-ray Crystallography**. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Company Inc, 1978.

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

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

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

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

DOMÍNGUEZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DOMÍNGUEZ, N. G.; GUT, J. Synthesis and anti-malarial activity of sulfonamide chalcone. **II Farmaco**. vol. 60. p. 307-311. 2005.

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

FERMI, C. *Rend. Accad. Lincei*. vol. 6. p. 602. 1927.

FERNANDES, W. B.; NAPOLITANO, H. B.; PEREZ, C. N.; MARTINS, F. T.; LARIUCCI, C. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. **Processos Químicos**. Goiânia, vol. 4. p. 19-32. 2010.

FRISCH, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.;

Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; R. **Gaussian 03 Revision C 02**. Inc. Wallingford CT, 2004.

GIACOVAZZO, C.; MÔNACO, H. L.; ARTIOLI, G.; VITERBO, D.; MILANESIO, M.; GILLI, G.; GILLI, P.; ZANOTTI, G.; FERRARIS, G.. **Fundamentals of Crystallography**. 3. ed .New York:IUCR- Oxford University Press, 2011.

GLAZER, A. M.; BURNS, G. **Space Groups for Solid State Scientists**. 2. ed. London: Academic Press, Inc., 1990.

GONÇALVES, C.F. **Novos materiais: síntese, crescimento e propriedades físicas**. Portugal, 2005. 131p. dissertação (mestrado). Escola de Ciências. Departamento de Física. Universidade do Minho.

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

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

HAHN, T. **International Tables for Crystallography: space group symmetry**. vol. A. 5. ed. Springer, 2005.

HAMMOND, C. **The Basics of Crystallography and Diffraction**. New York: IUCr- Oxford University Press, 2009.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev.** vol. B 864. p. 136. 1964.

JENSEN, W. P.; PALENIK, G. J.; SUH, I. H. The history of molecular structure determination viewed through the nobel prizes. **J. CHEM.** vol. 80. p. 753. 2003.

KAMAL, A.; MALLAREDDY, A.; SURESH, P.; SHAIK, T.B.; NAYAK, V.L.; KISHOR, C.; SHETTI, R.V.C.R.N.C.; RAO, N.S.; TAMBOLI, J.R.; KRISHNA, S.R.; ADDLAGATTA, A. Synthesis of chalcone-amidobenzothiazole conjugates as antimetabolic and apoptotic inducing agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. vol. 20.1 de june de 2012. p. 3480-3492.

KOES, R.E.; QUATTROCCHIO, F.; MOL, J.N.M. The flavonoid biosynthetic pathway in plants: function and evolution. **Bioessays**. vol. 16 (12). p. 123-132. 1994.

LADD, M.; PALMER, R. **Structure Determination by X-Ray Crystallography**. 2. ed. New York: Kluwer Academic, 2003.

LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D.; MCGOWN, A.T.; DUCK, S.; GUL, L.A.; HADFIELD, J.A.; KHAN, N. **J.COMB.CHEM.** vol. 3. p. 421. 2001.

LEACH, A. R. **Molecular modelling: Principles and Applications**. 2. ed. Dorchester: Pearson Education, 2001.

LEVINE, I. N. **Quantum chemistry**. 5. ed. New York: Prentice Hall, 1991. p. 709.

LIU, X. F.; ZHENG, C. J.; SUN, L. P.; LIU, X. K.; PIAO, H. R. Synthesis of new chalcone derivatives bearing 2,4-thiazolidinedione and benzoic acid moieties as potencial antibacterial agents. **Eur.J.Med.Chem.** vol. 46. p. 3469-3473. 2011.

LUNDQVIST, S.; MARCH, N. H. **Theory of the inhomogeneous electron gas, physics of solids and liquids**. New York: Plenum, 1983. p. 237.

MARQUES, M. A. L.; BOTTI, S. **O que é e para que serve a teoria do funcional da densidade**. *Gazeta de Física*. Portugal. vol. 29. p. 56. 2006.

MARQUES, M. A. L.; BOTTI, S. **Introdução ao mundo da teoria dos funcionais da densidade (DFT): à sua história, desenvolvimento e aplicações**. *Gazeta de Física*. Portugal. vol. 29. n. 4. 2010.

MARTIN, R. M. **Electronic Structure: basic theory and practical methods**. United Kingdom: Cambridge University Press, 2004.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Teoria do Funcional da Densidade. **Química Nova**. vol. 18 (1). p. 44. 1995.

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.

MÜLLER, P. **Practical Suggestions for Better Crystal Structures**. *Crystallography*. Reviews. 2009. p. 57-83.

NAKAMURA, C.; KAWASAKI, N.; MIYATAKA, H.; JAYACHANDRAN, E.; KIM, I.H.; KIRK, K.L.; TAGUCHI, T.; TAKEUCHI, Y.; HORI, H.; SATOH, T. Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. vol. 10. p. 699-706. 2002.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J. C.; MASCARENHAS, Y. P.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. Análise da Difração dos Raios-x. **Processos Químicos**. vol. 1. p. 35-45. 2007.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; ELLENA, J.; CUNHA, S. Caracterização de Fármacos Polimorfos. **Estudos**. p. 2021-2046. 2005.

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

NUFFIELD, E. W. **X-Ray Diffraction Methods**. New York: Wiley, 1966.

PAR,R.G.;YANG,W.**Density functional theory of atoms and molecules.**New York:Oxford,1989.

PETERSON,J.;DWYER,J.Dietary occurrence and biochemical activity.**Nutrition Research**.vol 18 (12).p.1995-2018.1998.

PHILLIPS, F. C. **Introducción a la Cristalografía**. 5.ed. Madrid: Paraminho, 1991.

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

SCHWARZER, A.; WEBER, E. (E)-1,3-Bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-prop-2-en-1-one. **Acta Cryst.** vol. E66. p. 1931. 2010.

SHELDRICK, G. M. **SHELXS-97: Program for the solution of crystal structures**. Germany: University of Gottingen, 1990.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX.**Acta Cryst.** vol.A. p.112-122. 2008.

SHMUELI, U. **Theories and Techniques of Crystal Structure Determination**. New York: Oxford University Press- IUCr, 2007.

SPEK,A.I. Single crystal structure validation with program PLATON. **J. Appl. Cryst**, vol.36.p.7-13.2003.

SILVA, V. H. C.; CARVALHO, P. S. J; OLIVEIRA, H. C. B.; CAMARGO, A. J. Aproximações da Mecânica Quântica no Estudo de Propriedades Moleculares. **Processos Químicos**. Goiânia: SENAI, p. 9-16. 2009.

STEED, J. W. Should solid-state molecular packing have to obey the rules of crystallographic symmetry? **CrystEngComm**. vol. 5. p. 169-179. 2003.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X ray Structure Determination**. New York: Wiley-Interscience, 1989.

TAKAHASHI, Y.; YAMAMOTO, Y.; KATAGIRI, K.; DANJO, H.; YAMAGUCHI, K.; IMAMOTO, T. P-Chiral o-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. **Journal Org.Chem.** vol. 70. 2005.

THOMAS,L.H.**Proc.Camb.Phil.Soc**.vol.23.p.542.1927.

TILLEY, R. J. D. **Crystals and Crystal Structures**.England: John Wiley & Sons, Ltd., 2006.

VIANNA, J. D. M.; FAZZIO, A.; CANUTO, S. **Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos**. São Paulo: Livraria da Física, 2004.

WILSON,A.J.C.**Acta Cryst**.vol.2.p.318.1949.

WOOD, A. E. **An Introduction to Optical crystallography**. New York: Dover Publications, Inc, 1977.

WU, J.; LI, J.; CAI, Y.; PAN, Y.; YE, F.; ZHANG, Y.; ZHAO, Y.; YANG, S.; LI, X.; LIANG, G. Evaluation and Discovery of Novel Synthetic Chalcone Derivatives as Anti-Inflammatory Agents. **J.Med.Chem.** vol. 54. p. 8110-8123. 2011.

YOKOZAWA, T.; DONG, E.; LIU, Z. W.; SHIMIZU, M. Antioxidant activity of flavones and flavonols in vitro. **Phytotherapy Research**. vol. 11. p. 446-450. 1997.

ANEXO I: PROVA DO 1º TEOREMA DE HOHENBERG E KOHN¹

Seja v o potencial externo de um sistema com N partículas, definido como $\int \rho(\vec{r})d\vec{r}$, associado a um estado fundamental de densidade $\rho(\vec{r})$, Hamiltoniano \hat{H} , com função de onda e energia do estado fundamental, Ψ e E , respectivamente. Esquemáticamente,

$$v: \hat{H}, N, \rho, \Psi, E \quad \text{Eq.1}$$

Um segundo sistema, com N partículas, é caracterizado por:

$$v': \hat{H}', N, \rho', \Psi', E' \quad \text{Eq. 2}$$

onde $v' \neq v + C$, e conseqüentemente $\Psi' \neq \Psi$.

Pelo princípio variacional de Rayleigh- Ritz,

$$E = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle < \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle + \int [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] \rho'(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Eq.3}$$

ou

$$E < E' + \int [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Eq.4}$$

A desigualdade acima segue do fato de que $\Psi \neq \Psi'$. De modo similar,

$$E' < E + \int [v'(\vec{r}) - v(\vec{r})] \rho'(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Eq.5}$$

Adicionando as Equações 4 e 5, obtém-se:

$$(E + E') < (E + E') + \int [v'(\vec{r}) - v(\vec{r})] [\rho'(\vec{r}) - \rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad \text{Eq.6}$$

A possibilidade $\rho \equiv \rho'$ tem que ser excluída, pois do contrário tem-se $(E + E') < (E + E')$. Assim, qualquer potencial v' , exceto $v' = v + C$, leva a $\rho' \neq \rho$. A energia do estado fundamental do sistema pode ser escrita como:

$$E = \langle \Psi | \hat{V}_{ext} | \Psi \rangle + \langle \Psi | (\hat{T} + \hat{V}_{ee}) | \Psi \rangle, \quad \text{Eq.7}$$

¹ Extraído de: CAMARGO, A. J. **Estudo químico-quântico ab initio e semi-empírico de compostos inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas.** São Carlos, 2001.190p.tese(doutorado). Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.

onde os termos do lado direito são os valores esperados dos operadores do potencial externo, energia cinética e energia de interação (incluindo a parte clássica e a não clássica). Obviamente,

$$\langle \psi | \hat{V}_{ext} | \psi \rangle = \left\langle \psi \left| \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) \right| \psi \right\rangle = \int v(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad \text{Eq.8}$$

$$F_{HK}[\rho] \equiv \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle, \quad \text{Eq.9}$$

são funcionais de ρ . F_{HK} é universal no sentido em que realmente não depende do potencial externo v , i.e., depende somente de ρ via Ψ , definido para qualquer sistema físico com ρ correspondendo a algum v (tal densidade é chamada de v -representativo). Explicitamente,

$$\begin{aligned} F_{HK}[\rho] &= T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] \\ &= T[\rho(\vec{r})] + (U_H[\rho(\vec{r})] + \text{termos não clássicos}), \quad \text{Eq.10} \end{aligned}$$

onde $V_{ee}[\rho]$ representa todos os efeitos de interação elétron- elétron, incluindo a repulsão clássica $U_H(\rho)$ e os termos não clássicos. $T[\rho]$ é a contribuição devido à energia cinética. Usando as Equações 8 e 9, pode-se escrever explicitamente o funcional da energia total do sistema como:

$$E \equiv E_v[\rho(\vec{r})] = \int v(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + F_{HK}[\rho(\vec{r})] \quad \text{Eq. 11}$$

ANEXO II: PROVA DO 2º TEOREMA DE HOHENBERG E KOHN²

Seja Ψ' uma função de onda tentativa. O teorema anterior assegura que $\rho'(\vec{r})$ determina seu próprio v' . Então, pelo princípio variacional de Rayleigh- Ritz (RR),

$$E[\Psi'] = \langle \Psi' | \hat{T} + \hat{V}_{ext} + \hat{V}_{ee} | \Psi' \rangle \geq E_0, \quad \text{Eq. 1}$$

ou

$$E_v[\rho'(\vec{r})] = \int v(\vec{r}) \rho'(\vec{r}) d\vec{r} + F_{HK}[\rho'(\vec{r})] \geq E_0 \quad \text{Eq.2}$$

$$E_v(\rho') \geq E_0(\rho) \quad \text{Eq.3}$$

A igualdade só ocorre quando $\Psi' = \Psi$. Esta prova pode ser estendida para sistemas degenerados.

Até o presente momento, o funcional $F_{HK}[\rho]$ foi definido abstratamente, na Equação 10 (Anexo II), e não construtivamente. O teorema de HK não fornece um meio prático para a construção deste funcional. O conhecimento da forma explícita do funcional $F_{HK}[\rho]$ permitiria aplicar este formalismo a qualquer sistema, independentemente do número de elétrons N . Isto pode ser facilmente visto se for aplicado explicitamente o princípio estacionário:

$$\delta\{E_v[\rho(\vec{r})] - \mu \int \rho(\vec{r}) d\vec{r}\} = 0 \quad \text{Eq.3}$$

a qual é equivalente à equação de Euler – Lagrange

$$\mu = \frac{\delta}{\delta\rho} E_v[\rho(\vec{r})] = v[\rho(\vec{r})] + \frac{\delta F_{HK}[\rho(\vec{r})]}{\delta\rho(\vec{r})} \quad \text{Eq.4}$$

Em conclusão, Hohenberg e Kohn mostraram que todos os termos na expressão da energia total podem ser avaliados como uma soma de funcionais de densidade de carga:

²Extraído de: CAMARGO, A. J. **Estudo químico-quântico ab initio e semi-empírico de compostos inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas.** São Carlos, 2001.190p.tese(doutorado). Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.

$$E_{e-i}[\rho] = - \int \rho(\vec{r}) \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{r} - \vec{R}_{\alpha}|} d\vec{r} \quad \text{Eq.5}$$

$$U_H[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \quad \text{Eq.6}$$

O termo de interação núcleo- núcleo é dado por:

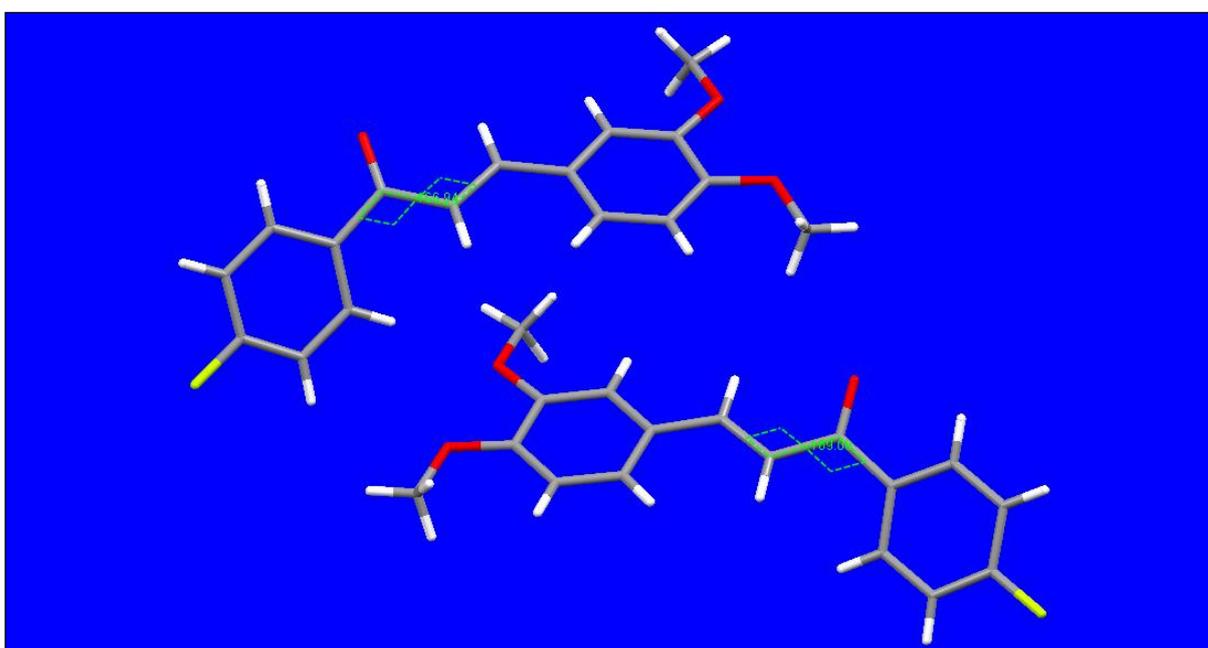
$$E_{i-i} = \frac{1}{2} \sum_{\alpha \neq \beta} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} \quad \text{Eq. 7}$$

Os termos da energia cinética, de troca e correlação (exchange- correlation) são mais difíceis de serem expressos como funcionais da densidade.

ANEXO III: DADOS SUPLEMENTARES DAS CHALCONAS SIMILARES

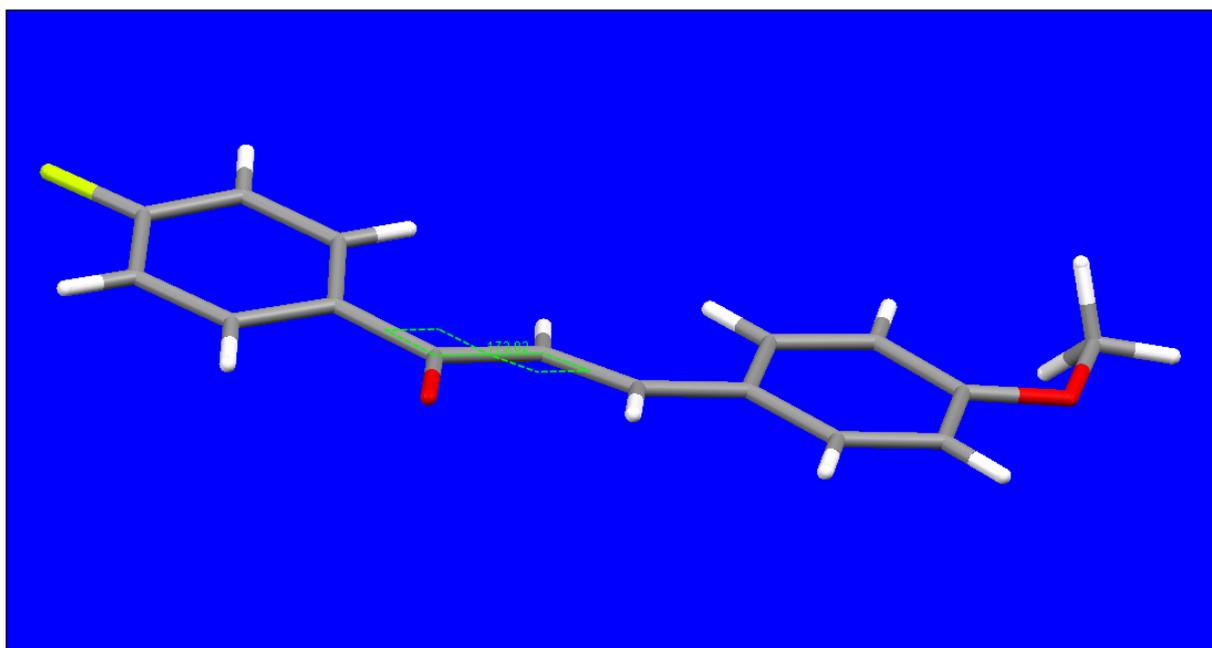
Estrutura 1

Identifier	MEGQOF
Author(s)	R.J.Butcher, H.S.Yathirajan, H.G.Anilkumar, B.K.Sarojini, B.Narayana
Literature Reference	<i>Acta Crystallogr., Sect.E:Struct.Rep.Online</i> (2006), 62 , o1633
Formula	C ₁₇ H ₁₅ F O ₃
Compound Name	3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-prop-2-en-1-one
Synonym	
Space Group	P -1
Cell Lengths	a 8.7105(13) b 10.6712(16) c 15.480(2)
Cell Angles	α 90.766(2) β 100.366(2) γ 91.856(2)
Cell Volume	1414.39
Z, Z'	Z : 4 Z' : 0



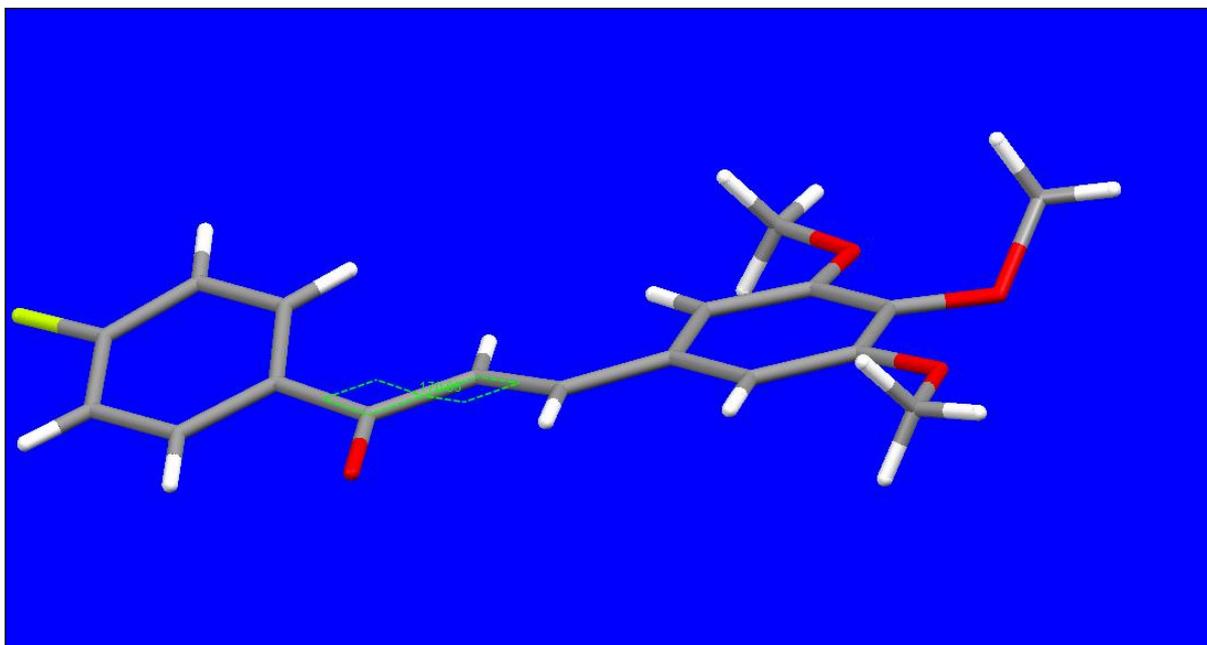
Estrutura 2

Identifier	PELROO
Author(s)	W.T.A.Harrison, H.S.Yathirajan, H.G.Anilkumar, B.K.Sarojini, B.Narayana
Literature Reference	<i>Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online</i> (2006), 62 , o3251
Formula	C ₁₆ H ₁₃ F O ₂
Compound Name	1-(4-Fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one
Synonym	
Space Group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Cell Lengths	a 3.9148(2) b 10.1977(5) c 30.8052(14)
Cell Angles	α 90 β 90 γ 90
Cell Volume	1229.8
Z, Z'	Z : 4 Z' : 0



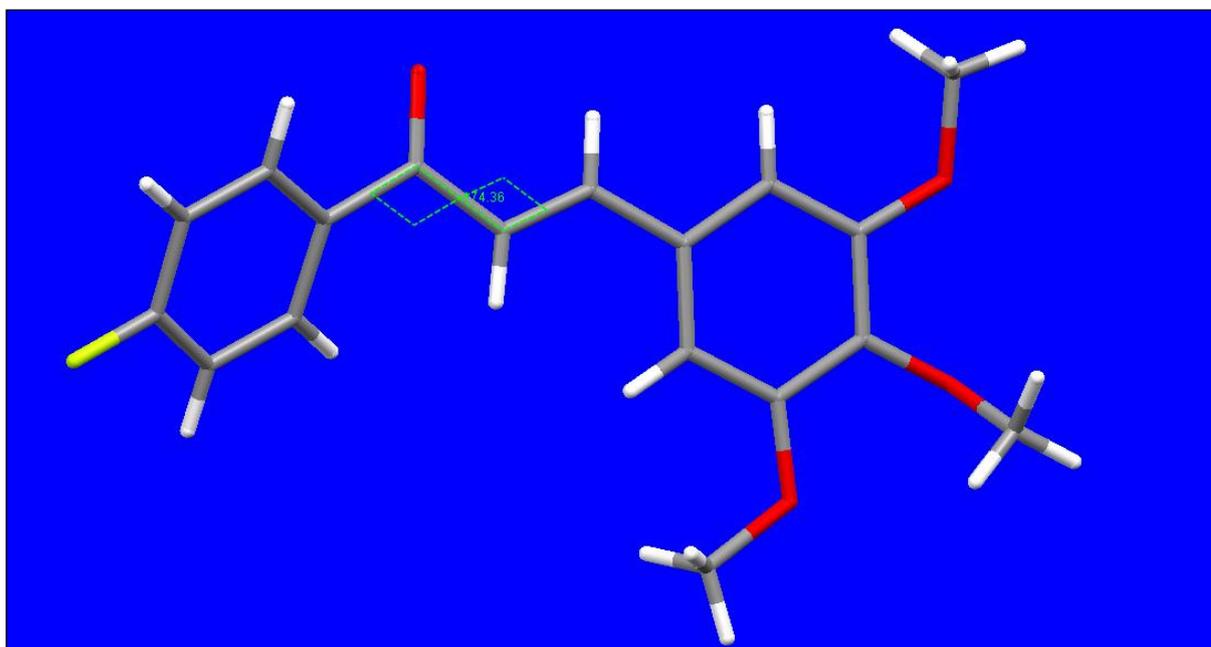
Estrutura 3

Identifier	SIRDUT
Author(s)	P.S.Patil, V.Shettigar, S.M.Dharmaprakash, S.Naveen, M.A.Sridhar, J.S.Prasad
Literature Reference	<i>Unknown</i> (2007), 461 , 123
Formula	C ₁₈ H ₁₇ F O ₄
Compound Name	1-(4-Fluorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-one
Synonym	
Space Group	P 2 ₁ /c
Cell Lengths	a 7.6930(6) b 15.2320(11) c 14.1280(12)
Cell Angles	α 90 β 106.596(3) γ 90
Cell Volume	1586.55



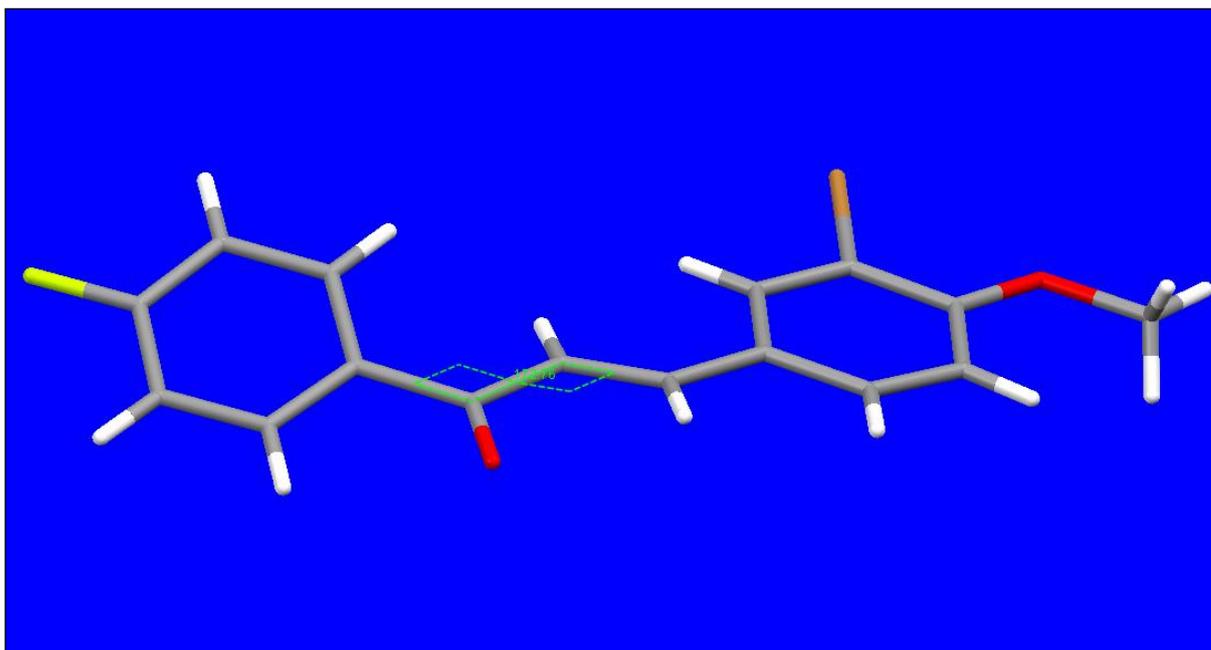
Estrutura 4

Identifier	SIRDUT01
Author(s)	J.P.Jasinski, R.J.Butcher, K.Veena, B.Narayana, H.S.Yathirajan
Literature Reference	<i>Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online</i> (2009), 65 , o1965
Formula	C ₁₈ H ₁₇ F O ₄
Compound Name	(2E)-1-(4-fluorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one
Synonym	
Space Group	P 2 ₁ /c
Cell Lengths	a 12.4250(2) b 8.6280(1) c 14.9038(2)
Cell Angles	α 90 β 98.3217(12) γ 90
Cell Volume	1580.91
Z, Z'	Z : 4 Z' : 0



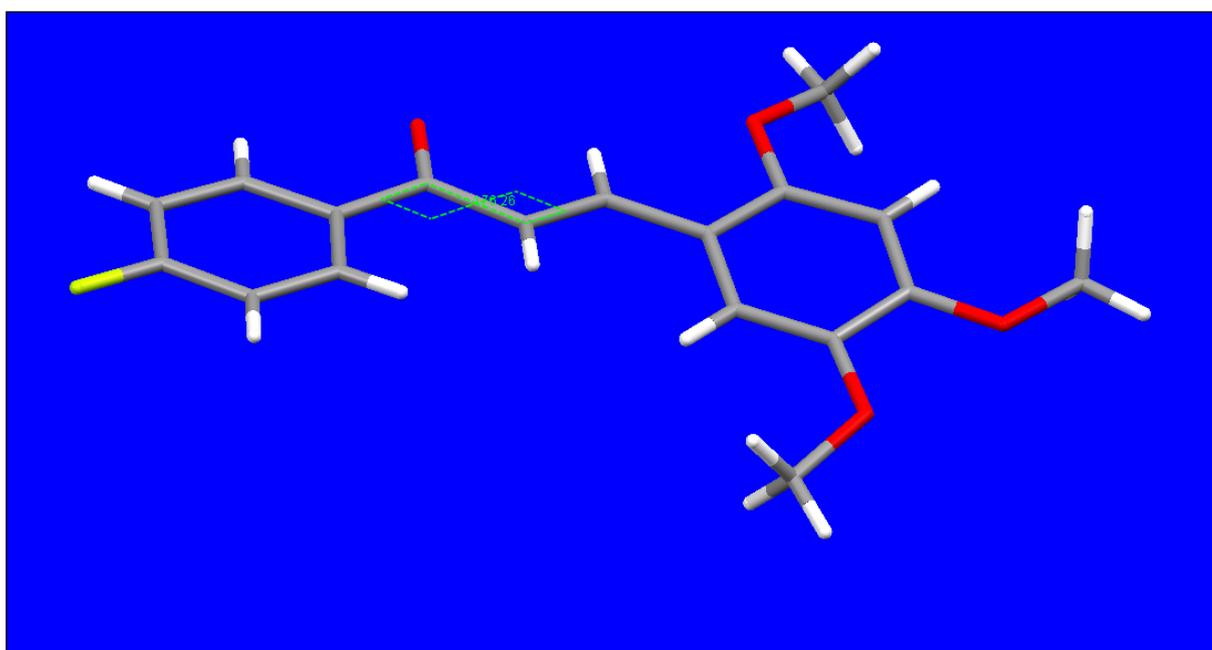
Estrutura 5

Identifier	UREYUM
Author(s)	G.Dutkiewicz, B.P.Siddaraju, H.S.Yathirajan, B.Narayana, M.Kubicki
Literature Reference	<i>Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online</i> (2011), 67 , o1090
Formula	C ₁₆ H ₁₂ Br F O ₂
Compound Name	(2E)-3-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-1-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one
Synonym	
Space Group	P 2 ₁ /c
Cell Lengths	a 11.056(2) b 4.1110(15) c 30.825(5)
Cell Angles	α 90 β 96.76(2) γ 90
Cell Volume	1391.29
Z, Z'	Z : 4 Z' : 0



Estrutura 6

Identifier	VETLEM
Author(s)	J.Bee-Jan Teh, P.S.Patil, Hoong-Kun Fun, I.A.Razak, S.M.Dharmaprakash
Literature Reference	<i>Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online</i> (2007), 63 , o54
Formula	C ₁₈ H ₁₇ F O ₄
Compound Name	1-(4-Fluorophenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one
Synonym	
Space Group	P -1
Cell Lengths	a 8.5325(2) b 8.8404(2) c 10.1468(2)
Cell Angles	α 87.048(1) β 73.313(1) γ 85.919(1)
Cell Volume	730.903
Z, Z'	Z : 2 Z' : 0



ANEXO IV: ARQUIVO CIF DA CHALCONA C₁₇H₁₅O₂F

#\#CIF_1.1

```
# CIF produced by wingX routine CIF_UPDATE
# Created on 2011-10-24 at 14:50:16
# Using CIFtbx version 2.6.2 16 Jun 1998
```

```
# Dictionary name : cif_core.dic
# Dictionary vers : 2.4
# Request file    : c:\wingx\files\acta.reqdat
# CIF files read  : import_cif import
```

#----- SECTION 1. GLOBAL INFORMATION -----#

data_global

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

data_import_cif

```
_audit_creation_date      2011-10-24T14:50:16-
00:00
_audit_creation_method    'wingX routine
CIF_UPDATE'
```

#=====

CHEMICAL DATA

```
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_formula_moiety   'C17 H15 F O2'
_chemical_name_common      'Chalcone'
_chemical_formula_sum      'C17 H15 F O2'
_chemical_formula_weight   270.29
```

#=====

CRYSTAL DATA

```
_symmetry_cell_setting    triclinic
_symmetry_space_group_name_H-M  P-1
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 1'
loop_
```

```

    _symmetry_equiv_pos_as_xyz
    'x, y, z'
    '-x, -y, -z'

_cell_length_a          5.85340(10)
_cell_length_b          15.6909(3)
_cell_length_c          16.4499(3)
_cell_angle_alpha       66.9110(10)
_cell_angle_beta        87.6500(10)
_cell_angle_gamma       88.9080(10)
_cell_volume            1388.64(4)
_cell_formula_units_Z   4
_cell_measurement_reflns_used 29498
_cell_measurement_theta_min 2.91
_cell_measurement_theta_max 26.373
_cell_measurement_temperature 293(2)
_expt1_crystal_density_diffn 1.293
_expt1_crystal_density_method 'not measured'
_expt1_crystal_F_000      568
_expt1_absorpt_coefficient_mu 0.093
_expt1_absorpt_correction_type none

```

```
#=====
```

```
# EXPERIMENTAL DATA
```

```

_expt1_special_details
;
?
;
_diffn_ambient_temperature 293(2)
_diffn_radiation_type      MoK\alpha
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type KappaCCD
_diffn_measurement_method   CCD
_diffn_detector_area_resol_mean 9
_diffn_reflns_number        10640
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0602
_diffn_reflns_av_unetI/netI 0.0961
_diffn_reflns_theta_min     3.04
_diffn_reflns_theta_max     26.44
_diffn_reflns_theta_full    26.44
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.988
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.988
_diffn_reflns_limit_h_min   -7
_diffn_reflns_limit_h_max   7
_diffn_reflns_limit_k_min   -19

```

```

_diffrn_reflms_limit_k_max      19
_diffrn_reflms_limit_l_min     -20
_diffrn_reflms_limit_l_max      20

#=====

# STRUCTURE SOLUTION

_atom_sites_solution_primary    direct
_atom_sites_solution_secondary  difmap
_atom_sites_solution_hydrogens  geom

#=====

# REFINEMENT DATA

_refine_special_details
;
Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-
factor wR and
goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R
are based
on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold
expression of
 $F^2 > 2\sqrt{F^2}$  is used only for calculating R-factors(gt)
etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-
factors based
on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based
on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;
_reflms_number_total           5667
_reflms_number_gt              3272
_reflms_threshold_expression    $>2\sqrt{I}$ 
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type         full
_refine_ls_R_factor_all        0.1033
_refine_ls_R_factor_gt        0.0658
_refine_ls_wR_factor_ref       0.1655
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 0.944
_refine_ls_restrained_s_all    0.944
_refine_ls_number_reflms      5667
_refine_ls_number_parameters    364
_refine_ls_number_restraints    0
_refine_ls_hydrogen_treatment  constr
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[\s^2(Fo^2)+(0.0738P)^2+0.0077P] where
P=(Fo^2+2Fc^2)/3'

```

```

_refine_ls_shift/su_max          10.489
_refine_ls_shift/su_mean         0.029
_refine_diff_density_max        0.366
_refine_diff_density_min        -0.182
_refine_diff_density_rms        0.049
_refine_ls_extinction_method     SHELXL
_refine_ls_extinction_coef       0.000(12)
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
C C 0.0033 0.0016 'International Tables vol C Tables 4.2.6.8
and 6.1.1.4'
H H 0 0 'International Tables vol C Tables 4.2.6.8 and
6.1.1.4'
F F 0.0171 0.0103 'International Tables vol C Tables 4.2.6.8
and 6.1.1.4'
O O 0.0106 0.006 'International Tables vol C Tables 4.2.6.8
and 6.1.1.4'

_computing_data_collection       'collect (Bruker AXS
BV, 1997-2004)'
_computing_cell_refinement
                                'HKL Scalepack
(Otwinowski & Minor 1997)'
_computing_data_reduction
                                'HKL Denzo and Scalepack
(Otwinowski & Minor 1997)'
_computing_structure_refinement  'SHELXL-97 (Sheldrick,
2008)'

#=====

# ATOMIC COORDINATES AND DISPLACEMENT PARAMETERS

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
  _atom_site_type_symbol

```

O2 0.55774(18) 0.10819(8) 0.15225(7) 0.0718(3) Uani d . 1 . .
O
C13 0.6986(2) 0.12003(10) 0.21093(10) 0.0581(4) Uani d . 1 . .
C
O1 1.41191(19) 0.15981(10) 0.52881(8) 0.0900(4) Uani d . 1 . .
O
C10 0.9572(2) 0.13928(10) 0.34231(9) 0.0555(4) Uani d . 1 . .
C
C11 0.7392(2) 0.09889(10) 0.36199(10) 0.0599(4) Uani d . 1 . .
C
H11 0.6786 0.0785 0.4196 0.072 Uiso calc R 1 . . H
C12 0.6148(2) 0.08902(11) 0.29767(10) 0.0608(4) Uani d . 1 . .
C
H12 0.4718 0.0611 0.3124 0.073 Uiso calc R 1 . . H
C14 0.9129(3) 0.16062(11) 0.18946(10) 0.0628(4) Uani d . 1 . .
C
H14 0.9712 0.182 0.1315 0.075 Uiso calc R 1 . . H
C8 1.0438(3) 0.13283(11) 0.49230(10) 0.0679(5) Uani d . 1 . .
C
H8 0.8949 0.1156 0.5134 0.081 Uiso calc R 1 . . H
C9 1.0993(3) 0.14831(10) 0.40878(10) 0.0603(4) Uani d . 1 . .
C
H9 1.2488 0.1675 0.3903 0.072 Uiso calc R 1 . . H
F1 0.9637(2) 0.08203(9) 0.90248(7) 0.1108(4) Uani d . 1 . . F
C15 1.0387(3) 0.16897(10) 0.25498(10) 0.0615(4) Uani d . 1 . .
C
H15 1.1833 0.1954 0.2403 0.074 Uiso calc R 1 . . H
C6 1.1357(3) 0.12822(10) 0.64442(10) 0.0603(4) Uani d . 1 . .
C
C7 1.2113(3) 0.14219(11) 0.55245(11) 0.0649(4) Uani d . 1 . .
C
C1 0.9265(3) 0.08913(12) 0.68247(11) 0.0719(5) Uani d . 1 . .
C
H1 0.8237 0.0737 0.6488 0.086 Uiso calc R 1 . . H
C16 0.6359(3) 0.13764(13) 0.06182(10) 0.0740(5) Uani d . 1 . .
C
H16A 0.7699 0.1023 0.0571 0.089 Uiso calc R 1 . . H
H16B 0.6764 0.2027 0.0383 0.089 Uiso calc R 1 . . H
C2 0.8695(3) 0.07294(13) 0.76921(11) 0.0802(5) Uani d . 1 . .
C
H2 0.7308 0.0455 0.7948 0.096 Uiso calc R 1 . . H
C5 1.2825(3) 0.15265(12) 0.69556(11) 0.0738(5) Uani d . 1 . .
C
H5 1.4226 0.1795 0.6711 0.089 Uiso calc R 1 . . H
C4 1.2251(3) 0.13791(14) 0.78162(12) 0.0843(5) Uani d . 1 . .
C
H4 1.3241 0.1549 0.8154 0.101 Uiso calc R 1 . . H
C3 1.0199(3) 0.09776(13) 0.81672(11) 0.0763(5) Uani d . 1 . .
C

C17 0.4460(4) 0.12210(15) 0.01143(12) 0.0948(6) Uani d . 1 . .
 C
 H17A 0.4092 0.0574 0.0346 0.142 Uiso calc R 1 . . H
 H17B 0.4928 0.1421 -0.0498 0.142 Uiso calc R 1 . . H
 H17C 0.3139 0.1568 0.0171 0.142 Uiso calc R 1 . . H
 O2' 1.1749(2) 0.66042(9) 0.33181(8) 0.0830(4) Uani d . 1 . . O
 C13' 1.0313(3) 0.64714(11) 0.27402(11) 0.0661(4) Uani d . 1 .
 . C
 F1' 0.7799(2) 0.61101(9) -0.39032(7) 0.1056(4) Uani d . 1 . .
 F
 C10' 0.7672(3) 0.62629(10) 0.14460(10) 0.0602(4) Uani d . 1 .
 . C
 C9' 0.6247(3) 0.61577(10) 0.07895(10) 0.0632(4) Uani d . 1 . .
 C
 H9' 0.4732 0.5998 0.0968 0.076 Uiso calc R 1 . . H
 C12' 1.1114(3) 0.67849(11) 0.18714(11) 0.0684(4) Uani d . 1 .
 . C
 H12' 1.2531 0.7073 0.1713 0.082 Uiso calc R 1 . . H
 O1' 0.30620(18) 0.61969(9) -0.04544(8) 0.0816(4) Uani d . 1 .
 . O
 C6' 0.5894(2) 0.61784(10) -0.15027(10) 0.0581(4) Uani d . 1 .
 . C
 C11' 0.9838(3) 0.66735(11) 0.12452(10) 0.0662(4) Uani d . 1 .
 . C
 H11' 1.0424 0.6877 0.0666 0.079 Uiso calc R 1 . . H
 C15' 0.6881(3) 0.59746(11) 0.23214(11) 0.0680(4) Uani d . 1 .
 . C
 H15' 0.5434 0.5713 0.2477 0.082 Uiso calc R 1 . . H
 C7' 0.5112(3) 0.62006(10) -0.06380(11) 0.0621(4) Uani d . 1 .
 . C
 C14' 0.8171(3) 0.60644(12) 0.29659(11) 0.0713(5) Uani d . 1 .
 . C
 H14' 0.7609 0.5854 0.3548 0.086 Uiso calc R 1 . . H
 C1' 0.8020(3) 0.58264(11) -0.16252(11) 0.0659(4) Uani d . 1 .
 . C
 H1' 0.9023 0.5611 -0.1163 0.079 Uiso calc R 1 . . H
 C4' 0.5077(3) 0.65100(12) -0.30233(12) 0.0756(5) Uani d . 1 .
 . C
 H4' 0.4118 0.675 -0.3498 0.091 Uiso calc R 1 . . H
 C8' 0.6828(3) 0.62606(11) -0.00358(10) 0.0650(4) Uani d . 1 .
 . C
 H8' 0.8347 0.6372 -0.0234 0.078 Uiso calc R 1 . . H
 C5' 0.4448(3) 0.65146(11) -0.22095(11) 0.0665(4) Uani d . 1 .
 . C
 H5' 0.3021 0.6748 -0.2131 0.08 Uiso calc R 1 . . H
 C2' 0.8646(3) 0.57957(12) -0.24308(12) 0.0706(5) Uani d . 1 .
 . C
 H2' 1.0048 0.5546 -0.2512 0.085 Uiso calc R 1 . . H
 C16' 1.1066(4) 0.62399(14) 0.42271(12) 0.0912(6) Uani d . 1 .
 . C

H16C 1.0758 0.5582 0.4428 0.109 Uiso calc R 1 . . H
H16D 0.968 0.6546 0.4316 0.109 Uiso calc R 1 . . H
C3' 0.7172(3) 0.61383(12) -0.31083(12) 0.0721(5) Uani d . 1 .
. C
C17' 1.2939(4) 0.63944(18) 0.47382(13) 0.1129(8) Uani d . 1 .
. C
H17D 1.4324 0.6117 0.4623 0.169 Uiso calc R 1 . . H
H17E 1.2536 0.6118 0.5358 0.169 Uiso calc R 1 . . H
H17F 1.3165 0.7048 0.4563 0.169 Uiso calc R 1 . . H

loop_

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_12
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_23
O2 0.0698(7) 0.0936(8) 0.0568(7) -0.0101(6) -0.0042(5) -
0.0341(6)
C13 0.0570(9) 0.0647(9) 0.0563(9) 0.0037(7) -0.0052(7) -
0.0275(7)
O1 0.0647(7) 0.1374(11) 0.0787(8) -0.0226(7) 0.0041(6) -
0.0538(8)
C10 0.0546(8) 0.0574(8) 0.0560(9) 0.0017(6) -0.0029(7) -
0.0239(7)
C11 0.0577(9) 0.0705(10) 0.0529(9) -0.0019(7) 0.0006(7) -
0.0259(7)
C12 0.0537(8) 0.0703(9) 0.0599(9) -0.0047(7) 0.0011(7) -
0.0273(8)
C14 0.0616(9) 0.0728(10) 0.0517(9) 0.0004(7) 0.0022(7) -
0.0224(7)
C8 0.0577(9) 0.0867(11) 0.0653(11) -0.0081(8) -0.0025(8) -
0.0360(9)
C9 0.0565(8) 0.0670(9) 0.0595(10) -0.0037(7) -0.0041(7) -
0.0267(8)
F1 0.1334(10) 0.1399(10) 0.0620(7) -0.0041(8) 0.0060(6) -
0.0433(7)
C15 0.0549(8) 0.0668(9) 0.0608(9) -0.0028(7) 0.0000(7) -
0.0228(8)
C6 0.0615(9) 0.0630(9) 0.0604(9) 0.0016(7) -0.0083(7) -
0.0279(7)
C7 0.0593(9) 0.0754(10) 0.0647(10) -0.0048(8) -0.0036(8) -
0.0323(8)
C1 0.0701(10) 0.0833(11) 0.0666(11) -0.0114(9) -0.0019(8) -
0.0334(9)
C16 0.0824(11) 0.0880(12) 0.0550(10) 0.0007(9) -0.0018(8) -
0.0318(9)
C2 0.0797(11) 0.0923(13) 0.0669(11) -0.0105(10) 0.0075(9) -
0.0301(10)

c5 0.0667(10) 0.0903(12) 0.0702(11) -0.0071(9) -0.0079(8) -
0.0368(9)
c4 0.0901(13) 0.1029(14) 0.0710(12) -0.0037(11) -0.0144(10) -
0.0447(11)
c3 0.0922(13) 0.0823(12) 0.0558(10) 0.0082(10) -0.0033(9) -
0.0287(9)
c17 0.1157(16) 0.1089(15) 0.0688(12) -0.0110(13) -0.0145(11) -
0.0429(11)
o2' 0.0861(8) 0.0978(9) 0.0663(8) -0.0124(7) 0.0030(6) -
0.0336(7)
c13' 0.0647(10) 0.0707(10) 0.0669(10) 0.0040(8) -0.0039(8) -
0.0313(8)
f1' 0.1115(9) 0.1407(10) 0.0835(8) 0.0055(7) 0.0068(6) -
0.0656(7)
c10' 0.0589(9) 0.0607(9) 0.0607(10) 0.0044(7) 0.0008(7) -
0.0239(7)
c9' 0.0580(9) 0.0640(9) 0.0677(10) -0.0002(7) 0.0012(8) -
0.0262(8)
c12' 0.0620(9) 0.0771(11) 0.0680(11) -0.0030(8) 0.0025(8) -
0.0309(9)
o1' 0.0561(7) 0.1141(10) 0.0841(8) -0.0024(6) 0.0051(6) -
0.0498(7)
c6' 0.0550(9) 0.0579(9) 0.0648(10) -0.0036(7) 0.0008(7) -
0.0278(7)
c11' 0.0635(10) 0.0752(10) 0.0596(10) -0.0007(8) 0.0045(8) -
0.0269(8)
c15' 0.0644(10) 0.0701(10) 0.0680(11) -0.0003(8) 0.0052(8) -
0.0263(8)
c7' 0.0574(9) 0.0631(9) 0.0677(10) -0.0009(7) 0.0021(8) -
0.0280(8)
c14' 0.0776(11) 0.0770(11) 0.0582(10) -0.0002(9) 0.0073(8) -
0.0263(8)
c1' 0.0588(9) 0.0696(10) 0.0729(11) 0.0046(7) -0.0056(8) -
0.0318(8)
c4' 0.0738(11) 0.0845(12) 0.0765(12) 0.0019(9) -0.0130(9) -
0.0394(10)
c8' 0.0563(9) 0.0737(10) 0.0682(10) -0.0021(7) 0.0031(8) -
0.0319(8)
c5' 0.0549(9) 0.0724(10) 0.0805(12) 0.0027(7) -0.0040(8) -
0.0389(9)
c2' 0.0594(9) 0.0770(11) 0.0829(12) 0.0049(8) 0.0037(9) -
0.0402(9)
c16' 0.1086(15) 0.0960(14) 0.0638(11) -0.0159(11) 0.0051(10) -
0.0257(10)
c3' 0.0761(11) 0.0811(11) 0.0694(11) -0.0052(9) 0.0038(9) -
0.0409(9)
c17' 0.1196(17) 0.149(2) 0.0730(13) -0.0330(15) -0.0084(12) -
0.0444(13)

```
#=====
# MOLECULAR GEOMETRY

_geom_special_details
;
All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two
l.s. planes)
are estimated using the full covariance matrix. The cell
s.u.'s are taken
into account individually in the estimation of s.u.'s in
distances, angles
and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell
parameters are only
used when they are defined by crystal symmetry. An
approximate (isotropic)
treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s
involving l.s. planes.
;
loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_publ_flag
O2 C13 . 1.3630(17) ?
O2 C16 . 1.4314(17) ?
C13 C12 . 1.386(2) ?
C13 C14 . 1.386(2) ?
O1 C7 . 1.2237(18) ?
C10 C15 . 1.3914(19) ?
C10 C11 . 1.404(2) ?
C10 C9 . 1.452(2) ?
C11 C12 . 1.367(2) ?
C11 H11 . 0.93 ?
C12 H12 . 0.93 ?
C14 C15 . 1.379(2) ?
C14 H14 . 0.93 ?
C8 C9 . 1.325(2) ?
C8 C7 . 1.470(2) ?
C8 H8 . 0.93 ?
C9 H9 . 0.93 ?
F1 C3 . 1.3606(18) ?
C15 H15 . 0.93 ?
C6 C5 . 1.385(2) ?
C6 C1 . 1.390(2) ?
C6 C7 . 1.490(2) ?
C1 C2 . 1.375(2) ?
C1 H1 . 0.93 ?
C16 C17 . 1.492(2) ?
```

C16 H16A . 0.97 ?
C16 H16B . 0.97 ?
C2 C3 . 1.359(2) ?
C2 H2 . 0.93 ?
C5 C4 . 1.370(2) ?
C5 H5 . 0.93 ?
C4 C3 . 1.364(3) ?
C4 H4 . 0.93 ?
C17 H17A . 0.96 ?
C17 H17B . 0.96 ?
C17 H17C . 0.96 ?
O2' C13' . 1.3715(19) ?
O2' C16' . 1.4184(19) ?
C13' C12' . 1.381(2) ?
C13' C14' . 1.387(2) ?
F1' C3' . 1.3609(18) ?
C10' C15' . 1.391(2) ?
C10' C11' . 1.400(2) ?
C10' C9' . 1.452(2) ?
C9' C8' . 1.333(2) ?
C9' H9' . 0.93 ?
C12' C11' . 1.364(2) ?
C12' H12' . 0.93 ?
O1' C7' . 1.2246(17) ?
C6' C5' . 1.389(2) ?
C6' C1' . 1.391(2) ?
C6' C7' . 1.490(2) ?
C11' H11' . 0.93 ?
C15' C14' . 1.379(2) ?
C15' H15' . 0.93 ?
C7' C8' . 1.469(2) ?
C14' H14' . 0.93 ?
C1' C2' . 1.379(2) ?
C1' H1' . 0.93 ?
C4' C3' . 1.374(2) ?
C4' C5' . 1.376(2) ?
C4' H4' . 0.93 ?
C8' H8' . 0.93 ?
C5' H5' . 0.93 ?
C2' C3' . 1.366(2) ?
C2' H2' . 0.93 ?
C16' C17' . 1.488(3) ?
C16' H16C . 0.97 ?
C16' H16D . 0.97 ?
C17' H17D . 0.96 ?
C17' H17E . 0.96 ?
C17' H17F . 0.96 ?

loop_
_geom_angle_atom_site_label_1

_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C13 O2 C16 118.45(11) . . ?
O2 C13 C12 115.78(12) . . ?
O2 C13 C14 124.84(13) . . ?
C12 C13 C14 119.38(14) . . ?
C15 C10 C11 117.06(13) . . ?
C15 C10 C9 119.90(13) . . ?
C11 C10 C9 123.01(13) . . ?
C12 C11 C10 120.94(14) . . ?
C12 C11 H11 119.5 . . ?
C10 C11 H11 119.5 . . ?
C11 C12 C13 120.95(13) . . ?
C11 C12 H12 119.5 . . ?
C13 C12 H12 119.5 . . ?
C15 C14 C13 119.28(14) . . ?
C15 C14 H14 120.4 . . ?
C13 C14 H14 120.4 . . ?
C9 C8 C7 121.83(14) . . ?
C9 C8 H8 119.1 . . ?
C7 C8 H8 119.1 . . ?
C8 C9 C10 128.50(14) . . ?
C8 C9 H9 115.8 . . ?
C10 C9 H9 115.8 . . ?
C14 C15 C10 122.38(13) . . ?
C14 C15 H15 118.8 . . ?
C10 C15 H15 118.8 . . ?
C5 C6 C1 118.17(15) . . ?
C5 C6 C7 118.81(13) . . ?
C1 C6 C7 123.00(14) . . ?
O1 C7 C8 121.21(14) . . ?
O1 C7 C6 119.51(14) . . ?
C8 C7 C6 119.26(13) . . ?
C2 C1 C6 120.87(16) . . ?
C2 C1 H1 119.6 . . ?
C6 C1 H1 119.6 . . ?
O2 C16 C17 107.56(13) . . ?
O2 C16 H16A 110.2 . . ?
C17 C16 H16A 110.2 . . ?
O2 C16 H16B 110.2 . . ?
C17 C16 H16B 110.2 . . ?
H16A C16 H16B 108.5 . . ?
C3 C2 C1 118.69(15) . . ?
C3 C2 H2 120.7 . . ?
C1 C2 H2 120.7 . . ?
C4 C5 C6 121.16(15) . . ?

C4 C5 H5 119.4 . . ?
 C6 C5 H5 119.4 . . ?
 C3 C4 C5 118.66(16) . . ?
 C3 C4 H4 120.7 . . ?
 C5 C4 H4 120.7 . . ?
 C2 C3 F1 118.80(16) . . ?
 C2 C3 C4 122.43(16) . . ?
 F1 C3 C4 118.77(17) . . ?
 C16 C17 H17A 109.5 . . ?
 C16 C17 H17B 109.5 . . ?
 H17A C17 H17B 109.5 . . ?
 C16 C17 H17C 109.5 . . ?
 H17A C17 H17C 109.5 . . ?
 H17B C17 H17C 109.5 . . ?
 C13' O2' C16' 117.57(13) . . ?
 O2' C13' C12' 115.54(14) . . ?
 O2' C13' C14' 125.07(15) . . ?
 C12' C13' C14' 119.39(16) . . ?
 C15' C10' C11' 116.44(15) . . ?
 C15' C10' C9' 120.20(13) . . ?
 C11' C10' C9' 123.33(14) . . ?
 C8' C9' C10' 128.44(14) . . ?
 C8' C9' H9' 115.8 . . ?
 C10' C9' H9' 115.8 . . ?
 C11' C12' C13' 120.32(14) . . ?
 C11' C12' H12' 119.8 . . ?
 C13' C12' H12' 119.8 . . ?
 C5' C6' C1' 118.81(14) . . ?
 C5' C6' C7' 118.97(14) . . ?
 C1' C6' C7' 122.22(14) . . ?
 C12' C11' C10' 122.07(14) . . ?
 C12' C11' H11' 119 . . ?
 C10' C11' H11' 119 . . ?
 C14' C15' C10' 122.18(15) . . ?
 C14' C15' H15' 118.9 . . ?
 C10' C15' H15' 118.9 . . ?
 O1' C7' C8' 121.36(14) . . ?
 O1' C7' C6' 119.69(14) . . ?
 C8' C7' C6' 118.92(13) . . ?
 C15' C14' C13' 119.57(15) . . ?
 C15' C14' H14' 120.2 . . ?
 C13' C14' H14' 120.2 . . ?
 C2' C1' C6' 120.18(15) . . ?
 C2' C1' H1' 119.9 . . ?
 C6' C1' H1' 119.9 . . ?
 C3' C4' C5' 117.59(16) . . ?
 C3' C4' H4' 121.2 . . ?
 C5' C4' H4' 121.2 . . ?
 C9' C8' C7' 121.19(14) . . ?
 C9' C8' H8' 119.4 . . ?

C7' C8' H8' 119.4 . . ?
 C4' C5' C6' 121.55(15) . . ?
 C4' C5' H5' 119.2 . . ?
 C6' C5' H5' 119.2 . . ?
 C3' C2' C1' 118.94(15) . . ?
 C3' C2' H2' 120.5 . . ?
 C1' C2' H2' 120.5 . . ?
 O2' C16' C17' 108.61(15) . . ?
 O2' C16' H16C 110 . . ?
 C17' C16' H16C 110 . . ?
 O2' C16' H16D 110 . . ?
 C17' C16' H16D 110 . . ?
 H16C C16' H16D 108.3 . . ?
 F1' C3' C2' 118.76(16) . . ?
 F1' C3' C4' 118.34(16) . . ?
 C2' C3' C4' 122.90(16) . . ?
 C16' C17' H17D 109.5 . . ?
 C16' C17' H17E 109.5 . . ?
 H17D C17' H17E 109.5 . . ?
 C16' C17' H17F 109.5 . . ?
 H17D C17' H17F 109.5 . . ?
 H17E C17' H17F 109.5 . . ?

loop_

_geom_torsion_atom_site_label_1
 _geom_torsion_atom_site_label_2
 _geom_torsion_atom_site_label_3
 _geom_torsion_atom_site_label_4
 _geom_torsion
 _geom_torsion_site_symmetry_1
 _geom_torsion_site_symmetry_2
 _geom_torsion_site_symmetry_3
 _geom_torsion_site_symmetry_4
 _geom_torsion_publ_flag
 C16 O2 C13 C12 -179.14(13) ?
 C16 O2 C13 C14 1.4(2) ?
 C15 C10 C11 C12 0.4(2) ?
 C9 C10 C11 C12 -177.74(14) ?
 C10 C11 C12 C13 -1.1(2) ?
 O2 C13 C12 C11 -178.73(13) ?
 C14 C13 C12 C11 0.8(2) ?
 O2 C13 C14 C15 179.70(14) ?
 C12 C13 C14 C15 0.3(2) ?
 C7 C8 C9 C10 177.85(14) ?
 C15 C10 C9 C8 172.62(15) ?
 C11 C10 C9 C8 -9.3(3) ?
 C13 C14 C15 C10 -1.0(2) ?
 C11 C10 C15 C14 0.6(2) ?
 C9 C10 C15 C14 178.84(14) ?
 C9 C8 C7 O1 -4.0(3) ?

C9 C8 C7 C6 177.11(14) ?
 C5 C6 C7 01 12.2(2) ?
 C1 C6 C7 01 -165.86(17) ?
 C5 C6 C7 C8 -168.93(15) ?
 C1 C6 C7 C8 13.0(2) ?
 C5 C6 C1 C2 -1.7(3) ?
 C7 C6 C1 C2 176.38(15) ?
 C13 02 C16 C17 -176.74(14) ?
 C6 C1 C2 C3 1.4(3) ?
 C1 C6 C5 C4 0.7(3) ?
 C7 C6 C5 C4 -177.43(16) ?
 C6 C5 C4 C3 0.5(3) ?
 C1 C2 C3 F1 179.84(15) ?
 C1 C2 C3 C4 -0.1(3) ?
 C5 C4 C3 C2 -0.8(3) ?
 C5 C4 C3 F1 179.21(16) ?
 C16' 02' C13' C12' -175.99(14) ?
 C16' 02' C13' C14' 4.7(3) ?
 C15' C10' C9' C8' -168.93(15) ?
 C11' C10' C9' C8' 13.0(3) ?
 02' C13' C12' C11' 178.92(14) ?
 C14' C13' C12' C11' -1.7(3) ?
 C13' C12' C11' C10' 1.5(3) ?
 C15' C10' C11' C12' 0.2(2) ?
 C9' C10' C11' C12' 178.26(14) ?
 C11' C10' C15' C14' -1.6(2) ?
 C9' C10' C15' C14' -179.73(13) ?
 C5' C6' C7' 01' 25.3(2) ?
 C1' C6' C7' 01' -154.28(15) ?
 C5' C6' C7' C8' -152.53(14) ?
 C1' C6' C7' C8' 27.9(2) ?
 C10' C15' C14' C13' 1.3(3) ?
 02' C13' C14' C15' 179.64(15) ?
 C12' C13' C14' C15' 0.3(2) ?
 C5' C6' C1' C2' -1.4(2) ?
 C7' C6' C1' C2' 178.14(14) ?
 C10' C9' C8' C7' -174.99(14) ?
 01' C7' C8' C9' 11.3(2) ?
 C6' C7' C8' C9' -170.89(14) ?
 C3' C4' C5' C6' 1.6(2) ?
 C1' C6' C5' C4' -0.3(2) ?
 C7' C6' C5' C4' -179.87(13) ?
 C6' C1' C2' C3' 1.7(2) ?
 C13' 02' C16' C17' 175.53(16) ?
 C1' C2' C3' F1' 179.74(13) ?
 C1' C2' C3' C4' -0.4(3) ?
 C5' C4' C3' F1' 178.60(14) ?
 C5' C4' C3' C2' -1.3(3) ?

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

# END of CIF
```