

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

BRUNO VIEIRA DA LUZ

**ANÁLISE ESTRUTURAL E ENERGÉTICA DA TRIMETÓXI-  
CHALCONA ( $C_{18}H_{18}O_4$ ) E DA NITRO-DIHI-DROQUINOLINONA  
 $2(C_{28}H_{19}BrN_2O_5S).CH_2Cl_2$**

ANÁPOLIS – GO  
2020

BRUNO VIEIRA DA LUZ

**ANÁLISE ESTRUTURAL E ENERGÉTICA  
DA TRIMETÓXI-CHALCONA (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>) E  
DA NITRO-DIHIIDROQUINOLINONA  
2(C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

Dissertação de Mestrado apresentado ao  
programa de Pós-Graduação *Stricto  
Sensu* em Ciências Moleculares, da  
Universidade Estadual de Goiás, para  
obtenção de título de Mestre em  
Ciências Moleculares.

Área: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa  
Napolitano.

ANÁPOLIS – GO  
2020



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES  
NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**Dados do autor (a)**

Nome Completo Bruno Vieira da Luz

E-mail brunovdl1013@gmail.com

**Dados do trabalho**

Título Análise Estrutural e Energética da Trimetóxi-chalcona (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>) e da Nitro-  
dihidroquinolinona 2(C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**Data da Defesa** 20/02/2020

**Tipo**

( ) Tese (X) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

Concorda com a liberação documento

[X] SIM

[ ] NÃO **Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

- [ ] Solicitação de registro de patente;
- [ ] Submissão de artigo em revista científica;
- [ ] Publicação como capítulo de livro;
- [ ] Publicação da dissertação/tese em livro.

Anápolis, 16 de Maio de 2020

Local

Data

Bruno Vieira da Luz  
Assinatura do autor (a)

Rafael J. F.  
Assinatura do orientador (a)

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

VL979a    Vieira da Luz , Bruno  
            Análise Estrutural e Energética da Trimetóxi-chalcona (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>) e da Nitro-dihidroquinolinona 2(C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Bruno Vieira da Luz; orientador Hamilton Barbosa Napolitano. -- Anápolis, 2020. 97 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual de Goiás, 2020.  
Universidade Estadual de Goiás, 2020.

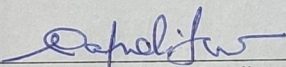
1. Cristalografia de Pequenas Moléculas. 2. Trimetóxi-chalcona. 3. Nitro-dihidroquinolinona. I. Barbosa Napolitano, Hamilton , orient. II. Título.

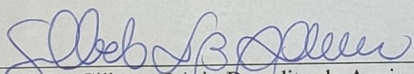
**ANÁLISE ESTRUTURAL E ENERGÉTICA DA TRIMETÓXI-CHALCONA  
C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> E DA NITRO-DIHIIDROQUINOLINONA 2(C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>BRN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)·CH<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>**

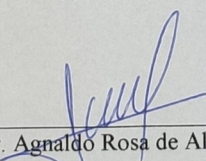
**BRUNO VIEIRA DA LUZ**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 20/02/2020 por:

  
Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (Orientador/UEG)

  
Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino (UEG)

  
Prof. Dr. Agnaldo Rosa de Almeida (UEG)

ANÁPOLIS – GO

*À minha família.*



## AGRADECIMENTOS

Inicialmente a Deus, pela saúde e por guiar meus passos ao longo desta caminhada, sempre com pessoas especiais ao meu lado.

À minha família, em especial aos meus queridos pais Jair P. da Luz e Nara N. Vieira e aos meus irmãos Gabriel V. da Luz e Kaio H. V. da Luz, por todo amor, apoio financeiro, paciência, ensinamentos e dedicação.

Ao orientador Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, por todo incentivo desde o início da graduação sabendo encorajar-me no caminho da ciência contribuindo assim, em toda minha formação acadêmica.

À minha namorada Lais M. Matias, por todo amor, carinho, companheirismo, paciência e dedicação.

Ao grande amigo Wesley F. Vaz, que esteve comigo neste período do mestrado discutindo Cristalografia, Química e sempre colaborando com a minha formação.

Ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), pelo apoio técnico, espaço oferecido com os propósitos de discussão e colaboração para conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito Aquino, por fornecer as amostras cristalinas da Trimetóxi-chalcona.

À Prof. Dr. Caridad N. Perez, por ceder os cristais de Nitro-dihidroquinolina.

À Universidade Estadual de Goiás (UEG) e ao programa de Pós-graduação em Ciência Moleculares.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo incentivo financeiro durante uma parte do tempo de mestrado, no qual contribuiu para manutenção dos estudos.

## RESUMO

Quando é abordado o assunto de estruturas cristalinas, a cristalografia é a metodologia científica que melhor descreve o mapeamento da densidade eletrônica para esses materiais. Sendo uma metodologia consistente, um método *ab initio*, permitindo o entendimento completo da composição estrutural dos materiais cristalinos e suas possíveis aplicações. É importante ressaltar, que a cristalografia não necessita de nenhum conhecimento *a priori* dessa composição estrutural. Os três principais fundamentos cristalográficos, (1) Simetria, (2) Difração de Raios X e (3) Transformada de Fourier, contribuíram para as análises estruturais DMP e NDQ. Suas descrições estruturais tridimensionais só foram possíveis, através da difração de raios X por monocristais. Nesse intuito, também são descritos os fundamentos que compõe a metodologia cristalográfica, Cristalização, Coleta de Dados, Solução, Refinamento, Validação e Depósito. Além dos cálculos teóricos utilizados para complementarem as análises estruturais, *Density Functional Theory*, fornecendo mapa de potencial eletrostático indicando as regiões das interações intermoleculares por meio da eletronegatividade, cálculos explicando a estabilidade química, através dos orbitais de fronteira, Gap de energia e estudos dos arranjos supramoleculares via superfície de Hirshfeld. Nesse contexto, foram estudados os cristais de DMP e NDQ, portanto, as interações intermoleculares que foram encontradas são do tipo C-H $\cdots$ O, C-H $\cdots$ Br, C-H $\cdots$  $\pi$  e  $\pi\cdots\pi$ , predominaram no empacotamento e na estabilização das moléculas de DMP e NDQ.

**Palavras chave:** *cristalografia, difração dos raios X, análise estrutural.*



## ABSTRACT

When the subject of crystalline structures is addressed, crystallography is the scientific methodology that best describes the mapping of electronic density for these materials. Being a consistent methodology, an ab initio method, allowing the complete understanding of the structural composition of crystalline materials and their possible applications. It is important to emphasize that crystallography does not require any a priori knowledge of this structural composition. The three main crystallographic fundamentals, (1) Symmetry, (2) X-ray Diffraction and (3) Fourier Transform, contributed to the structural analyses DMP and NDQ. His three-dimensional structural descriptions were only possible through x-ray diffraction by monocrystals. On this purpose, the fundamentals that are laid down with crystallographic methodology are also described, Crystallization, Data Collection, Solution, Refinement, Validation and Deposit. In addition to the theoretical calculations used to complement structural analyses, Density Functional Theory, providing map of electrostatic potential indicating as regions of intermolecular interactions through electronegativity, calculations explaining chemical stability, through border orbitals, Energy gap and studies of supramolecular arrangements via Hirshfeld surface. In this context, have been studied the crystals of DMP and NDQ, therefore, as intermolecular interactions that were found are of the type C-H $\cdots$ O, C-H $\cdots$ Br, C-H $\cdots$  $\pi$  and  $\pi\cdots\pi$ , predominated in packaging and stabilization of DMP and NDQ.

**Keywords:** *crystallography, x-ray diffraction, structural analyse.*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural bidimensional das chalconas.....	18
Figura 2: Fórmula estrutural bidimensional da DMP.....	19
Figura 3: Fórmula estrutural bidimensional da NDQ.....	20
Figura 4: Representação da rede cristalina e a ilustração da cela unitária com os seis parâmetros de rede.....	22
Figura 5: Ilustração da difração dos raios X quando o feixe interage com amostra cristalina.....	28
Figura 6: A representação da Lei de Bragg, em que $d_{hkl}$ é a distância entre os planos $hkl$ paralelos.....	29
Figura 7: Representação da unidade assimétrica do benzeno na cela unitária (a). O diagrama de Argand (b) eixos real e imaginário, destaca os fatores de espalhamentos atômicos para cada átomo do anel benzeno com objetivo de representar o surgimento do problema da fase $\Phi_{hkl}$ .....	32
Figura 8: Representação gráfica das estruturas não centrossimétrica (a) e centrossimétrica (b).....	33
Figura 9: Crescimento de estruturas depositadas no CSD.....	37
Figura 10: Exemplificação dos métodos de cristalização indireta (a) e direta (b), juntos com o gráfico de cristalização.....	38
Figura 11: ORTEP com a representação dos elipsoides com a probabilidade de 50% do composto DMP.....	43
Figura 12: Ângulo formado entre os dois anéis aromáticos (A) e (B).....	45
Figura 13: Interações intermoleculares (a) C18–H18A···O1 vista ao longo do eixo “c” (b) C15–H15···O4.....	46

Figura 14: Interações intermoleculares vista ao longo do eixo “c”: (a) C17-H17C... O3 e (b) Empacotamento molecular.....	47
Figura 15: Cálculo do MEP com nível de teoria B3LYP / 6-311 + G, em que a faixa de densidade eletrônica varia de -1,5782 eV – 0,9801 eV.....	48
Figura 16: Distribuição dos orbitais moleculares de fronteira LUMO (a), HOMO (b) do composto DMP.....	49
Figura 17: Representação do ORTEP com a probabilidade dos elipsoides de 50% do composto NDQ, no qual (b) é a molécula 1 e (c) é a molécula 1A .....	52
Figura 18: Representação dos ângulos formados pelos planos entre os anéis aromáticos nitro e dihidroquinolinona das moléculas 1 e 1A, respectivamente. ....	54
Figura 19: Representações das interações intermoleculares (a): C7–H7...O5 (i) e interações intermoleculares (b): C12–H12...O3A (ii), C21A–H21A...O1 (v) e C22A–H22A...O1 (vi).....	56
Figura 20: Representações das interações intermoleculares (a): C15A–H15A...O2 (iii), C17A–H17A...O3 (iv), C28A–H28A...O1A (vii) e (b): empacotamento molecular com a visualização do eixo “c”.....	57
Figura 21: Mapa de potencial eletrostático da NDQ, com nível de teoria B3LYP / 6-311 + G.....	58
Figura 22: Representação dos orbitais moleculares de fronteira das molécula 1 (a) e 1A (b): LUMO, HOMO e <i>Gap</i> de energia, respectivamente, com o nível de teoria B3LYP / 6-311 + G.....	59
Figura 23: Superfície Dnorm (a), indicando regiões de interações e superfície Shape Index (b), indicando as regiões das interações C-H... $\pi$ , com a superfície da molécula 1 calculada.....	60
Figura 24: Superfície Dnorm (a), indicando regiões de interações e superfície Shape Index (b), indicando as regiões das interações C-H... $\pi$ e $\pi$ ... $\pi$ , com a superfície da molécula 1A calculada.....	61

Figura 25: Os *fingerprints* representados por  $d_e$  em função de  $d_i$  referente as moléculas 1 e 1A da NDQ, evidenciam a contribuição percentual de cada tipo de interação e o percentual total das interações.....63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Os sete sistemas cristalinos e os tipos de cela.....	23
Tabela 2: Os 32 grupos pontuais e os 11 grupos de Laue (centro simétrico).....	26
Tabela 3: Dados do refinamento da DMP.....	42
Tabela 4: Parâmetros das distâncias, ângulos de ligações e ângulos diedrais principais (Å, °) da DMP.....	44
Tabela 5: Parâmetros geométricos das ligações presentes na DMP (Å, °).....	45
Tabela 6: Dados cristalográficos da estrutura NDQ.....	51
Tabela 7: Parâmetros das distâncias, ângulos de ligações e ângulos diedrais principais (Å, °) da NDQ.....	53
Tabela 8: Parâmetros geométricos das ligações presentes na NDQ (Å, °).....	55

## LISTA DE ABREVIACÕES

API – *Application Programming Interface*

ASCII – *American Standard Code for Information Interchange*

CCDC – *Cambridge Crystallographic Data Centre*

CIF – *Crystallographic Information File*

CSD – *Cambridge Structural Database*

DFT – *Density Functional Theory*

Goof – *Goodness of fit*

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

ITC – *International Tables of Crystallography*

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

MEP – *Molecular Electrostatic Potential*

ORTEP – *Oak Ridge Thermal Ellipsoidal*

PDB – *Protein Data Bank*

SH – *Superfície de Hirshfeld*

TcTS – *Trypanosoma cruzi*

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	TRIMETÓXI-CHALCONA.....	17
1.2	NITRO-DIHIIDROQUINOLINONA.....	19
2	TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA.....	21
2.1	SIMETRIA.....	21
2.1.1	SIMETRIA TRANSLACIONAL.....	22
2.1.2	SIMETRIA PONTUAL.....	25
2.2	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	27
2.3	TRANSFORMADA DE FOURIER.....	30
2.3.1	PROBLEMA DA FASE.....	32
2.4	SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD.....	34
2.5	BANCO DE DADOS.....	36
3	METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA.....	38
3.1	CRISTALIZAÇÃO.....	38
3.2	COLETA DE DADOS.....	39
3.3	SOLUÇÃO E REFINAMENTO.....	40
3.4	VALIDAÇÃO E DEPÓSITO.....	40
3.5	SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD.....	40
3.6	CÁLCULOS TEÓRICOS.....	40
4	RESULTADOS.....	42
4.1	TRIMETÓXI-CHALCONA.....	42
4.2	NITRO-DIHIIDROQUINOLINONA.....	50
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67



7	ANEXO I – TABELA DOS 230 GRUPOS ESPACIAIS.....	75
8	ANEXO II – ARQUIVO CIF DO COMPOSTO DMP.....	76
9	ANEXO III – ARQUIVO CIF DO COMPOSTO NDQ.....	86
10	ANEXO IV – ARTIGO SUBMETIDO.....	98
11	ANEXO V – ARTIGO PUBLICADO.....	99

# 1 INTRODUÇÃO

Novas moléculas com estrutura base das chalconas, vem ganhando importância no que tange as aplicações de propriedades químicas, biológicas e farmacológicas (PATEL et al., 2017; WANG et al., 2018). Por isso, a comunidade científica trabalha com a possibilidade de unir conhecimento, metodologias, técnicas ou postulados. Tudo isso, para saber mais a respeito das aplicações de chalconas, junções de sulfonamidas e quinolinonas (NQORO; TOBEKA; ADERIBIGBE, 2017).

Dentre as diversas metodologias que permitem identificar estruturas cristalinas, com ótimas resoluções da densidade eletrônica, destaca-se a cristalografia de pequenas moléculas, que é de extrema importância o que tange a elucidação estrutural (ZHOU et al., 2016). A base da cristalografia, é basicamente composta por três principais fundamentos: simetria, difração de raios X e a transformada de Fourier. Juntos ajudam a compreender como os átomos, moléculas e íons, organizam-se para a formação dos cristais (FANWICK, 2016).

Este trabalho tem como objetivo a realização da análise estrutural e energética da trimetóxi-chalcona ( $C_{18}H_{18}O_4$ ) e da nitro-dihidroquinolinona  $2(C_{28}H_{19}BrN_2O_5S).CH_2Cl_2$ . De modo que podem ser estudados os parâmetros geométricos, distâncias interatômicas, arranjo supramolecular, ângulos intermoleculares, ângulos diedrais, interações intermoleculares, mapa de potencial eletrostático, orbitais de fronteiras e os estudos das superfícies de Hirshfeld. Com a finalidade de explicar a estrutura cristalina e a sua estabilidade química para possíveis atividades biológicas com aplicações farmacológicas.

## 1.1 TRIMETÓXI-CHALCONA

O D. Robinovich foi o primeiro a caracterizar a base cristalográfica de uma benzilidenoacetofenona (chalcona), obtida em 1970 com a condensação de

benzaldeído, acetofenona na presença de hidróxido de sódio em etanol, obtidos no Instituto de Ciência de Weizmann na cidade Rehovot em Israel (ROBINOVICH, 1970).

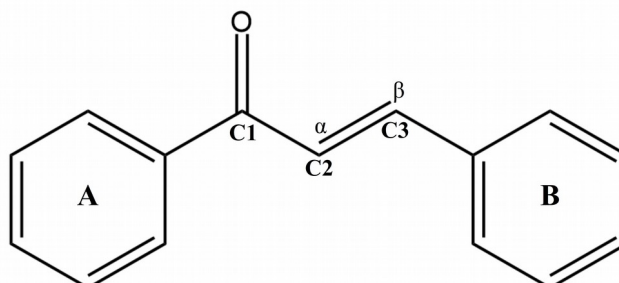


Figura 1: Fórmula estrutural bidimensional das chalconas.

Em geral as chalconas apresentam dois anéis aromáticos ligados a três carbonos, que juntos formam uma cadeia aberta, sendo cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas, em que a carbonila e carbono  $\beta$  estão ligados diretamente ao anel A e B, respectivamente, conforme Figura 1 (NIELSEN; KHARAZMI; CHRISTENSEN, 1998; JUMAAH et al., 2019).

A estrutura molecular (*E*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one  $C_{18}H_{18}O_4$  (DMP), é uma molécula de chalcona, com uma metoxila ligada na posição 4 e duas metoxilas ligadas nas posições 3,5 do anel B, conforme destacado na fórmula estrutural bidimensional da Figura 2 (NIELSEN; KHARAZMI; CHRISTENSEN, 1998; JUMAAH et al., 2019).

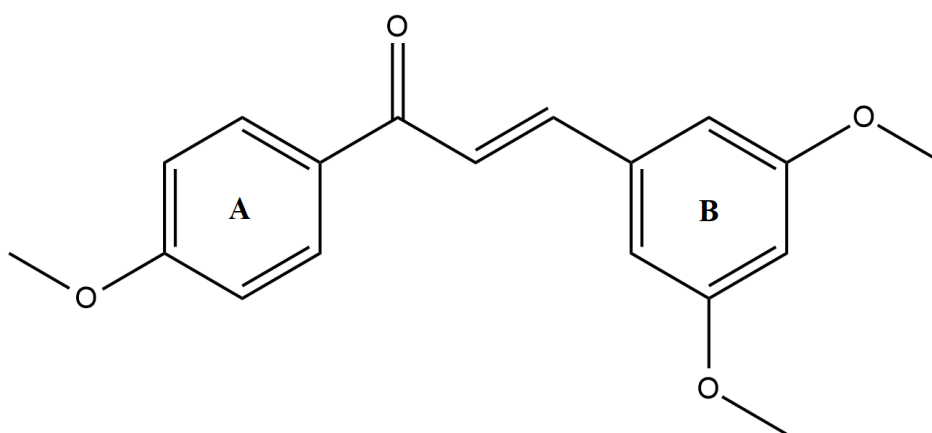


Figura 2: Fórmula estrutural bidimensional da DMP.

O que permitiu a identificação estrutural da DMP, foram as análises de refinamento cristalográfico. Durante a etapa de refinamento, não foi possível identificar o solvente presente na cela unitária da DMP. O fato é, existe uma densidade eletrônica desconhecida, localizada nas regiões dos canais de solventes vistos no empacotamento, influenciando diretamente na conversão dos dados de refinamento. Portanto, a opção encontrada para convergir o refinamento da DMP, foi através da técnica *Squeeze*<sup>1</sup>, em que modela o solvente desordenado ocultando sua densidade eletrônica, formando canais de solventes no empacotamento do cristal DMP.

## 1.2 NITRO-DIHIDROQUINOLINONA

Os estudos estruturais de sulfonamidas-quinolinonas e seus derivados, são de grande relevância para indústria farmacêutica, considerando ampla área de aplicabilidade biológica e medicinal (CUSTODIO et al., 2018). Contudo, no Cambridge Structural Database (CSD), existem poucas estruturas cristalográficas de sulfonamidas-quinolinonas e seus derivados depositadas (ZHANG et al., 2016). Um grupo de pesquisadores liderado por Jin Hyo Kim, obteve nove compostos estruturais de sulfonamida-quinolinonas, para agirem contra a doença

<sup>1</sup> Técnica utilizada para modelar o solvente desordenado, quando não é possível obter a identificação atômica da densidade eletrônica.

de Chagas, podendo assim, inibir a sobrevivência do parasita *Trypanosoma cruzi* (TcTS), caso os compostos liguem na proteína mamífera Farnesiltransferase (GROOM et al., 2016)

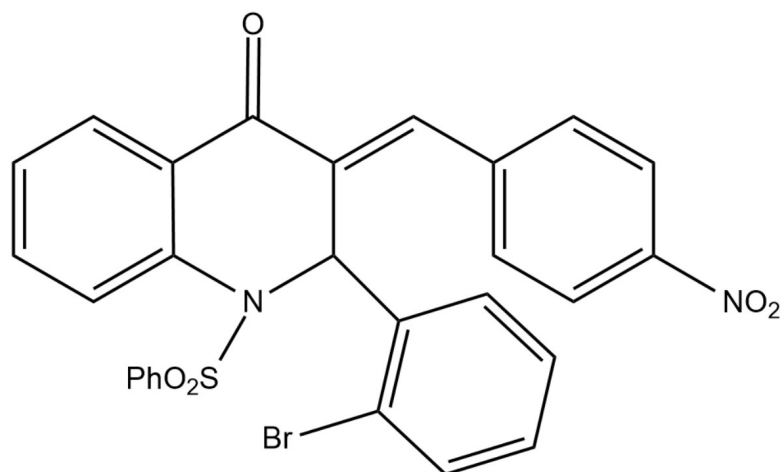


Figura 3: Fórmula estrutural bidimensional da NDQ.

O composto estrutural *(E)*-3-(4-nitrobenzylidene)-2-(2-bromophenyl)-2,3-dihydro-1-(phenylsulfonyl)-quinolin-4(1H)-one  $2(C_{28}H_{19}BrN_2O_5S)$  (NDQ), conforme ilustração bidimensional da Figura 3. No refinamento cristalográfico, foram encontrados duas moléculas independentes presentes na unidade assimétrica e mais uma molécula de solvente  $CH_2Cl_2$ , no qual foi identificado, ocasionando a convergência do refinamento.

Estudos desenvolvidos para química medicinal encontrados na literatura, indicam que as classes das chalconas, quinolinonas, lactams e sulfonamidas, vem crescendo as atividades biológicas com aplicações farmacológicas, tais como: antioxidante (VANANGAMUDI; SUBRAMANIAN; THIRUNARAYANAN, 2017), anti-inflamatórias (PATEL et al., 2017), antifúngico (WANG et al., 2018), antiviral (VÁSQUEZ-MARTÍNEZ et al., 2019), antimalárico (NQORO; TOBEKA; ADERIBIGBE, 2017), antibacteriana (CHARUSHIN et al., 2018), anticâncer (SAN-MARTIN et al., 2015) e anti-Chagas (KRAUS et al., 2010).

## 2 TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

### 2.1 SIMETRIA

A matéria usualmente é classificada em três estados: sólido, líquido e gasoso. Os gases são compostos por partículas quase isoladas, Um gás, por definição estatística, ocupa todo o volume, sujeito a variação com as mudanças de pressão (KIM et al., 2009; WANG et al., 2015, 2018). Nos líquidos, atração entre partículas próximas é alta o suficiente para manter elas quase em contatos, mas não estão ligadas permitindo que os líquidos fluam (MELO, 2014). Quando se trata dos sólidos a atração é forte o suficiente para manter os átomos/moléculas próximas e ligadas, tornando a estrutura rígida, sendo destaque, os materiais cristalinos (PRZENIOSLO; FABRYKIEWICZ; SOSNOWSKA, 2018).

Os cristais apresentam um ordenamento simétrico tridimensional. A simetria de modo geral, é um conjunto de operações matemáticas, que permite observar, se os materiais cristalinos possuem ordenamento periódico tridimensional, entre seus átomos/moléculas ao longo do cristal (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011). Os materiais que não possuem esse ordenamento periódico a longo alcance com seus átomos, moléculas ou íons formando arranjos estruturais, são classificados na cristalografia como materiais amorfos, por exemplo, o vidro e a borracha (STOUT; JENSEN, 1989; LIU et al., 2018). A simetria é um dos fundamentos base da cristalografia, devido suas operações permitirem a identificação tridimensional do cristal. Os elementos de simetria facilitam o entendimento das estruturas moleculares e também na caracterização de todo o sólido cristalino (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Seus elementos de simetria são compostos por um ponto, um eixo, um plano, centro inversões, rotações em torno de um eixo e reflexões (WANG et al., 2015, 2018). Existem duas categorias nas quais a

simetria pode ser compreendida: translacional e a pontual.

### 2.1.1 SIMETRIA TRANSLACIONAL

Ao analisarmos um sólido cristalino “ideal”, o qual consiste de moléculas idênticas ordenadas com padrão regular e periódico, ao longo de três dimensões, sua periodicidade só é verdadeira pela simetria translacional, característica fundamental em materiais cristalinos (LIU et al., 2018). A simetria translacional opera em uma parte do sólido cristalino, chamada de cela unitária, sendo apenas um modelo referencial, no qual representa todo o cristal, ou seja, comprimento, área e volume, se repetindo por translação (MELO, 2014; PRZENIOSLO; FABRYKIEWICZ; SOSNOWSKA, 2018).

A simetria translacional, está relacionada diretamente com as métricas dos sete sistemas cristalinos, definidas por seis parâmetros de rede: três axiais **a**, **b**, **c** e três angulares  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , compondo a cela unitária representada na Figura 4 (GIACOVAZZO et al., 2011; LIU et al., 2018). Essa rede cristalina consiste em um conjunto de repetições idênticas compostas por vários pontos matemáticos associada diretamente com a rede cristalina definida por

$$\mathbf{Q}_{u,v,w} = u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c}, \quad (1)$$

sendo  $u$ ,  $v$ ,  $w$  números inteiros das magnitudes na direção dos vetores unitários (**a**, **b** e **c**) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

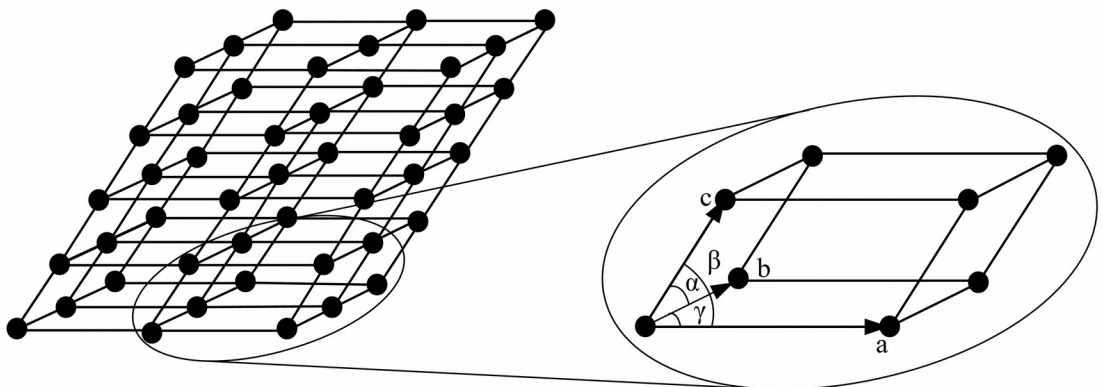


Figura 4: Representação da rede cristalina e a ilustração da cela unitária com os seis parâmetros de rede.



Com as combinações de diferentes amplitudes e ângulos, formam também diferentes tipos de celas. Os seis parâmetros de rede **a**, **b**, **c** e  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , são responsáveis pelas representações dos sete sistemas cristalinos: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, tetragonal, trigonal, hexagonal e cúbico, conforme destacados na Tabela 1 (GIACOVAZZO et al., 2011; SCALFANI; VAID, 2014).

Tabela 1: Os sete sistemas cristalinos e os tipos de cela.

Sistema Cristalino	Parâmetros	Tipos de Cela
<b>Triclinico</b>	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	P
<b>Monoclinico</b>	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ; \beta \neq 90^\circ$	P; C
<b>Ortorrômbico</b>	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P; C; I; F
<b>Tetragonal</b>	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P; I
<b>Trigonal</b>	$a = b \neq c; \alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	P ou R
<b>Hexagonal</b>	$a = b \neq c; \alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	P
<b>Cúbico</b>	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P; I; F

A topografia das quatorze redes de Bravais, que analisa os padrões de vizinhanças da cela unitária são explicadas através dos sete sistemas cristalinos abaixo e destacados nas Tabela 1 e a Tabela 2 da seção seguinte:

1. triclinico é o sistema de mais baixa simetria, apresenta dois grupos pontuais e espaciais (Anexo I), sendo um deles o  $P\bar{1}$  do grupo centro simétrico de Laue Tabela 2 (GIACOVAZZO et al., 2011). Ambos são de ordem um e não apresentam nenhuma restrição, tipo de cela P primitiva (pontos reticulares presentes nos vértices), com ângulos retos para  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e vetores **a**, **b**, **c** com as magnitudes diferentes (STOUT; JENSEN, 1989; SCALFANI; VAID, 2014).
2. monoclinico apresenta três grupos pontuais e treze grupos espaciais (Anexo I), um deles é 2/m que pertence ao grupo centro simétrico de Laue Tabela 2. A métrica do monoclinico tem uma restrição no parâmetro de rede angular  $\beta$ , tipos de celas P e C (pontos reticulares de centragem na face “c” da cela unitária) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). As suas operações de simetrias são: impróprias (barra / é o centro de inversão e m o espelho) e própria (eixo de ordem dois, rotacionando  $180^\circ$ ) (GIACOVAZZO et al., 2011).
3. ortorrômbico destaca três grupos pontuais e 59 grupos espaciais conforme (Anexo I), com grupo pontual mmm pertencente ao grupo centro simétrico de Laue Tabela 2. Sua métrica tem vetores **a**, **b**, **c** com as magnitudes

diferentes e ângulos  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$  (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Os tipos de celas P, C, I (ponto reticular de corpo centrado no centro na cela unitária) e F (pontos reticulares de centragem em todas as faces da cela unitária). Com operações de simetrias: imprópria com inversão (m o espelho) e própria (eixo de ordem 2, rotacionando  $180^\circ$ ) (GIACOVAZZO et al., 2011; PRZENIOSLO; FABRYKIEWICZ; SOSNOWSKA, 2018).

4. tetragonal apresenta sete grupos pontuais e 68 grupos espaciais conforme (Anexo I), com dois grupos pontuais  $4/m$  e  $4/mmm$  pertencentes ao grupo centro simétrico de Laue Tabela 2 (STOUT; JENSEN, 1989). A métrica apresenta uma restrição na magnitude do vetor **c** com **a** = **b** e ângulos  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ . Os tipos de celas são P e I, ou seja, suas operações de simetrias são: impróprias (/ e m) e próprias (eixos de ordem dois rotacionando  $180^\circ$  e ordem quatro rotacionando  $90^\circ$ ) (GIACOVAZZO et al., 2011; LIU et al., 2018).

5. trigonal contém cinco grupos pontuais e 25 grupos espaciais conforme (Anexo I), com grupo pontual  $mmm$  pertencente ao grupo centro simétrico de Laue Tabela 2. Sua métrica composta por vetores **a** = **b**, ângulos  $\alpha = \beta = 90^\circ$ , com as restrições da magnitude do vetor **c** diferente e o ângulo  $\gamma = 120^\circ$ . O tipo de cela P-primitivo, R-romboédrico (pontos reticulares nos vértices da cela unitária) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). As operações de simetrias do trigonal são: impróprias (barra / centro de inversão e m o espelho) e próprias (eixo de ordem dois rotacionando  $180^\circ$  e o eixo de ordem três rotacionando  $120^\circ$ ) (GIACOVAZZO et al., 2011).

6. hexagonal e tetragonal, ambos apresentam sete grupos pontuais, porém o hexagonal têm 27 grupos espaciais (Anexo I), sendo que dois deles  $6/m$   $6/mmm$  são pertencentes ao grupo centro simétrico de Laue Tabela 2. Sua métrica coincide com a do trigonal  $a = b$ ,  $\alpha = \beta = 90^\circ$ , sendo as restrições da magnitude do vetor **c** diferente e o  $\gamma = 120^\circ$ , tipo de cela R-romboédrico (STOUT; JENSEN, 1989). Dado isso, suas operações de simetrias são: impróprias (barra / sendo o centro de inversão e m o espelho) e próprias (eixo de ordem dois rotacionando  $180^\circ$  e o eixo de ordem seis rotacionando  $60^\circ$ ) (GIACOVAZZO et al., 2011; LIU et al., 2018).

7. cúbico é totalmente ao contrário do sistema cristalino triclinico sendo o sistema de mais baixa simetria. O cúbico é o sistema de mais alta simetria, apresenta cinco grupos pontuais e 36 grupos espaciais conforme (Anexo I), destacando dois grupos pontuais  $m\bar{3}$   $m\bar{3}m$  pertencentes ao grupo centro simétrico de Laue Tabela 2 (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Os parâmetros de rede axiais são iguais **a** = **b** = **c** e os angulares  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ . Os tipos de celas são P, I e F, com as operações de simetrias: impróprias (/ e m) e próprias (eixos de ordem dois rotacionando  $180^\circ$ , ordem três rotacionando  $120^\circ$  e ordem quatro rotacionando  $90^\circ$ ) (STOUT; JENSEN, 1989; SCALFANI; VAID, 2014).

Existem inúmeras redes cristalinas diferentes, todavia podem ser restringidas em 14 tipos de celas formadas por pontos reticulares. Essas redes são mais conhecidas na cristalografia por 14 redes de Bravais, em homenagem ao Francês August J. Bravais. Através do padrão de vizinhança da rede e pela localização dos átomos na cela unitária, que é analisado o critério da topologia das quatorze redes (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011; PRZENIOSLO; FABRYKIEWICZ; SOSNOWSKA, 2018). Portanto, todos os materiais cristalinos formam um padrão, pertencentes a uma dessas 14 redes. As mesmas são distintas tridimensionalmente, conforme as próprias características de cada sólido cristalino: triclinica (um tipo rede), monoclinica (dois tipos de redes), ortorrômbica (quatro tipos de redes), trigonal (um tipo de rede), hexagonal (um tipo de rede) e cúbica (três tipos de rede).

### **2.1.2 SIMETRIA PONTUAL**

A simetria translacional é importantíssima na identificação dos sólidos cristalinos, sem dúvidas, um dos principais fundamentos da cristalografia. Na presente seção, discutiremos a importância da simetria pontual, diretamente relacionada com a unidade assimétrica dentro da cela unitária (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; SCALFANI; VAID, 2014). A simetria pontual analisa o comportamento da unidade assimétrica dentro da cela unitária, através das operações próprias com rotações ( $360^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $120^\circ$ ,  $90^\circ$  e  $60^\circ$ ) em torno de um eixo. As operações impróprias com rotações em torno de um ponto no centro da molécula com a combinação simultânea de uma rotação ou inversão de quiralidade da molécula (STOUT; JENSEN, 1989; LIU et al., 2018).

Tabela 2: Os 32 grupos pontuais e os 11 grupos de Laue (centro simétrico).

Sistema Cristalino	32 Grupos Pontuais		
	Não centro simétrico		Centro simétrico
<b>Triclínico</b>	1		$\bar{1}$
<b>Monoclínico</b>	2	m	2 / m
<b>Ortorrômbico</b>	222	mm2	mmm
<b>Tetragonal</b>	4	$\bar{4}$	4 / m
	422	4mm, $\bar{4}2m$	4 / mmm
<b>Trigonal</b>	3		$\bar{3}$
	32	3m	$\bar{3}m$
<b>Hexagonal</b>	6	$\bar{6}$	6 / m
	622	6mm, $\bar{6}2m$	6 / mmm
<b>Cúbico</b>	23		m $\bar{3}$
	432	$\bar{4}3m$	m $\bar{3}m$

As 14 redes de Bravais, combinadas com os 32 grupos pontuais da Tabela 1, geram os 73 grupos espaciais. Em complemento à combinação entre as redes de Bravais e os grupos pontuais, adiciona-se os 157 grupos espaciais derivados dos planos deslizados e dos eixos de rotação com eixos “parafuso” totalizando 230 grupos espaciais (GIACOVAZZO et al., 2011; LIU et al., 2018).

O objetivo dos grupos espaciais é a representação das 230 possibilidades diferentes da natureza cristalina serem classificada em três dimensões, ou seja, para que o conteúdo da cela unitária seja orientado da mesma maneira do conteúdo das diferentes celas (STOUT; JENSEN, 1989; GIACOVAZZO et al., 2011; SCALFANI; VAID, 2014). Dos 230 grupos espaciais encontrados, 60% de todos os materiais cristalinos orgânicos, cristalizam-se em 4 grupos espaciais centrossimétricos ( $P1$ ,  $P2_1/c$ ,  $Pbca$  e  $C2/c$ ) e 2 grupos espaciais não centrossimétricos ( $P2_12_12_1$  e  $P2_1$ ), conforme destacados no Anexo I.

## 2.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Em 1885 o físico W. Röntgen anunciou a descoberta de um novo tipo de radiação, altamente penetrante, denominada como raios X. A nova radiação atravessava com facilidade quase todos os materiais. Por esse feito, Röntgen foi o primeiro ganhador do prêmio Nobel de Física, em 1901 (GIACOVAZZO et al., 2011; FEWSTER, 2014). No caso da difração de raios X pelos cristais, descoberta em 1911 pelo físico Max von Laue que, em 1914, foi o ganhador do prêmio Nobel de Física pelos estudos da interferência das ondas difratadas, um problema que na descoberta dos raios X foi muito questionado. Como as propriedades eletrônicas dos cristais são claramente afetadas pela difração dos raios X, o elétron tem o comprimento de onda da mesma ordem das distâncias interatômicas e os raios X são ondas eletromagnéticas, permitindo assim, o acontecimento da difração (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; CHUNG, 2018).

Os raios X, ao interagirem com amostra cristalina conforme destacado na Figura 5, acontece três fenômenos: emissão, absorção e espalhamento. A emissão está ligada ao retorno dos estados excitados para níveis de menor energia. A absorção é o contrário da emissão, e está associada as transições de estados para níveis de maior energia (GIACOVAZZO et al., 2011). No fenômeno do espalhamento, a emissão da radiação é causada pelas cargas aceleradas, na ação de um campo elétrico através da onda eletromagnética incidente, que ao lado da interferência construtiva resulta o fenômeno da difração dos raios X (GIACOVAZZO et al., 2011; KAGANER; PETROV; SAMOYLOVA, 2020).

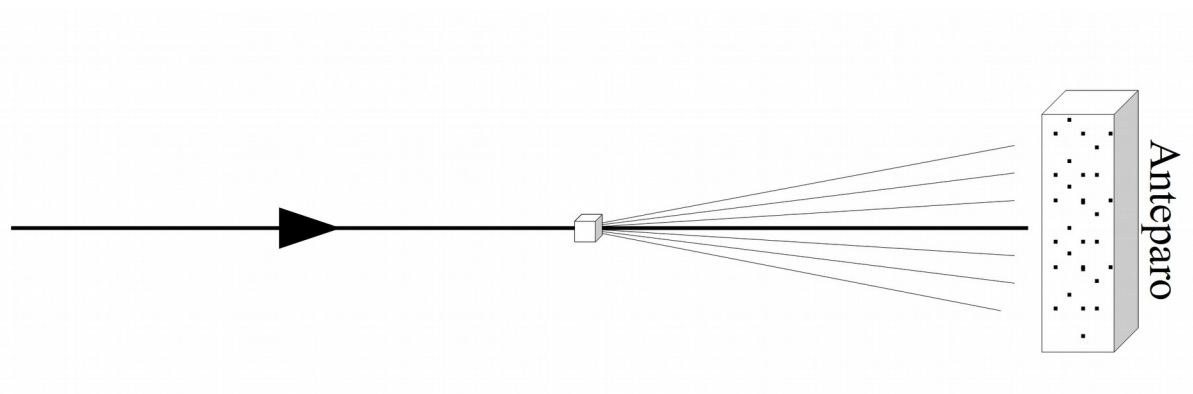


Figura 5: Ilustração da difração dos raios X quando o feixe interage com amostra cristalina.

Os feixes de raios X são altamente energéticos, penetrantes e de natureza eletromagnética, situado na região entre os raios gama e ultravioleta. Seu comprimento de onda ( $\lambda$ ) é ordem das distâncias interatômica variando entre 0,1 a 10 Å (CHUNG, 2018). Assim, quando um feixe de raios X incide em um cristal, mais de 98% dos fótons incidentes atravessam a amostra cristalina sem sofrer espalhamento (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; FEWSTER, 2014). Experimentalmente a difração de raios X por monocristais só é obtida, quando os raios X difratados encontram-se em fase, ocasionando a interferência totalmente construtiva (local que ocorre os máximos da intensidade) e destrutiva (local que ocorre os mínimos da intensidade), fenômeno conhecido como superposição das ondas difratadas (GIACOVAZZO et al., 2011).

William L. Bragg assumiu, por hipótese, que as ondas incidentes eram refletidas por planos  $hkl$  paralelos ( $hkl$  são os índices de Miller) com cada plano refletindo parte da onda incidente (GIACOVAZZO et al., 2011; CHUNG, 2018).

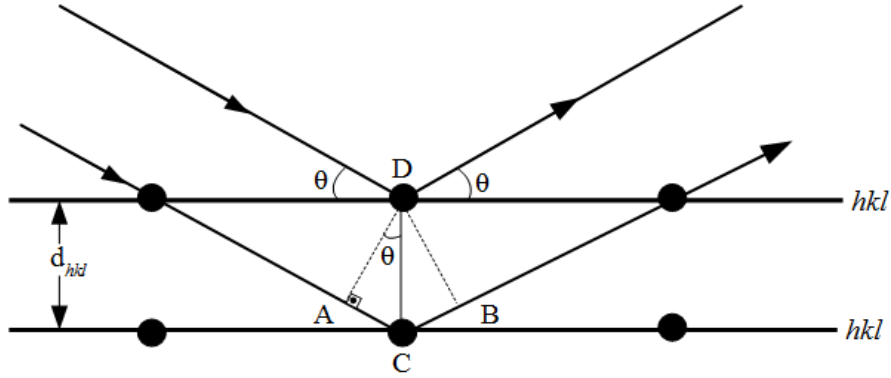


Figura 6: A representação da Lei de Bragg, em que  $d_{hkl}$  é a distância entre os planos  $hkl$  paralelos.

Realizando a construção geométrica do ângulo de difração  $\theta$  e a distância  $d_{hkl}$  entre os centros periódicos espalhados da Figura 6, a diferença de caminho óptico é definida por

$$\delta = \overline{CA} + \overline{CB}. \quad (2)$$

As relações trigonométricas dos triângulos ACD e BCD resultam em

$$\text{sen}(\theta) = \frac{\overline{CA}}{d_{hkl}} = \frac{\overline{CB}}{d_{hkl}}, \quad (3)$$

e reescrevendo a diferença de caminho óptico com auxílio da Equação 3 obtemos

$$\delta = \text{sen}(\theta) d_{hkl} + \text{sen}(\theta) d_{hkl}, \quad (4)$$

$$\delta = 2 d_{hkl} \text{sen}(\theta). \quad (5)$$

Para que a interferência seja construtiva, a diferença de caminho óptico,

$$\delta = n\lambda. \quad (6)$$

Combinando a Equação 6 com a Equação 5, obtemos a Lei de Bragg

$$2 d_{hkl} \text{sen}(\theta) = n\lambda. \quad (7)$$

Por estudos envolvendo estruturas cristalinas os físicos Sir William Henry Bragg e William Lawrence Bragg foram premiados com o Nobel de Física em



1915 (FEWSTER, 2014; KAGANER; PETROV; SAMOYLOVA, 2020). Deste modo, a Lei de Bragg gera informação de posição dos feixes difratados, mas não fornece as intensidades desses feixes tornando essencial o estudo da transformada de Fourier abordada na seguinte seção.

## 2.3 TRANSFORMADA DE FOURIER

Na seção anterior, vimos que os raios X são espalhados pelos elétrons em uma amostra cristalina. A distribuição média da densidade eletrônica ao longo do tempo, sobre as vibrações dos átomos no interior do cristal, é definido como fator de estrutura  $F(hkl)$ . O fator de estrutura é modificado pelos raios X, cada feixe onda espalhada pelos planos adjacentes  $hkl$  através de uma quantidade de átomos presentes na cela unitária. Cada tipo de átomo possui a quantidade de elétrons diferentes, consequentemente o fator de espalhamento atômico  $f_j$  é específico para cada átomo. Esse espalhamento atômico dado para um único átomo com relação a origem da cela é definido por

$$f_j = f_j e^{[2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)]}, \quad (8)$$

em que os valores de  $f_j$  são calculados a partir da densidade de elétrons, no qual o fator de espalhamento atômico são funções matemáticas conhecidas, variando o ângulo  $\theta$  da reflexão de Bragg conforme a Equação 7 (STOUT; JENSEN, 1989; PEDERSEN et al., 2018). A forma genérica do fator de estrutura é dada pela série de Fourier, conhecida também como análise de Fourier

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{[2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)]}. \quad (9)$$

O fator de estrutura é um somatório das reflexões espalhadas por todos elementos infinitesimais  $\rho(xyz)dv$  da densidade eletrônica para uma cela unitária (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GLAZER, 2016).

A densidade eletrônica, é definida pelo número de elétrons por unidade de volume. Esse número de elétrons para qualquer elemento de volume  $dv$ , é dado

na forma exponencial através das reflexões espalhadas pelos planos adjacentes  $hkl$  conforme a Equação 10:

$$\rho(xyz)e^{[2\pi i(hx+ky+lz)]}dv. \quad (10)$$

Aplicando a integral ao longo do seu volume, as considerações numéricas não são práticas e nem mesmos viáveis de serem resolvidas na forma de integral (STOUT; JENSEN, 1989; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Diante desse problema, é necessário trabalhar com transformada de Fourier, escrevendo na forma discreta a densidade eletrônica. Isso é devido o fator de estrutura ser calculado em termos do espalhamento discreto dos átomos e também ser relacionado, por hipótese, com a densidade eletrônica através da transformada de Fourier (STOUT; JENSEN, 1989; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011).

A transformada de Fourier é um teorema criado pelo matemático Jean Fourier. As ondas senoidais constituem os elementos irredutíveis de vibrações e ondas periódicas (BLAKE et al., 2009). Além de atribuir qualquer função de variável contínua e de um valor simples, pode ser expandida em função de séries harmônicas, ou seja, somatório de senoides e cossenoides (GIACOVAZZO et al., 2011). O fator de estrutura e a densidade eletrônica (Equação 11), estão relacionados através da transformada Fourier

$$\rho(xyz)=\frac{1}{V}\sum_{hkl}|F_{(hkl)}|e^{-2\pi i(hx+ky+lz)+i\Phi_{hkl}}. \quad (11)$$

Na Equação 11,  $V$  é o volume da cela unitária,  $F(hkl)$  é o fator de estrutura e seu módulo proporcional as intensidades de reflexões nos planos  $hkl$ . A fase  $\Phi_{hkl}$  cujo valor é perdido na coleta de dados realizada no difratômetro, dificulta a resolução da estrutura (problema da fase), uma vez que a fase está ligada diretamente com a resolução da densidade eletrônica. A densidade eletrônica  $\rho(xyz)$  consegue descrever cada posição dos átomos permitindo todo

mapeamento da estrutura, sem nenhum conhecimento *a priori* da mesma, logo após a resolução das fases pelos métodos diretos (STOUT; JENSEN, 1989; ERSHOV et al., 2013; PEDERSEN et al., 2018).

### 2.3.1 PROBLEMA DA FASE

O problema da fase  $\Phi_{hkl}$  na função da densidade eletrônica evidenciado na Equação 11, ganha importância fundamental na cristalografia, tanto para pequenas moléculas, quanto para macromoléculas. Determinar as fases de estruturas com quantidade de átomos muito grandes tais como as proteínas, ainda é um passo limitante, mesmo havendo métodos de dispersão anômala para a sua resolução (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011; MILLANE, 2017). Entretanto, o problema também prevalece para pequenas moléculas, a resolução dos Métodos Diretos (HAUPRMAN, 1986), são de extrema importância para recuperar as fases perdidas durante a coleta de dados para cada fator de estrutura (MILLANE; ARNAL, 2015).

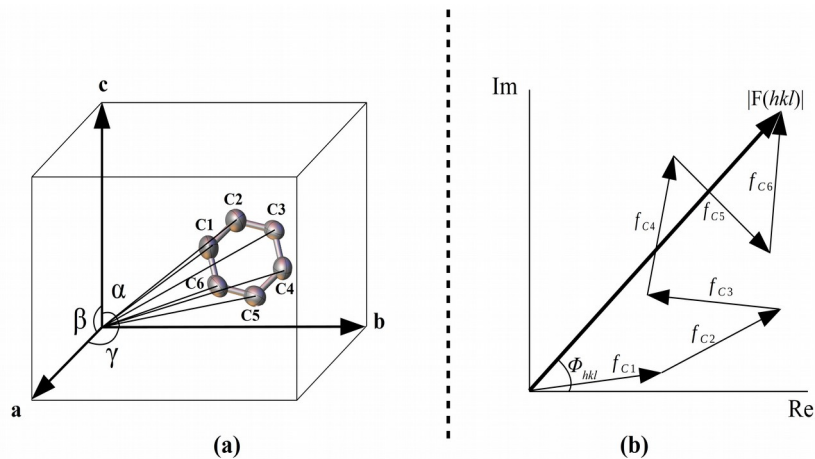


Figura 7: Representação da unidade assimétrica do benzeno na cela unitária (a). O diagrama de Argand (b) eixos real e imaginário, destaca os fatores de espalhamentos atômicos para cada átomo do anel benzeno com objetivo de representar o surgimento do problema da fase  $\Phi_{hkl}$ .

Quando os raios X incidem na amostra cristalina, são medidas as intensidades e as direções  $(hkl)$  das ondas difratadas nos planos do cristal, no qual o módulo do fator de estrutura é proporcional a raiz quadrada das

intensidades medidas no detector (HAUPRMAN, 1986; MILLANE, 2017). A Figura 7 (a) do anel benzeno para uma determinada reflexão  $h = 1, k = 1, l = 2$ , temos

$$\begin{aligned}
 F(112) = & f_{C1} e^{[2\pi i(1x_1 + 1y_1 + 2z_1)]} + f_{C2} e^{[2\pi i(1x_2 + 1y_2 + 2z_2)]} \\
 & + f_{C3} e^{[2\pi i(1x_3 + 1y_3 + 2z_3)]} + f_{C4} e^{[2\pi i(1x_4 + 1y_4 + 2z_4)]} \\
 & + f_{C5} e^{[2\pi i(1x_5 + 1y_5 + 2z_5)]} + f_{C6} e^{[2\pi i(1x_6 + 1y_6 + 2z_6)]} = |F_{(112)}| e^{i\Phi_{112}}.
 \end{aligned} \tag{12}$$

Para uma determinada reflexão  $(hkl)$ , o somatório do fator de estrutura, resulta no módulo do fator de estrutura, mais o problema da fase.

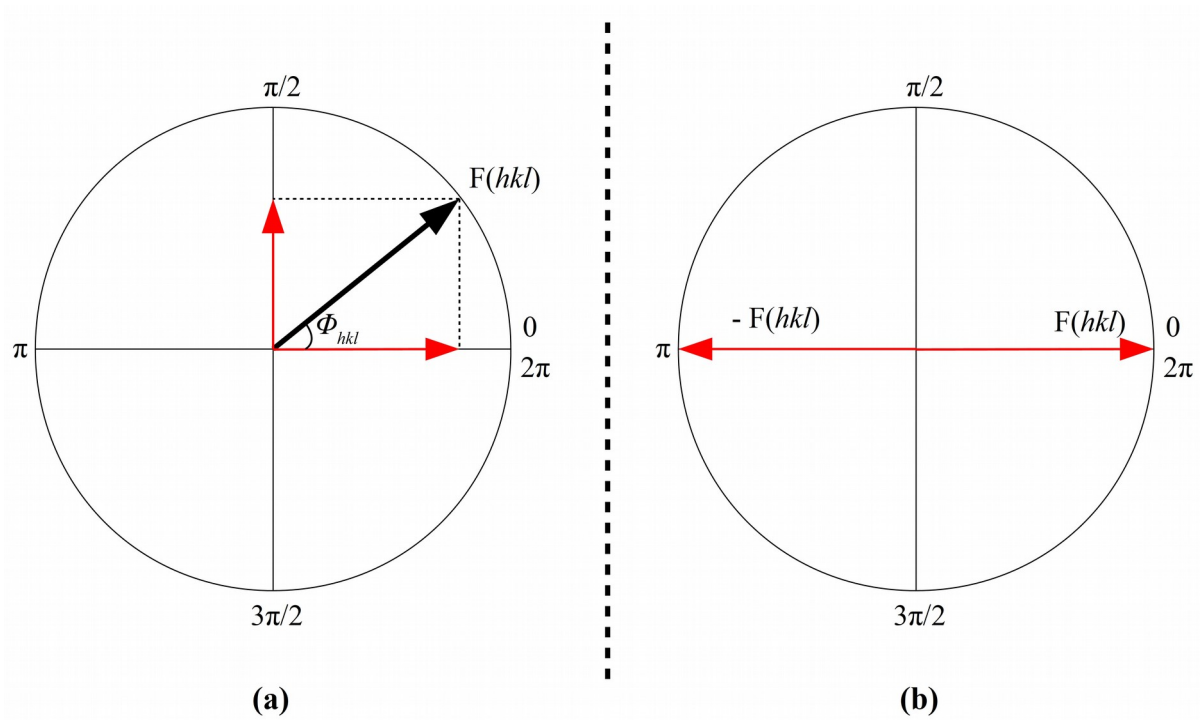


Figura 8: Representação gráfica das estruturas não centrossimétrica (a) e centrossimétrica (b).

Um caso particular que leva o problema da fase ser mais complexo, é o caso das estruturas não centrossimétricas. Devido essas estruturas terem mais fases para serem identificadas, assim, aumentam os possíveis erros e dificultam a resolução e refinamento (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO

et al., 2011; SHELDRICK, 2015). A Figura 25 (b) e as explicações matemáticas da Equação 12, ajudam a exemplificar o problema da fase quando é aplicada para estruturas centrossimétricas

$$F(hkl)=|F_{(hkl)}|e^{i\Phi_{hkl}}, \quad (13)$$

expandindo com a relação de Euler temos

$$F(hkl)=|F_{(hkl)}|[\cos(\Phi_{hkl})+isen(\Phi_{hkl})]. \quad (14)$$

A fase para estruturas centrossimétricas só pode ser  $(\pi, 0)$  resultam em

$$isen(\pi)=isen(0)=0, \quad (15)$$

restando somente o fator de estrutura que multiplica a componente do cosseno

$$\cos(\pi)=-1; \cos(0)=1. \quad (16)$$

Por isso, as estruturas não centrossimétricas são mais trabalhosas ao que tange o problema da fase, necessitando de mais fases com relação as centrossimétricas que precisam somente de duas  $(\pi, 0)$  (STOUT; JENSEN, 1989; GIACOVAZZO et al., 2011; MILLANE, 2017). O problema da fase tem sua importância na cristalografia de pequenas moléculas e macromoléculas, esse problema, no qual não tem resolução analítica ainda, pode gerar resultados relevantes no que diz respeito as resoluções de proteínas.

## 2.4 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

Os cálculos da Superfície de Hirshfeld (SH) vem ganhando destaque na cristalografia e engenharia de cristais, os cálculos das distâncias interatômicas especificam e confirmam as regiões de possíveis ligações. O software CrystalExplorer 3.1 é utilizado em análises do empacotamento e interações intermoleculares em cristais utilizando a SH, uma vez que ele particiona o espaço do cristal em regiões em que a distribuição eletrônica é uma soma dos átomos esféricos (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009; LÜBBEN et al., 2014). Assim foi definido pelo F. L Hirshfeld, a função peso para cada átomo

$$Wa(\mathbf{r}) = \frac{\rho_a^{at}(\mathbf{r})}{\sum_{i \in \text{molécula}} \rho_i^{at}(\mathbf{r})}, \quad (17)$$

em que  $\rho_i^{at}(\mathbf{r})$  é a função densidade eletrônica de cada átomo

$$\rho_a(\mathbf{r}) = Wa(\mathbf{r})\rho^{mol}(\mathbf{r}), \quad (18)$$

e  $\rho^{mol}(\mathbf{r})$  é a densidade eletrônica molecular (TAN; JOTANI; TIEKINK, 2019)

A Equação 19 fornece a superfície normalizada da SH, calculada através das distâncias internas e externas chamadas de  $d_i$  e  $d_e$ , respectivamente. O  $d_i$  é a distância interna do contato intermolecular doador mais forte e o  $d_e$  é a distância externa do contato intermolecular receptor mais forte

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}, \quad (19)$$

em que o  $d_{norm}$  é à distância dos contatos normalizados, calculados através dos termos  $d_i$ ,  $d_e$ , raios internos e externos de van der Waals ( $r_i^{vdW}$  e  $r_e^{vdW}$ ) (MCKINNON et al., 2004, TAN; JOTANI; TIEKINK, 2019). A SH destaca regiões vermelhas quando tem contatos importantes contribuindo para o empacotamento. Por um lado, as regiões vermelhas indicam as distâncias menores do que a soma do raio de van der Waals. Por outro, as distâncias maiores do que a soma dos raios de van der Waals, essas regiões ficam em um tom que vai do branco ao azul. Além da superfície  $d_{norm}$ , também tem o índice de forma  $S$  (*Shape Index*)

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2}\right), \quad (20)$$

definida em termos das curvaturas  $k_1$  e  $k_2$ , conhecidas pelas interações C-H $\cdots\pi$  e  $\pi\cdots\pi$  na cor vermelha em formato de “gravata borboleta” nas cores vermelha e azul indicando possíveis interações  $\pi\cdots\pi$  (MCKINNON et al., 2004; WOJŃSKA et al., 2014).

A ferramenta CrystalExplorer 3.1 também permite cálculos das SH em

regiões de contatos intermoleculares fornecendo gráficos bidimensionais, conhecido como *fingerprint* <sup>2</sup>. O mapeamento do *fingerprint* aproveita a triangulação das SH, e traça frações de pontos na superfície, através de projeções das distâncias entre a SH até o átomo interno ( $d_i$ ), e distâncias entre a SH até o átomo externo ( $d_e$ ), que são únicas para cada estrutura cristalina. Portanto, o *fingerprint* mostra em seus gráficos bidimensionais a porcentagem total e parcial de cada tipo de interações presentes no cristal (SPACKMAN; MCKINNON, 2002; MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007; TAN; JOTANI; TIEKINK, 2019).

## 2.5 BANCO DE DADOS

O banco de dados CSD foi fundado em 1965 pelo grupo de cristalografia da Universidade de *Cambridge*, liderado pelo Dr. Olga Kennard do departamento de química orgânica, inorgânica e teórica. Este grupo coletava dados de estruturas bibliográficas, químicas e de cristais já publicados para pequenas moléculas analisadas pela cristalografia por difração de raios X (KAGANER; PETROV; SAMOYLOVA, 2020). À medida que os computadores foram avançando, o montante de dados foi codificado em um formulário eletrônico e passou a ser conhecido como CSD, Figura 9 (BRUNO; GROOM, 2014).

O propósito era registrar esses dados numéricos em formato padrão, sendo criado o formato *Crystallographic Information File* (CIF) com a linguagem *American Standard Code for Information Interchange* (ASCII) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991; ALLEN, 2002). O *Cambridge Crystallographic Data Centre* CCDC é um banco de dados para pequenas moléculas, existindo também o banco de dados para macromoléculas o *Protein Data Bank* (PDB) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991).

---

<sup>2</sup> Identificação única para cada molécula, representado em um gráfico bidimensional e, com valores percentuais de cada contribuição das interações existentes em cada molécula.



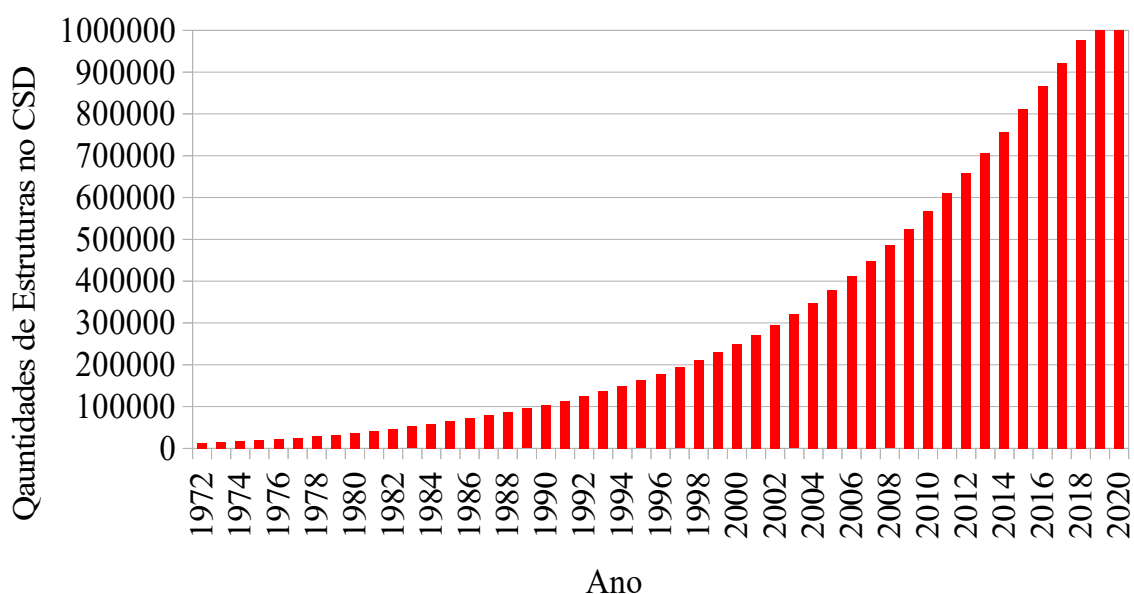


Figura 9: Crescimento de estruturas depositadas no CSD.

A Figura 9 mostra o número de estruturas sendo depositadas no banco de dados a partir de 1972, com 13172 estruturas. De acordo com os dados de 23 de janeiro de 2020, foram acrescentadas 174 estruturas com relação ao ano de 2019, totalizando 1019714 estruturas depositadas segundo CSD Statistics. As estatísticas do CSD são geradas semanalmente utilizando o CSD Python *Application Programming Interface* (API). Segundo a própria plataforma CSD Statistics atingiram a marca de 1000000 de estruturas depositadas, em julho de 2019. O responsável da milionésima estrutura depositada foi o F. R. Fronczek, com um total de 1471 depósitos no CSD, garantindo seu primeiro lugar, seguido do B. W. Skelton com 1043 estruturas depositadas (CSD Statistics and Insights). O CSD é utilizado por quase todos departamentos de físico-química do mundo. As indústrias farmacêuticas dependem diretamente desse banco de dados para impulsionar novas pesquisas e medicamentos (CSD Statistics and Insights). O CSD sustenta vários campos da mecânica molecular, além de servir como uma ótima fonte de pesquisa estrutural (BRUNO; GROOM, 2014).

### 3 METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

#### 3.1 CRISTALIZAÇÃO

O procedimento experimental de cristalização é pautado nas etapas de nucleação e crescimento dos cristais. A nucleação acontece quando as moléculas de soluto espalhadas no solvente causam o estado supersaturado da solução e começam a se juntar em pequenos *clusters* (núcleos de soluto) em escala nanométrica. Em sequência, o crescimento dos cristais ocorre a partir do núcleo, que atinge o tamanho crítico do *cluster* conforme Figura 10 (ALLEN, 2002; GROOM; ALLEN, 2014; GROOM et al., 2016).

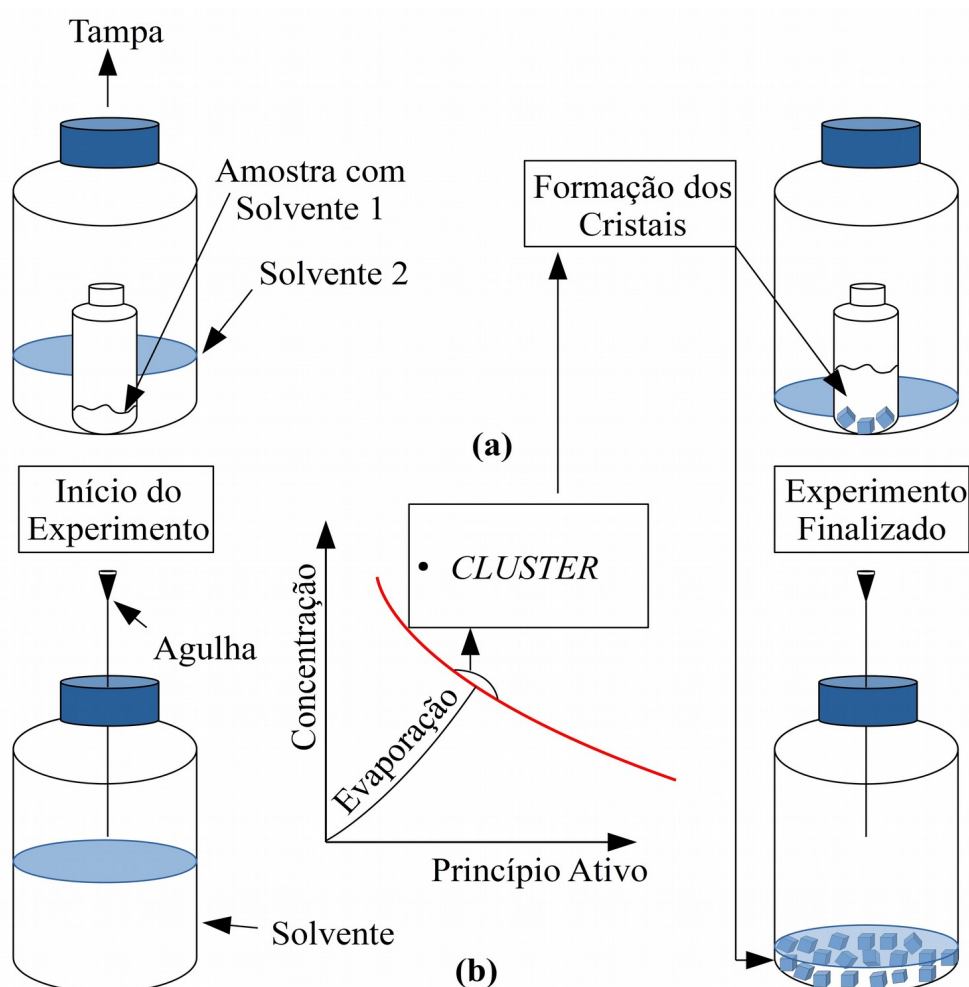


Figura 10: Exemplificação dos métodos de cristalização indireta (a) e direta (b), juntos com o gráfico de cristalização.

Os métodos de cristalização mais utilizados são os da difusão indireta de vapores Figura 10 (a) e evaporação simples Figura 10 (b) (TEIXEIRA et al., 2007; VANANGAMUDI; SUBRAMANIAN; THIRUNARAYANAN, 2017). O experimento da difusão direta de vapores é feito a partir da inserção de um frasco pequeno com a mistura solvente/soluto, em um frasco maior com um solvente geralmente mais volátil com uma quantidade que não ultrapasse a capacidade de volume do frasco interior (TALREJA; KENIS; ZUKOSKI, 2007).

Em contrapartida, na evaporação simples Figura 10 (b) o procedimento é feito somente com um frasco de vidro contendo o solvente e o soluto. A solução é armazenada de modo a permitir a evaporação lenta através de uma agulha, em que deve ficar próxima a região superficial da solução a ser cristalizada (BETHUNE; SCHULTHEISS; HENCK, 2011). Neste caso o experimento de cristalização ocorre para temperaturas ambiente ou baixa, levando semanas ou até meses para obter cristais “ideais” para possíveis coletas de dados (TEIXEIRA et al., 2007; KAGANER; PETROV; SAMOYLOVA, 2020).

### **3.2 COLETA DE DADOS**

A coleta de dados do cristal acontece pela difração de raios X, realizada por meio do padrão de distribuição das intensidades das ondas difratadas obtidas no difratômetro. Este processo tem como principal objetivo selecionar a cela unitária e medir suas dimensões mediante as direções de dispersão dos feixes difratados (TEIXEIRA et al., 2007). Esses feixes são calculados pela lei de Bragg, sendo que as intensidades estão diretamente relacionadas com a natureza dos átomos presentes na amostra cristalina e suas posições relativas dentro da cela unitária (GIACOVAZZO et al., 2011; CHUNG, 2018).

A redução dos dados tem como finalidade a obtenção dos módulos dos fatores de estrutura, por meio das intensidades observadas experimentalmente dos índices de Miller (STOUT; JENSEN, 1989; CHUNG, 2018).

### 3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO

Os programas mais utilizados nas resoluções das estruturas são SHELXS ou SIR (GIACOVAZZO et al., 2011; SHELDRICK, 2015). O refinamento é a etapa que consiste na otimização dos parâmetros obtidos, com o objetivo da minimização de discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados e calculados (SHELDRICK, 2008, 2015).

### 3.4 VALIDAÇÃO E DEPÓSITO

A etapa de validação analisa as possíveis inconsistências no modelo da unidade assimétrica, avaliando a exatidão e precisão dos resultados, garantindo a qualidade e confiabilidade das estruturas solucionadas (SHELDRICK, 2008, 2015). O depósito do modelo cristalográfico no formato CIF, no banco de dados apropriado para pequenas moléculas o CSD, mantido pelo CCDC, é feito ao término de todos os estágios cristalográficos (ALLEN, 2002; GROOM; ALLEN, 2014; GROOM et al., 2016).

### 3.5 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

Os cálculos da SH feitos no software CrystalExplorer 3.1, esse software permite realizar os cálculos das distâncias interatômicas, contatos próximos mais importantes, ângulos internucleares, ou seja, faz análise do arranjo supramolecular além de fornecer os *fingerprints* do cristal (SPACKMAN; MCKINNON, 2002; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009; TAN; JOTANI; TIEKINK, 2019).

### 3.6 CÁLCULOS TEÓRICOS

O estudo teórico é fundamentado na equação proposta em 1926 por Erwin Schrödinger, em que através desta equação é possível descrever o comportamento de uma partícula (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

Contudo, a complexidade matemática da equação de Schrödinger para obter a energia total de um sistema químico a impede de ser resolvida de forma exata em sistemas multieletrônicos (SCHRÖDINGER, 1926). Neste caso, a equação de Schrödinger é mais utilizada em sistemas monoelétrônicos ou isoeletrônicos ao átomo de hidrogênio (MARTINEZ; BEN-NUN; LEVINE, 1996).

Em sistemas multieletrônicos, as aproximações da equação de Schrödinger são necessárias (CLEMENTI, 1963; SOE et al., 2012). Esses métodos, chamados semi-empíricos, utilizam-se da aplicação de parâmetros pré-definidos nas equações para se auto-ajustar com os dados obtidos experimentalmente. Já os métodos *ab initio*, procuram resolver a equação de maneira aproximada. Logo, podemos destacar os principais métodos Hartree-Fock e a *Density Functional Theory* (DFT) (MARTINEZ; BEN-NUN; LEVINE, 1996; PEACH et al., 2015).

Os cálculos do Mapa de Potencial Eletrostático (MEP), *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) e *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO), foram desenvolvidos através dos dados da cristalografia por difração de raios X com o nível de teoria DFT / B3LYP / 6-311 + G (PEACH et al., 2015). O MEP permite avaliar pontos específicos na região molecular, ou seja, quantifica as reatividades em regiões específicas da molécula, tanto para interações intermoleculares (ligações de hidrogênio por exemplo) quanto para reações químicas (GALABOV; NIKOLOVA; ILIEVA, 2013; PEACH et al., 2015).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 TRIMETÓXI-CHALCONA

O composto DMP resolvido pelo programa SHELXS e refinado no SHELXL (SHELDRICK, 2008, 2015), ambos feitos dentro da plataforma Olex2 1.2 (BOURHIS et al., 2015). A amostra cristalina foi cedida pelo Prof. Dr. Gilberto L. B. Aquino, da Universidade Estadual de Goiás. Os cristais de DMP foram obtidos por meio da evaporação lenta dissolvidos em quantidade mínima de etanol (1 ml) e hidróxido de potássio (0,1 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente e após dois minutos houve a precipitação da DMP, sendo facilmente isolada pela filtragem. Em seguida, a DMP foi lavada com água e, após secagem, observou-se alta pureza e rendimento.

Tabela 3: Dados do refinamento da DMP.

Fórmula molecular	$C_{18}H_{18}O_4$
Massa molecular / (g mol <sup>-1</sup> )	298,320
Temperatura da coleta / K	296
Comprimento de onda / Å	0,710
Sistema cristalino, grupo espacial, Z	Trigonal, $R\bar{3}$ , 18
Dimensões da cela unitária	$a = 30,005 (2) \text{ Å}, \alpha = 90^\circ$
	$b = 30,005 (2) \text{ Å}, \beta = 90^\circ$
	$c = 9,723 (7) \text{ Å}, \gamma = 120^\circ$
Volume / Å <sup>3</sup>	7581,100 (12)
Coefficiente de absorção / mm <sup>-1</sup>	0,083
F(000)	2844
Intervalo de $\theta$ para a coleta de dados	$4,472 \leq \theta \leq 52,884^\circ$
Reflexões coletadas / únicas	16601 / 3448 [R(int) = 0,075]
Dados / restrições / parâmetros	34448 / 0 / 202
Intervalo dos índices	$-37 \leq h \leq 37, -37 \leq k \leq 37, -12 \leq l \leq 12$
Goodness-of-fit (Goof)	1,060
Índices R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,085, wR2 = 0,237$
Índices R (Todos os dados)	$R1 = 0,1565, wR2 = 0,274$

Os principais dados cristalográficos são destacados na Tabela 3, no qual o sistema cristalino utilizado na resolução foi o trigonal, com o grupo espacial

$R\bar{3}$ ,<sup>3</sup> parâmetros da cela unitária com os vetores  $a = 30,005 (2) \text{ \AA}$ ;  $b = 30,005 (2) \text{ \AA}$ ;  $c = 9,723 (7) \text{ \AA}$ ; com  $\alpha = \beta = 90^\circ$  e  $\gamma = 120^\circ$ , temperatura de coleta 296 K, volume de  $7581,10(12) \text{ \AA}^3$ . Maiores informações podem ser vistas no Anexo II.

Valores do *Goodness of fit* (Goof) = 1,06 e o índice  $R_1 = 0,085$ , estão próximos dos recomendados (MÜLLER et al., 2006; JOHNSON; OTT; PROBERT, 2018). Portanto, pode-se construir um modelo da unidade assimétrica com melhor exatidão destacado com o *Oak Ridge Thermal Ellipsoidal* (ORTEP)<sup>4</sup> na Figura 11. A Figura 11 representa o mapa da unidade assimétrica. Caso algum átomo esteja com erro de refinamento, a desproporcionalidade dos elipsoides seria, neste caso, bem evidente na representação. Devido a essa particularidade, o ORTEP agrega informações para melhor análises do refinamento minimizando os possíveis erros durante o refinamento.

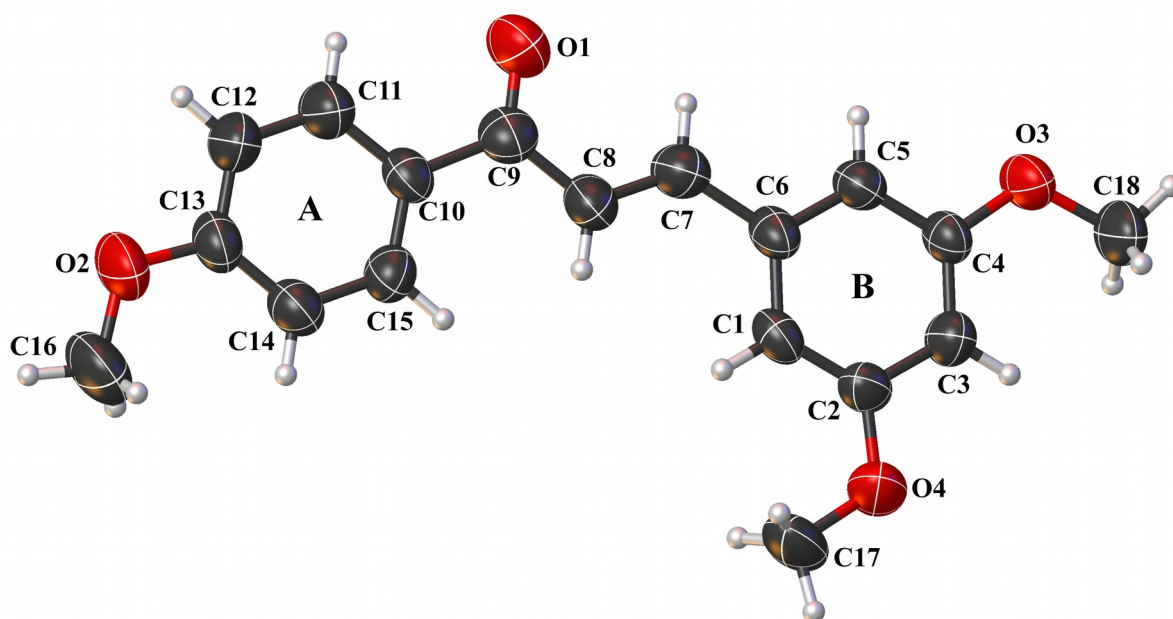


Figura 11: ORTEP com a representação dos elipsoides com a probabilidade de 50% do composto DMP.

<sup>3</sup> Grupo espacial referente ao sistema cristalino Trigonal n° 148 da *International Tables for Crystallography* (2006). Vol. A, Space Group, página 206.

<sup>4</sup> Ilustrações por esferas ou elipsóides com a probabilidade de movimento térmico, através dos parâmetros de temperatura anisotrópicos em locais atômicos.

Analisando os principais ângulos diedrais e ângulos interplanares, Tabela 4, podemos avaliar interações e assim justificar a planaridade da molécula com os principais ângulos diedrais para valores próximos de 0° e 180°. Os ângulos diedrais de: 178,3 (4)° C9–C8–C7–C6, 177,5 (4)° C10–C9–C8–C7, -0,5 (7)° O1–C9–C8–C7 compõem a planaridade da região mais central da molécula. Para regiões dos anéis benzenos (A e B) vemos claramente através dos dados de planaridades com ângulos diedrais: 174,7 (5)° C16–O2–C13–C12, da metoxila ligada ao anel aromático A e 178,1 (4)° C18–O3–C4–C5, -5,4 (6)° C17–O4–C2–C1, das duas metoxilas ligadas ao anel B.

Tabela 4: Parâmetros das distâncias, ângulos de ligações e ângulos diedrais principais (Å, °) da DMP.

Distâncias		Distâncias	
C7=C8	1,331 (6)	C4–O3	1,367 (4)
C9=O1	1,227 (6)	O3–C18	1,427 (5)
C13–O2	1,353 (5)	C2–O4	1,373 (5)
O2–C16	1,412 (6)	O4–C17	1,425 (6)
Ângulos de ligações		Ângulos de ligações	
C4–O3–C18	117,7 (3)	C13–O2–C16	118,5 (4)
C2–O4–C17	117,1 (4)	O1–C9–C10	120,6 (4)
Ângulos diedrais		Ângulos diedrais	
C9–C8–C7–C6	178,3 (4)	C16–O2–C13–C12	174,7 (5)
C10–C9–C8–C7	177,5 (4)	C17–O4–C2–C1	-5,4 (6)
O1–C9–C8–C7	-0,5 (7)	C18–O3–C4–C5	178,1 (4)

Foi utilizado o software Mercury 4.0.0 para analisar a geometria tridimensional da molécula. O Mercury explora até mais de uma molécula através de arquivos no formato CIF, fornecendo as distâncias interatômicas, centroides, planos, operadores de simetria, ângulos e torções, além de proporcionar o empacotamento molecular na cela unitária (MACRAE et al., 2006). A planaridade da molécula, Figura 12, calculada entre os planos dos anéis



(A) C10-C11-C12-C13-C14-C15 e (B) C1-C2-C3-C4-C5-C6, formaram um ângulo de  $4,62^\circ$ .

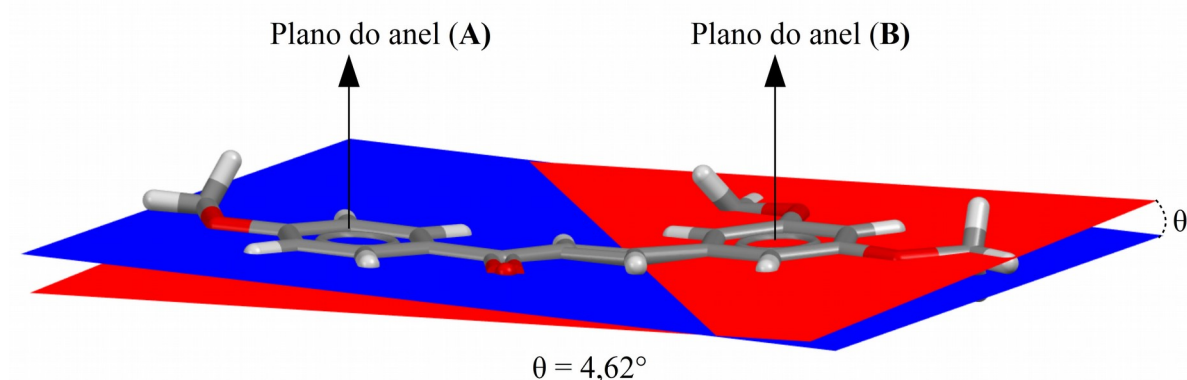


Figura 12: Ângulo formado entre os dois anéis aromáticos (A) e (B).

A Tabela 5 mostra somente interações do tipo C–H $\cdots$ O, contribuintes para a estabilização do empacotamento do cristal conforme será ilustrado Figura 14 (b) a seguir. Ligações de hidrogênio intermoleculares H18A, H17C, H15, envolve os carbonos doadores C18, C17, C15 e os oxigênios aceitadores O1, O3, O4, respectivamente.

Tabela 5: Parâmetros geométricos das ligações presentes na DMP (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C18–H18A $\cdots$ O1 (i)	0,96	2,56	3,49	163,83
C17–H17C $\cdots$ O3 (ii)	0,96	2,64	3,44	140,60
C15–H15 $\cdots$ O4 (iii)	0,93	2,65	3,47	147,07
Códigos de Simetria: (i) $-x+1/3, -y+2/3, -z-1/3$ (ii) $-x+y+1/3, -x+2/3, z+2/3$ (iii) $x+1/3, -y+x+2/3, z+2/3$ .				

É destacada a interação C18–H18A $\cdots$ O1, com o código de simetria  $-+1/3, -y+2/3, -z-1/3$ , resultando em um dímero, Figura 13 (A). Além do dímero formado por C18–H18A $\cdots$ O1, temos outras duas interações que formam o conjunto de arranjos supramoleculares da DMP. Estas interações são as C15–H15 $\cdots$ O4 e C17–H17C $\cdots$ O3, que cresce no formato “espiral”, com os respectivos códigos de simetrias  $x+1/3, -y+x+2/3, z+2/3$   $-x+y+1/3, -x+2/3, z+2/3$ .

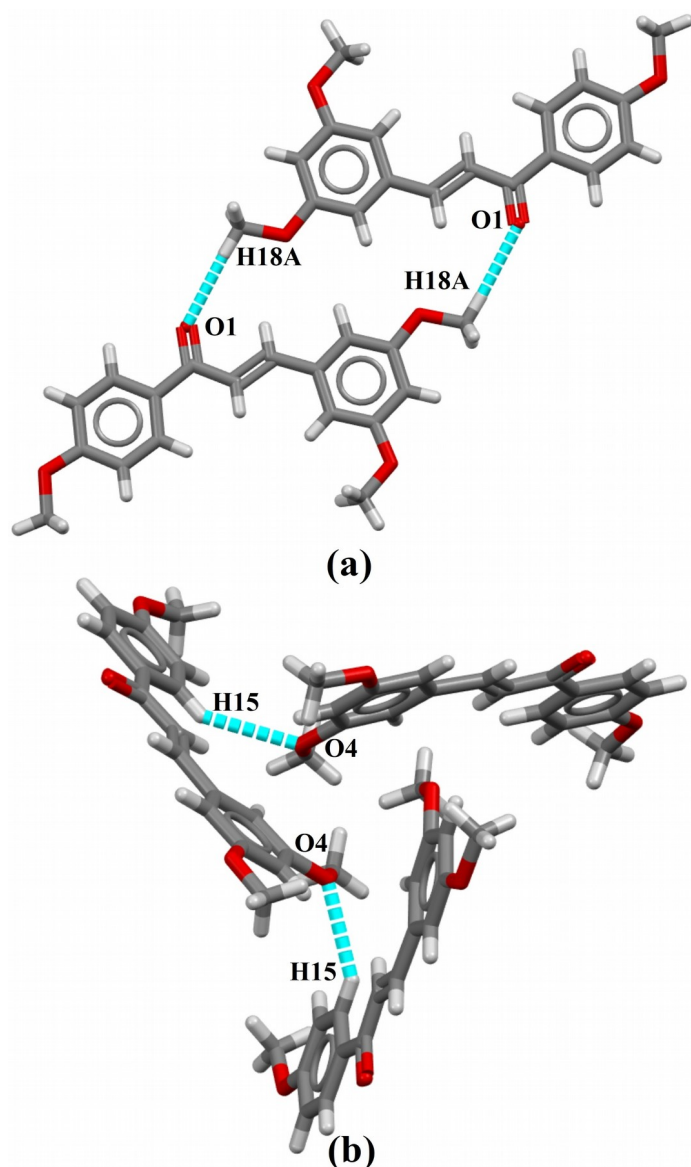


Figura 13: Interações intermoleculares (a) C18–H18A $\cdots$ O1 vista ao longo do eixo “c” (b) C15–H15 $\cdots$ O4.

Conforme Figura 13 (a), a interação C18–H18A $\cdots$ O1 [ $D\cdots A = 3,49 \text{ \AA}$ ,  $D-H\cdots A = 163,83^\circ$ ] resulta em dímeros quase planares na forma de camadas ao longo de todo o cristal. Na Figura 13 (b), a interação destacada é C15–H15 $\cdots$ O4 [ $D\cdots A = 3,47 \text{ \AA}$ ,  $D-H\cdots A = 147,07^\circ$ ], cresce na forma “espiral” contribuindo para crescimento ao longo do eixo “c” e a estabilidade do empacotamento molecular.

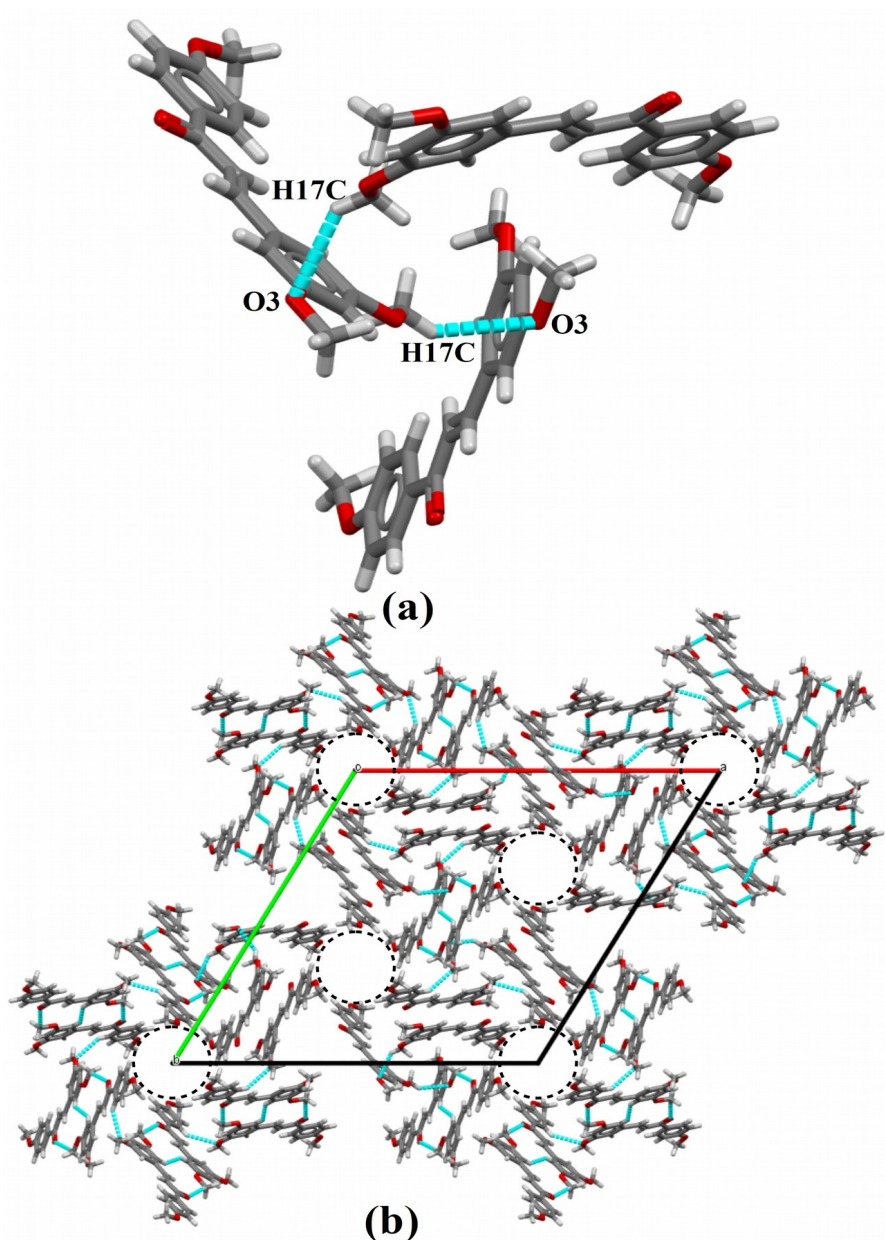


Figura 14: Interações intermoleculares vista ao longo do eixo “c”: (a) C17-H17C...O3 e (b) Empacotamento molecular.

Na Figura 14 (a), a interação C17-H17C...O3 [ $D \cdots A = 3,44 \text{ \AA}$ ,  $D-H \cdots A = 140,6^\circ$ ], também cresce ao longo do eixo “c” na forma “espiral” contribuindo para a estabilidade do empacotamento molecular na cela unitária, Figura 14 (b), com os canais de solventes destacados em círculos tracejados, no qual foi retirado por apresentar problemas de resolução e refinamento.

O MEP permite estudos como eletronegatividade, momento de dipolo, cargas parciais e a capacidade de participar em reações químicas, indicados pelas regiões com tonalidades do vermelho ao azul, de acordo com a Figura 15. No que concerne estas regiões, as mais avermelhadas indicam maiores concentrações de cargas negativas e as mais azuladas maiores concentrações de cargas positivas.

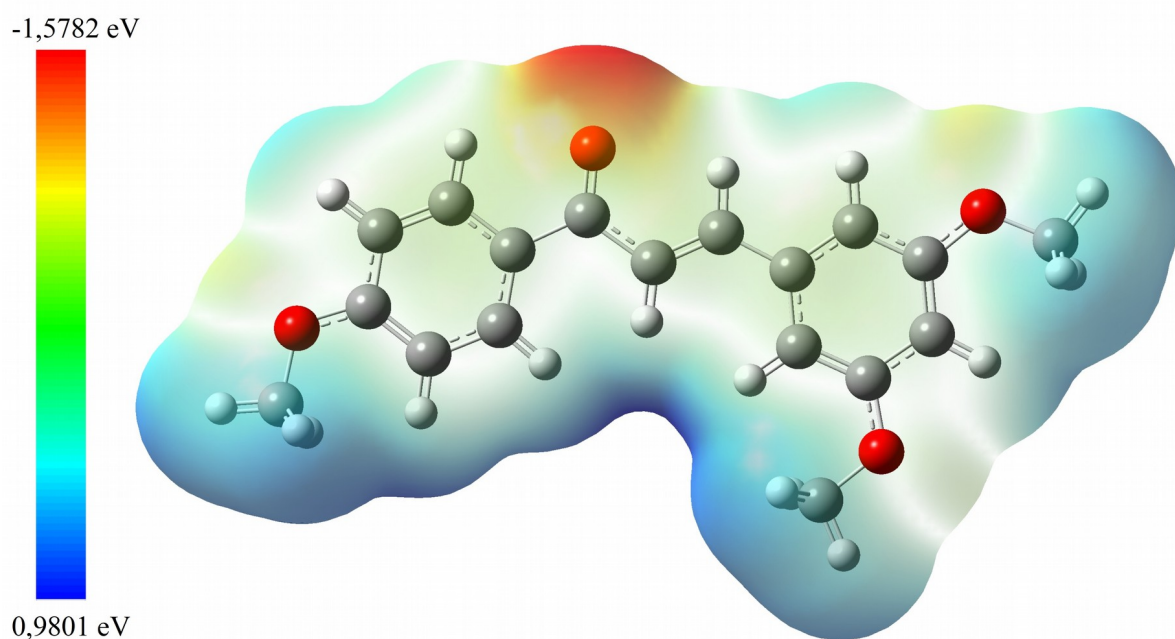


Figura 15: Cálculo do MEP com nível de teoria B3LYP / 6-311 + G, em que a faixa de densidade eletrônica varia de -1,5782 eV – 0,9801 eV.

As regiões de tom avermelhado da Figura 15, são pontos de maior densidade eletrônica, localizados nas regiões dos átomos de oxigênios aceptadores, em especial o oxigênio O1 do grupo carbonila. Os pontos com tons azulados, indicam regiões doadoras ficando próximas dos átomos de hidrogênio. Com a breve análise do mapa de potencial eletrostático, vimos que ele apresenta regiões que podem ganhar ou perder elétrons, ou interagir com outras estruturas de eletronegatividade oposta.

Os orbitais de fronteiras HOMO e LUMO, são importantes indicadores de estabilidade intramolecular das moléculas. A diferença destes orbitais moleculares é conhecido na literatura por *Gap* de energia. A distribuição dos orbitais moleculares de fronteira HOMO, LUMO e *Gap* de energia do composto DMP são destacados na Figura 16, com nível de teoria DFT / B3LYP / 6-311 + G (ANDERSSON; UVDAL, 2005). Moléculas a qual apresentam um baixo *Gap* de energia, possuem uma pequena energia de transição para um estado excitado, indicando a elevada capacidade de participar em reações químicas e baixa estabilidade cinética. Contudo, são conhecidas como moléculas “moles” e com relação a polarização, estas são mais polarizáveis do que moléculas ditas como “duras”, ou seja, moléculas com maior estabilidade química e *Gap* de energia.

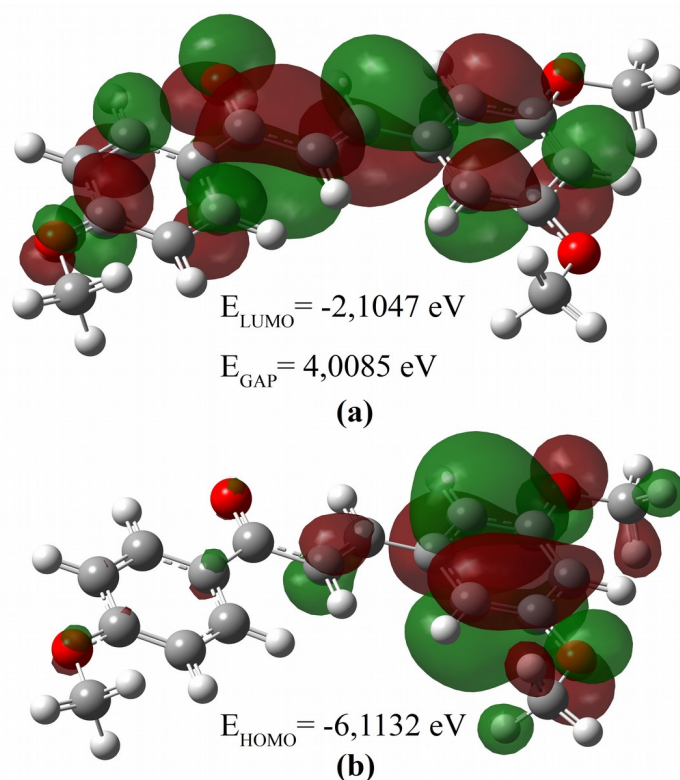


Figura 16: Distribuição dos orbitais moleculares de fronteira LUMO (a), HOMO (b) do composto DMP.

Utilizando os dados energéticos da Figura 16 (a) e (b), a energia de *Gap*, macieza e a dureza, podem ser calculados por meio das Equações

$$E_{Gap} = (E_{LUMO} - E_{HOMO}), \quad (21)$$

$$\sigma = \frac{-2}{(E_{HOMO} - E_{LUMO})}, \quad (22)$$

e

$$\eta = \frac{-(E_{HOMO} - E_{LUMO})}{2}, \quad (23)$$

em que  $\sigma$  é a macieza e  $\eta$  é a dureza do composto, com respectivos valores de 0,4989 eV e 2,0042 eV. Além da alta energia de *Gap* igual a 4,0085 eV, conforme destacado na Figura 16 (a), significando uma alta energia de transição para um estado excitado, com baixa reatividade química e alta estabilidade intramolecular, além de ser uma molécula que permitiu análises de atividade citotóxica relevante para possíveis aplicações.

O composto DMP, mostrou ter atividade citotóxica nos estudos obtidos na proliferação de células tumorais ovarianas e células mononucleares do sangue periférico. As análises de citotoxicidade do composto DMP, foram realizadas pelo ensaio de avaliação da atividade mitocondrial. Este estudo permite definir a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação da molécula com meio, no qual inserida. Por se tratar de uma molécula que demonstrou ser um potente agente citotóxico, alguns testes precisam ser feitos para elucidar os possíveis mecanismo de ação, se possível verificar as análises mais rigorosas a nível molecular em estudos futuros.

## 4.2 NITRO-DIHIIDROQUINOLINONA

A estrutura NDQ, foi fornecida pela Prof. Dra. Caridad N. Perez, da Universidade Federal de Goiás. Os monocristais foram obtidos através da evaporação lenta dissolvidos em etanol básico (56,1 mg de hidróxido de potássio

dissolvido em 15 ml de etanol) reagindo por dois dias a temperatura ambiente.

A resolução foi feita pelo programa SHELXS e refinamento feito no SHELXL (SHELDRICK, 2008, 2015), ambos incluídos na plataforma Olex2 1.2 (BOURHIS et al., 2015). Na resolução o sistema cristalino utilizado foi o monoclinico, com o grupo espacial  $P2_1/c$ <sup>5</sup>, assumindo os parâmetros da cela unitária  $a = 8,017 (8) \text{ \AA}$ ;  $b = 42,252 (4) \text{ \AA}$ ;  $c = 15,827 (17) \text{ \AA}$ ; com  $\alpha = \gamma = 90^\circ$  e  $\beta = 104,119 (3)^\circ$ , coleta feita a baixa temperatura a 120 K,  $V = 5199,600 (9) \text{ \AA}^3$ , conforme a Tabela 6.

Tabela 6: Dados cristalográficos da estrutura NDQ.

Fórmula molecular	$2(C_{28}H_{19}BrN_2O_5S).CH_2Cl_2$
Massa molecular / (g mol <sup>-1</sup> )	617,890
Temperatura da coleta / K	120
Comprimento de onda / $\text{\AA}$	0,710
Sistema cristalino, grupo espacial, Z	Monoclinico, $P2_1/c$ , 8, $a = 8,017 (8) \text{ \AA}$ , $\alpha = 90^\circ$
Dimensões da cela unitária	$b = 42,252 (4) \text{ \AA}$ , $\beta = 104,119 (3)^\circ$ $c = 15,827 (17) \text{ \AA}$ , $\gamma = 90^\circ$
Volume / $\text{\AA}^3$	5199,600 (9)
Coeficiente de absorção / mm <sup>-1</sup>	1,808
F(000)	2504
Intervalo de $\theta$ para a coleta de dados	$1,410 \leq \theta \leq 28,370^\circ$
Reflexões coletadas / únicas	1668196 / 12969 [R(int) = 0,1144]
Dados / restrições / parâmetros	12969 / 0 / 694
Intervalo dos índices	$-10 \leq h \leq 10$ , $-56 \leq k \leq 56$ , $-21 \leq l \leq 21$
Goodness-of-fit (Goof)	1,011
Índices R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,043, wR2 = 0,080
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,082, wR2 = 0,091

<sup>5</sup> Grupo espacial referente ao sistema cristalino Monoclinico n° 14 da *International Tables for Crystallography* (2006). Vol. A, Space Group, página 190.



De acordo com a Tabela 6, os valores Goof e índice  $R_1$ , são de 1,011 e 0,043, respectivamente, sendo valores próximos dos recomendados para o refinamento (MÜLLER et al., 2006; JOHNSON; OTT; PROBERT, 2018). Maiores informações podem ser vistas no Anexo III. Assim construiremos um modelo da unidade assimétrica com melhor exatidão, destacado pelo ORTEP da Figura 17.

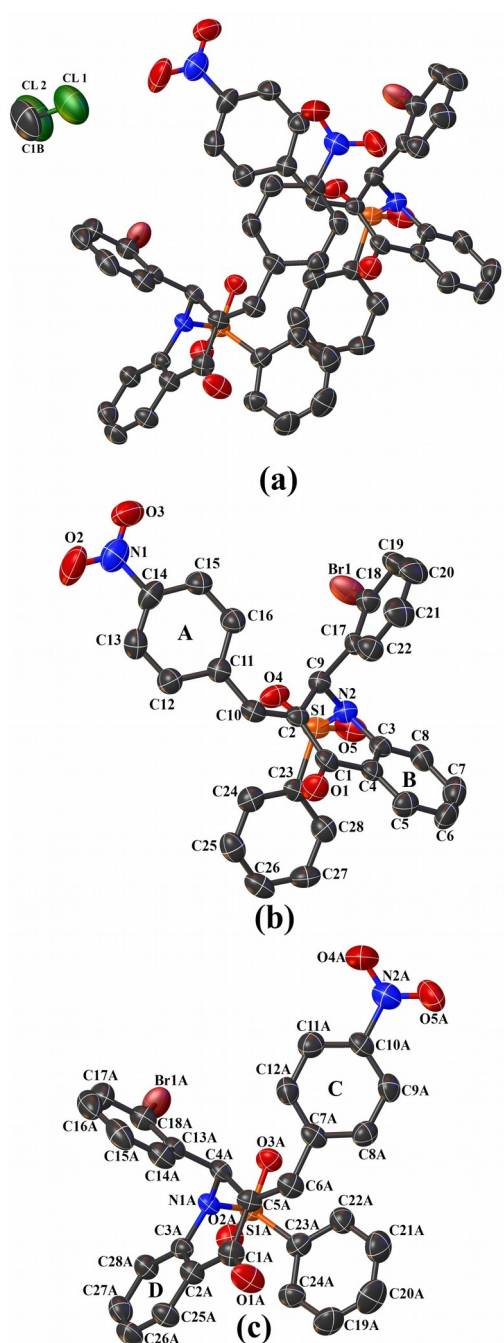


Figura 17: Representação do ORTEP com a probabilidade dos elipsoides de 50% do composto NDQ, no qual (b) é a molécula 1 e (c) é a molécula 1A .



O ORTEP ilustra o mapa da unidade assimétrica, obtido após a etapa de refinamento feito no SHELXL. Com o ORTEP analisamos o quanto foi bem resolvida a estrutura NDQ, seus elipsoides representam tamanhos aproximadamente iguais de acordo com as características dos átomos presentes na unidade assimétrica. Em caso de resolução de algum átomo errado, esses átomos apresentarão tamanhos desproporcionais com relação aos átomos resolvidos corretamente.

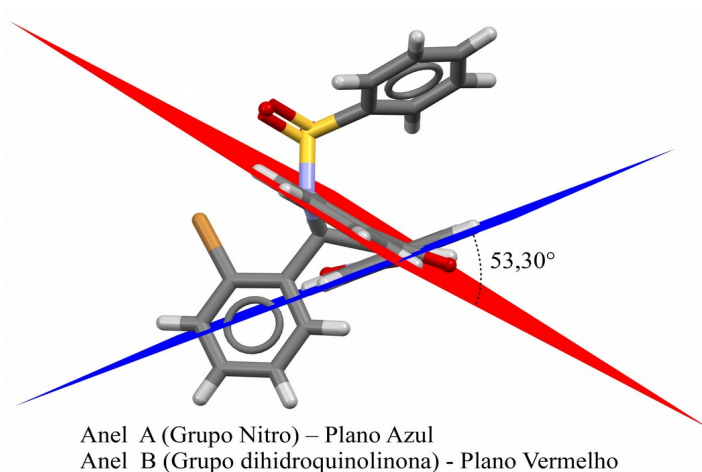
Tabela 7: Parâmetros das distâncias, ângulos de ligações e ângulos diedrais principais (Å, °) da NDQ.

Molécula 1		Molécula 1A	
Distâncias		Distâncias	
C2=C10	1,339 (4)	C5A=C6A	1,339 (4)
C1=O1	1,223 (3)	C1A=O1A	1,224 (3)
C3-N2	1,429 (3)	C3A-N1A	1,434 (3)
C9-N2	1,487 (3)	C4A-N1A	1,487 (3)
C14-N1	1,473 (4)	C10A-N2A	1,466 (3)
N1-O2	1,226 (3)	N2A-O5A	1,220 (3)
Ângulos de ligações		Ângulos de ligações	
C1-C2-C10	118,34 (2)	C6A-C5A-C1A	118,45 (2)
C2-C9-C17	113,42 (2)	C5A-C4A-C13A	113,28 (2)
C3-N2-C9	115,94 (2)	C3A-N1A-C4A	113,87 (19)
C4-C1=O1	120,95 (2)	C2A-C1A=O1A	121,86 (2)
C9-N2-S1	118,55 (17)	C4A-N1A-S1A	116,92 (16)
C23-S1-N2	108,21 (11)	C23A-S1A-N1A	106,73 (12)
Ângulos diedrais		Ângulos diedrais	
C1-C2-C10-C11	175,30 (2)	C1A-C5A-C6A-C7A	-179,15 (2)
C10-C2-C9-C17	98,36 (3)	C6A-C5A-C4A-C13A	-105,08 (3)
C10-C2-C1-C4	170,80 (2)	C6A-C5A-C1A-C2A	-167,57 (2)
C10-C2-C1=O1	170,80 (2)	C6A-C5A-C1A=O1A	-13,40 (4)
C23-S1-N2-C3	47,23 (2)	C23A-S1A-N1A-C3A	-70,52 (2)

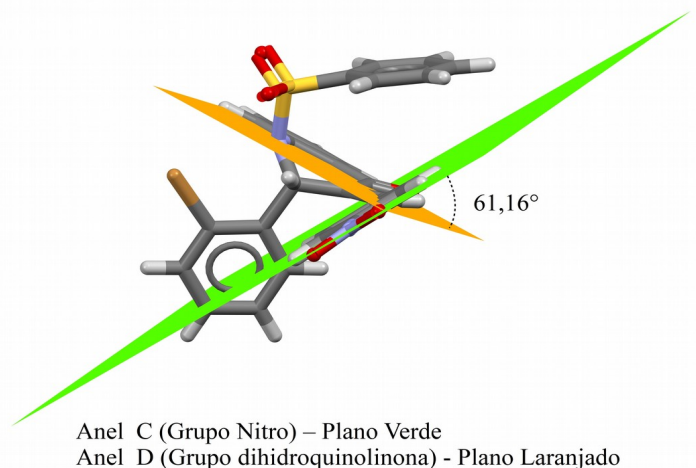
Foram selecionadas as mesmas ligações para avaliar algumas diferenças das moléculas 1 e 1A, com principais ângulos diedrais e ângulos interplanares visualizados na Tabela 7. Os ângulos diedrais das duas moléculas, que apresentaram maiores discrepâncias são: 170,80 (2)° C10-C2-C1-C4 com -167,57 (2)° C6A-C5A-C1A-C2A, 98,36 (3)° C10-C2-C9-C17 com -105,08

(3)° e 47,23 (2)° C23–S1–N2–C3 com -70,52 (2)° C23A–S1A–N1A–C3A.

Para as regiões mais centrais vemos claramente as partes mais planas das moléculas 1 e 1A, com ângulos diedrais menores e mais próximos, com -9,92 (4)° C10–C2–C1=O1 e -13,40 (4)° C6A–C5A–C1A=O1A. As distâncias interatômicas e ângulos interplanares não demonstraram grandes discrepâncias.



(a)



(b)

Figura 18: Representação dos ângulos formados pelos planos entre os anéis aromáticos nitro e dihidroquinolinona das moléculas 1 e 1A, respectivamente.

Os planos entre os anéis aromáticos A e B, C e D, Figura 18, mostram os dois desvios de planaridade das duas moléculas: molécula 1 com anel “A” C11-

C12-C13-C14-C15-C16 e anel “B” C3-C4-C5-C6-C7-C8, molécula 1A com anel “C” C7A-C8A-C9A-C10A-C11A-C12A e anel “D” C3A-C2A-C25A-C26A-C27A-C28A, formando ângulos de 53,30° e 61,16°, respectivamente. As moléculas 1 e 1A, possuem a mesma composição química, mas com diferentes conformações, ambas apresentam divergências de planaridade entre os mesmos anéis aromáticos, com diferença de 7,86°.

A estrutura cristalina NDQ apresentou sete ligações não clássicas do tipo C-H...O, conforme Tabela 8. Portanto, as ligações de hidrogênio intermoleculares H7, H12, H15A, H17A, H21, H21A, H22A, H28A, envolvem os carbonos doadores C7, C12, C15A, C17A, C21, C21A, C22A, C28A, os oxigênios aceitadores O5, O3A, O2, O3, O1, O1A e um bromo aceitador Br1, respectivamente.

Tabela 8: Parâmetros geométricos das ligações presentes na NDQ (Å, °).

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
C7-H7...O5 (i)	0,95	2,40	3,32	164
C12-H12...O3A (ii)	0,95	2,53	3,39	152
C15A-H15A...O2 (iii)	0,95	2,52	3,40	155
C17A-H17A...O3 (iv)	0,95	2,43	3,30	152
C21A-H21A...O1 (v)	0,95	2,59	3,16	120
C22A-H22A...O1 (vi)	0,95	2,48	3,11	124
C28A-H28A...O1A (vii)	0,95	2,47	3,27	142
Códigos de Simetria: (i) 1-x,-y,1-z (ii) -1+x,y,-1+z (iii) x,1/2-y,1/2+z (iv) 1+x,1/2-y,1/2+z (v) e (vi) 1+x,y,1+z (vii) 1+x,y,z.				

O destaque é para interação C7-H7...O5 (i), com o código de simetria (i) 1-x, -y, 1-z, resultando em um dímero, Figura 19 (a). Além do dímero formado, temos outras sete interações formando conjuntos de arranjos supramoleculares da NDQ. Estas interações são as C12-H12...O3A (ii), C15A-H15A...O2A (iii), C17A-H17A...O3 (iv), C21A-H21A...O1 (v), C22A-H22A...O1 (vi) e C12-H12...O3A (vii), com os respectivos códigos de simetrias (ii) -1+x, y, -1+z, (iii) x, 1/2-y, 1/2+z, (iv) 1+x, 1/2-y, 1/2+z, (v) e (vi) 1+x, y, 1+z e (vii) 1+x, y, z.

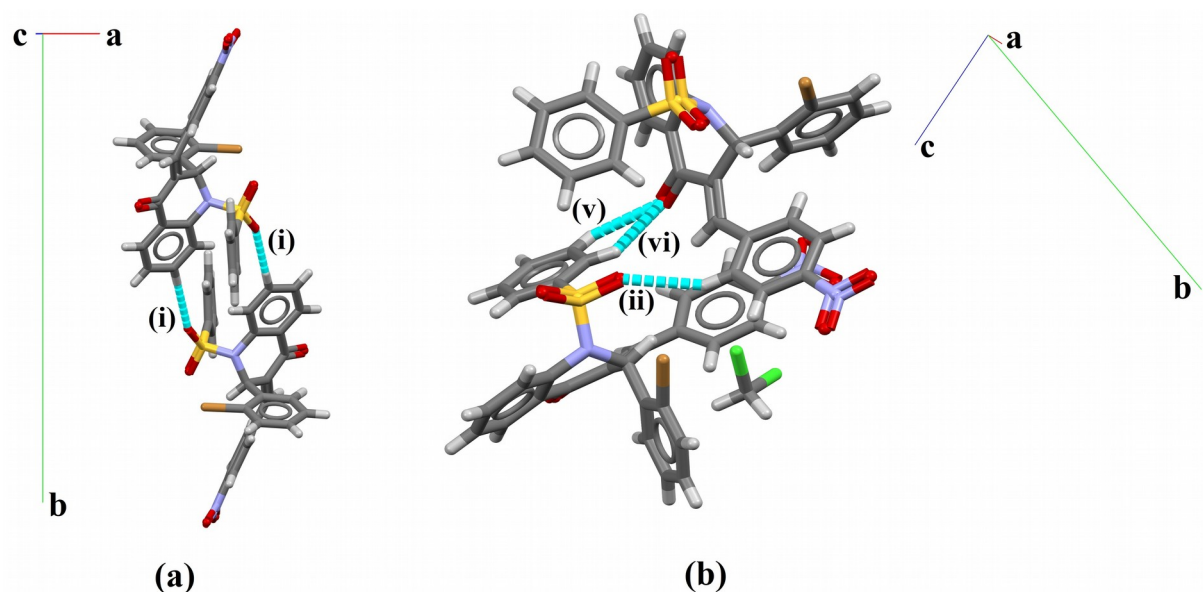


Figura 19: Representações das interações intermoleculares (a): C7–H7...O5 (i) e interações intermoleculares (b): C12–H12...O3A (ii), C21A–H21A...O1 (v) e C22A–H22A...O1 (vi).

A interação C7–H7...O5, forma dímeros no formato de “zigue-zague” ao longo do eixo “b” da cela unitária, conforme Figura 19 (a). Na Figura 19 (b), a interação C12–H12...O3A e a interação bifurcada composta pelas interações C21A–H21A...O1 e C22A–H22A...O1, formam-se ao longo da direção “c” da cela unitária.

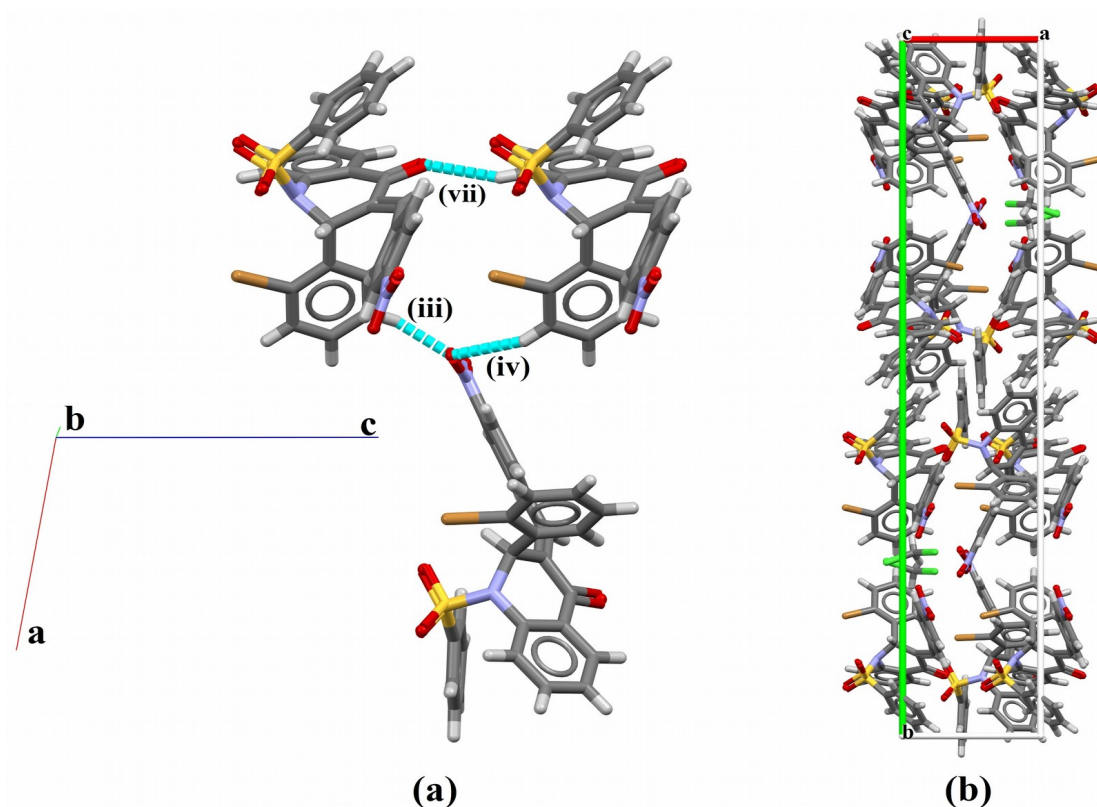


Figura 20: Representações das interações intermoleculares (a): C15A–H15A $\cdots$ O2 (iii), C17A–H17A $\cdots$ O3 (iv), C28A–H28A $\cdots$ O1A (vii) e (b): empacotamento molecular com a visualização do eixo “c”.

As representações das interações C15A–H15A $\cdots$ O2, C17A–H17A $\cdots$ O3 e C28A–H28A $\cdots$ O1A, Figura 20 (a), crescem ao longo da direção “a” da cela unitária, sendo formadas camadas de “zigue-zague” ao longo de todo o cristal. A Figura 20 (b), o empacotamento molecular visto ao longo do eixo “c”, acontece pela estabilização de todas as interações intermoleculares (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) e (vii), contribuindo na formação de toda rede cristalina.

As moléculas 1 e 1A, são duas moléculas independentes presentes na unidade assimétrica, logo, foram desenvolvidos dois MEPs, com objetivo de verificarem as discrepâncias, já que a molécula 1A faz mais interações que a molécula 1, de acordo com a Tabela 8.

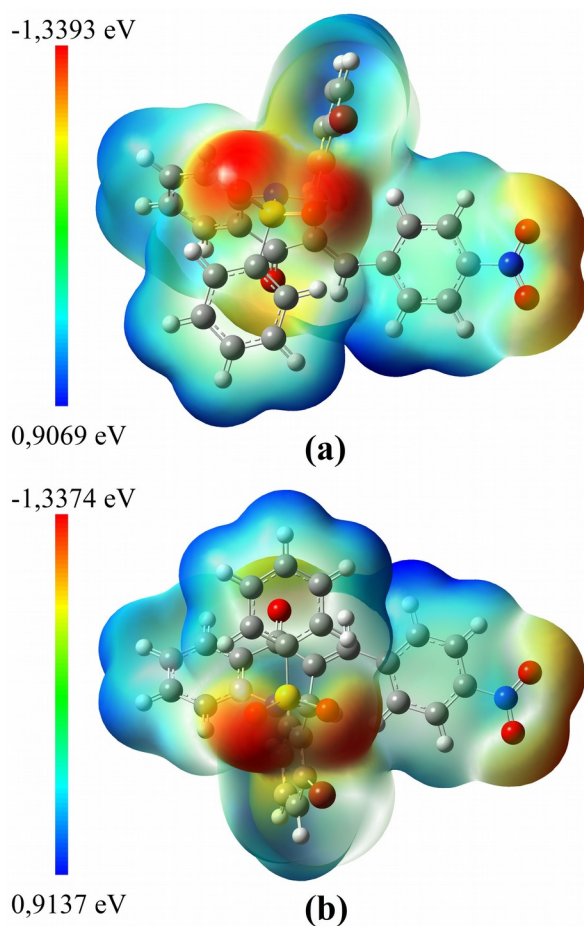


Figura 21: Mapa de potencial eletrostático da NDQ, com nível de teoria B3LYP / 6-311 + G.

As regiões mais avermelhadas próximas dos átomos de oxigênios O1, O3, O4, O5, molécula 1 e O1A, O2A, O3A, O4A, O5A, molécula 1A, Figura 21 (a) e (b), respectivamente, indicam maiores concentrações de cargas negativas e as mais azuladas maiores concentrações de cargas positivas próximas aos átomos dos hidrogênios. Com uma pequena diferença na faixa de densidade eletrônica das duas moléculas variando de -1,3393 – 0,9069 eV, Figura 21 (a), e -1,3374 – 0,9137 eV, Figura 21 (b).

As energias dos orbitais de fronteira HOMO, LUMO e *Gap* de energia das moléculas 1 e 1A do composto NDQ, foram calculadas através das Equações (22), (23) e (24).

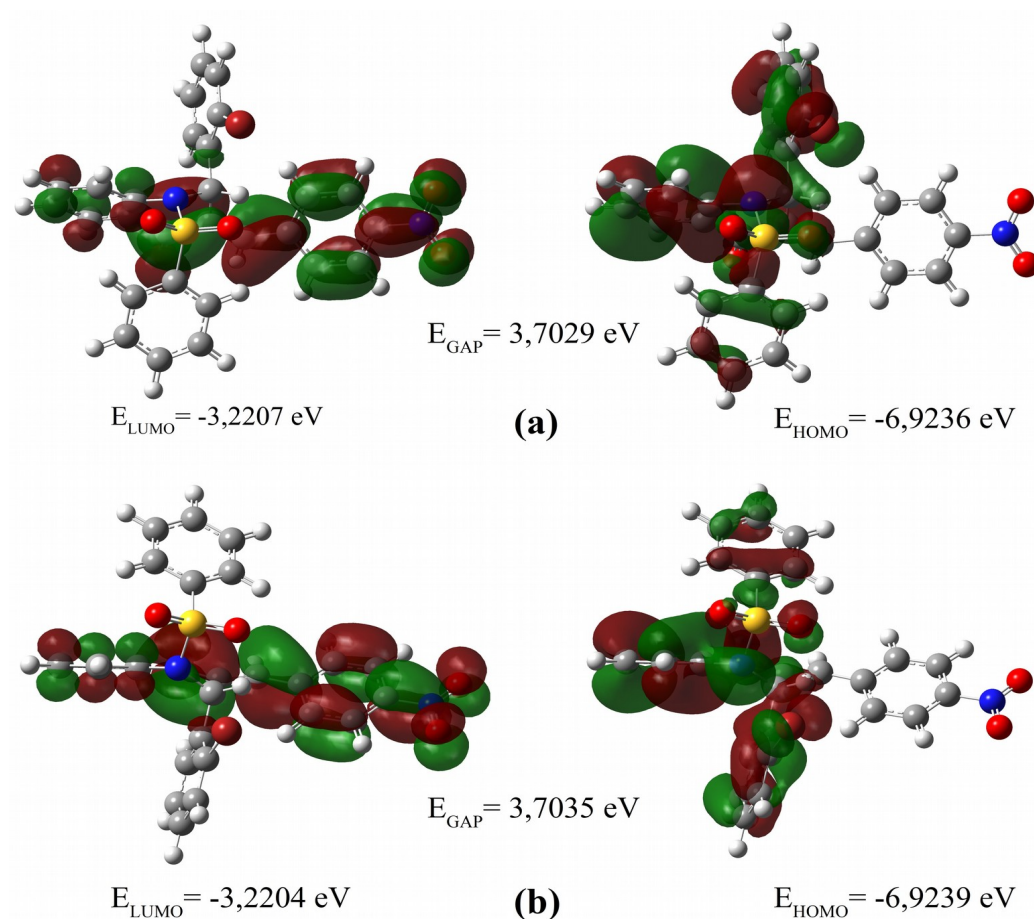


Figura 22: Representação dos orbitais moleculares de fronteira das molécula 1 (a) e 1A (b): LUMO, HOMO e *Gap* de energia, respectivamente, com o nível de teoria B3LYP / 6-311 + G.

Os valores de  $\sigma_I = 0,5401 \text{ eV}$ ,  $\sigma_{1A} = 0,5400 \text{ eV}$  é a macieza da molécula 1 e 1A, sendo que a dureza da molécula 1 e 1A são  $\eta_I = 1,8514 \text{ eV}$ ,  $\eta_{1A} = 1,8517 \text{ eV}$ , Conforme Figura 22 (a) e (b), suas respectivas energias de *Gap* são  $3,7029 \text{ eV}$  e  $3,7035 \text{ eV}$ . O que significa uma alta energia de transição para um estado excitado, com baixa reatividade química e alta estabilidade intramolecular, com uma diferença de *Gap* de  $0,0006 \text{ eV}$  da molécula 1A com a molécula 1.



Na Figura 23, são ilustradas regiões das principais interações receptoras (1r), (3r), (4r), (5r) e doadoras (1d), (2d), (6d), (7d), molécula 1 NDQ. Essas interações são tipo C-H $\cdots$ O, C-H $\cdots$ Br e C-H $\cdots$  $\pi$ .

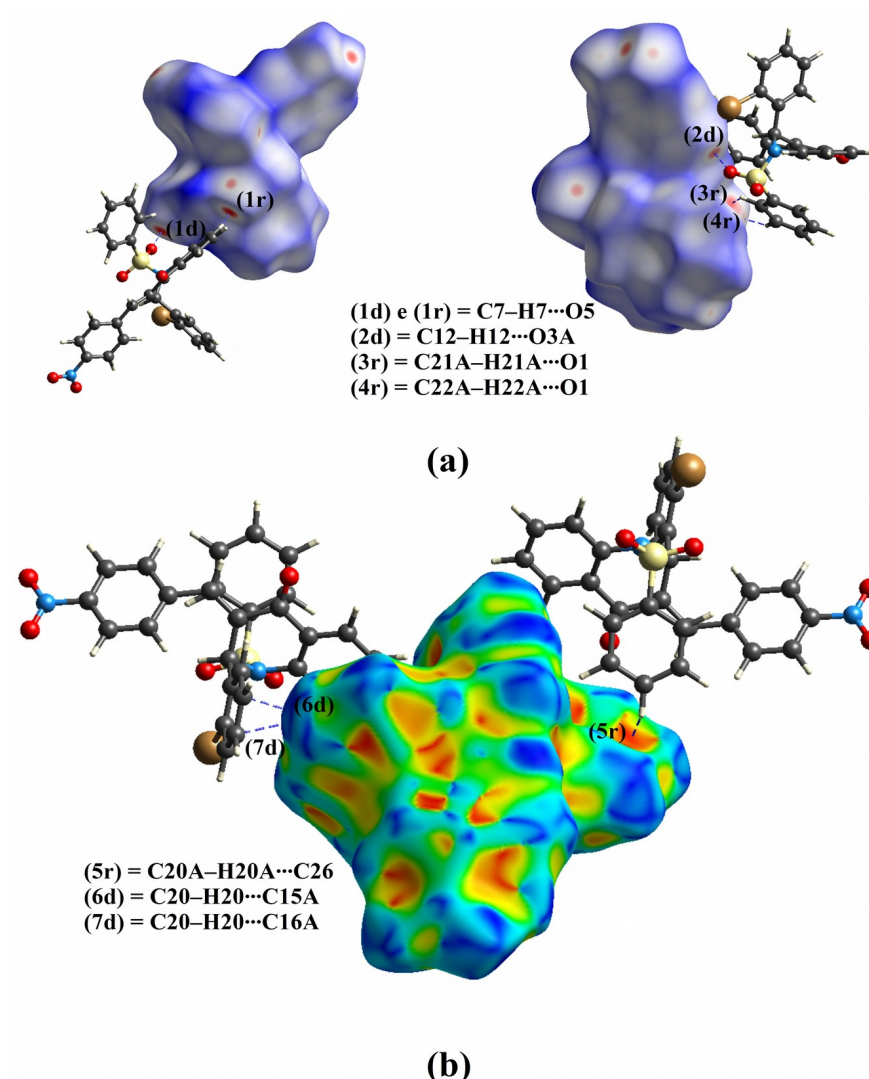


Figura 23: Superfície Dnorm (a), indicando regiões de interações e superfície Shape Index (b), indicando as regiões das interações C-H $\cdots$  $\pi$ , com a superfície da molécula 1 calculada.

As interações que contribuíram para o estabilização da NDQ, foram calculadas pelas SH, tais como: (1d) e (1r) C7-H7 $\cdots$ O5 [ $D\cdots A$  = 3,326 Å,  $D-H\cdots A$  = 162,792°], (2d) C12-H12 $\cdots$ O3A [ $D\cdots A$  = 3,398 Å,  $D-H\cdots A$  = 150,653°], (3r) C21A-H21A $\cdots$ O1 [ $D\cdots A$  = 3,167 Å,  $D-H\cdots A$  = 116,826°] e (4r) C22A-H22A $\cdots$ O1 [ $D\cdots A$  = 3,112 Å,  $D-H\cdots A$  = 121,443°], conforme indicados



na Figura 23 (a). O Shape Index apresentou contatos do tipo  $C-H\cdots\pi$ , porém, nenhum contato do tipo  $\pi\cdots\pi$  foi encontrado na molécula 1. No entanto, a Figura 23 (b), os principais contatos são: (5r)  $C20A-H20A\cdots C26$  [ $D\cdots A = 3.403 \text{ \AA}$ ,  $D-H\cdots A = 142.966^\circ$ ], (6d)  $C20-H20\cdots C15A$  [ $D\cdots A = 3.659 \text{ \AA}$ ,  $D-H\cdots A = 176.574^\circ$ ] e (7d)  $C20-H20\cdots C16A$  [ $D\cdots A = 3.698 \text{ \AA}$ ,  $D-H\cdots A = 146.885^\circ$ ].

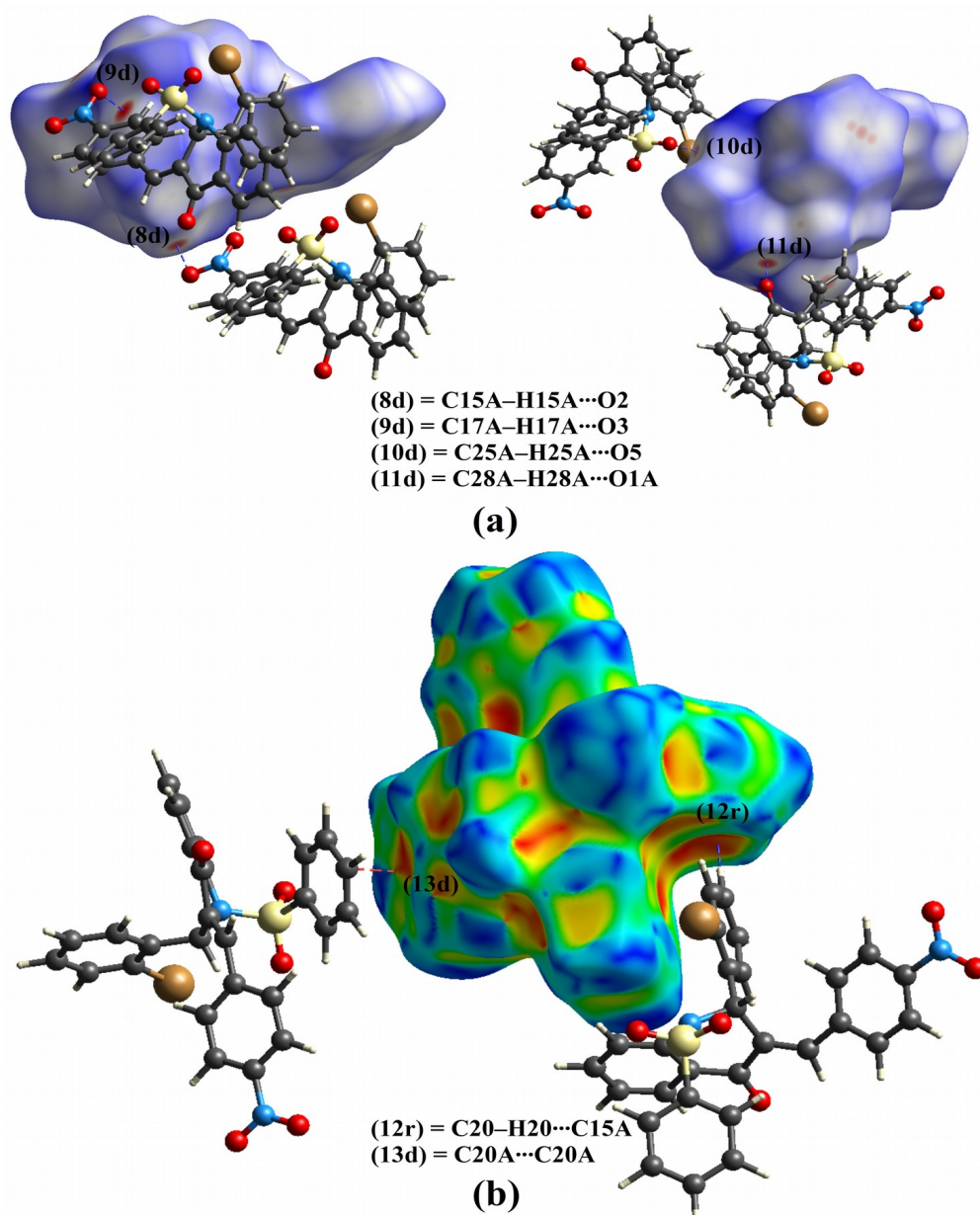


Figura 24: Superfície Dnorm (a), indicando regiões de interações e superfície Shape Index (b), indicando as regiões das interações  $C-H\cdots\pi$  e  $\pi\cdots\pi$ , com a superfície da molécula 1A calculada.

As regiões das interações doadoras (8d), (9d), (10d), (11d), (13d) e receptora (12r), conforme Figura 24 (a) e (b), são destacadas pelas principais interações do tipo C-H $\cdots$ O, C-H $\cdots$  $\pi$  e  $\pi\cdots\pi$ . Especificamente (8d) C15A-H15A $\cdots$ O2 [D $\cdots$ A = 3,406 Å, D-H $\cdots$ A = 153,282°], (9d) C17A-H17A $\cdots$ O3 [D $\cdots$ A = 3,303 Å, D-H $\cdots$ A = 150,700°], (10d) C25A-H25A $\cdots$ O5 [D $\cdots$ A = 3,219 Å, D-H $\cdots$ A = 126,901°] e (11d) C28A-H28A $\cdots$ O1A [D $\cdots$ A = 3,277 Å, D-H $\cdots$ A = 140,398°], conforme indicados nas regiões mais avermelhadas na Figura 24 (a). O Shape Index apresentou dois contatos do tipo C-H $\cdots$  $\pi$  e  $\pi\cdots\pi$ , destacados na Figura 24 (b), cujo, as interações são: (12r) C20-H20 $\cdots$ C15A [D $\cdots$ A = 3.659 Å, D-H $\cdots$ A = 176.574°] e (13d) C20A $\cdots$ C20A [D $\cdots$ A = 3.301 Å], respectivamente. Sendo que, a interação  $\pi\cdots\pi$  quase forma uma “gravata borboleta” entre os anéis aromáticos. No entanto, a interação  $\pi\cdots\pi$  presente somente na molécula 1A, será contabilizado um percentual a mais em relação a molécula 1, confirmado pelos *fingerprints*.

Um dos principais interesses em utilizar o *fingerprint* neste trabalho, é fornecerem em suas análises, as impressões digitais de cada estrutura cristalina. Mesmo sendo duas moléculas na mesma unidade assimétrica, cada uma delas têm suas particularidades. Os cálculos dos *fingerprints* foram representados na Figura 25, com as interações intermoleculares das moléculas 1 e 1A da NDQ. As principais interações são mostradas na seguinte ordem O $\cdots$ H, C $\cdots$ C, H $\cdots$ H e C $\cdots$ H. Além de todos os contatos percentuais representados no formato gráfico de pizza, tendo seus valores indicados na Figura 25 (vi) e (vi-A).

A molécula 1 apresentou contatos do tipo C $\cdots$ C, com porcentagem menor comparada a molécula 1A, Figura 25 (iii) 1,8% e (iii-A) 2,7%. Neste caso, foram encontradas interações  $\pi\cdots\pi$ , somente para a molécula 1A, por isso apresentou essa discrepância de 0,9%.

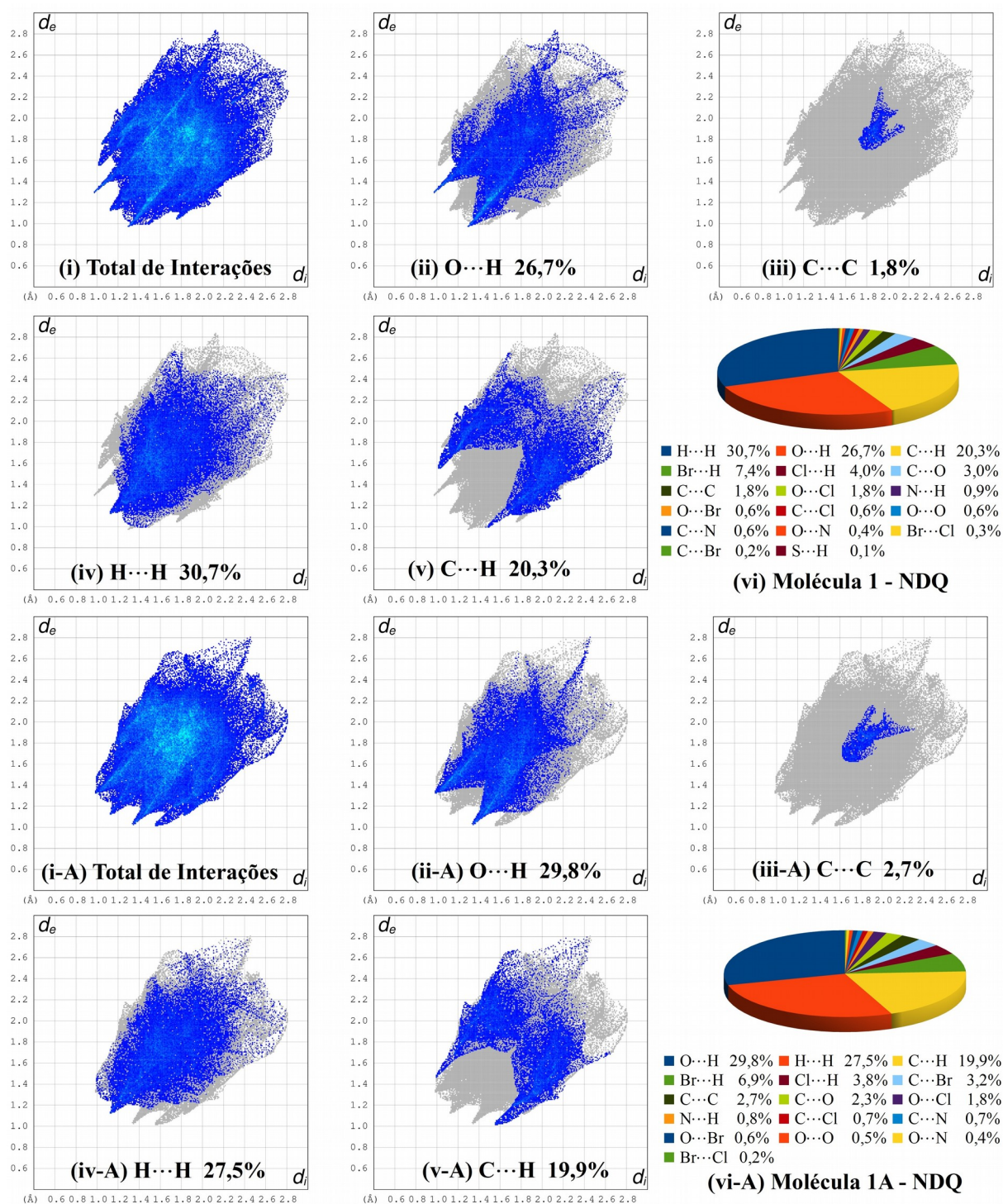


Figura 25: Os *fingerprints* representados por  $d_e$  em função de  $d_i$  referente às moléculas 1 e 1A da NDQ, evidenciam a contribuição percentual de cada tipo de interação e o percentual total das interações.

Já as interações  $C\cdots H$  indicadas na Figura 25 (v) e (v-A), apresentaram para molécula 1, valores 0,4% a mais de interações  $C\cdots H$ , comparado a molécula 1A. Seus gráficos de pontas localizados em regiões externas dos *fingerprints*, indicam contatos fortes e contribuem para as moléculas percentualmente com 20,3 e 19,9. As interações  $O\cdots H$  nas duas moléculas, são ilustradas pelos *fingerprints* na forma de par com pontas agudas, que mostram 26,7% Figura 25 (ii), e 29,8% Figura 25 (ii-A). Os *fingerprints*, exemplificam cada contribuição das interações intermoleculares, em especial  $H\cdots H$ , responsáveis pelos maiores percentuais das interações com 30,7% e 27,5%, sendo características das estruturas orgânicas.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A primeira parte deste trabalho, dedica-se a elucidação estrutural cristalográfica das moléculas DMP e NDQ. O método cristalográfico permitiu análises estruturais, tais como: arranjos supramoleculares, distâncias interatômicas principais, ângulos interplanares, torções e cálculos teóricos DFT, além das análises de SH. Os parâmetros geométricos analisados pelo software Mercury 4.0.0, permitiram a identificação dos dímeros com interações C-H $\cdots$ O quase planares para as moléculas DMP e molécula 1 NDQ. Na molécula DMP, seis pares de dímeros são formados envolta do seu canal de solvente, região em que foi aplicado o *Squeeze*, devido a não convergências do refinamento. Além de outras interações do tipo C-H $\cdots$ O, que não formam dímeros, mas contribuem no crescimento em forma “espiral” ao longo do eixo “c” da cela unitária, estrutura DMP.

Por meio das medidas experimentais, o DFT avaliou a natureza da DMP e NDQ, calculando os orbitais de fronteira HOMO, LUMO, com valores altos de  $Gap = 4,0085$  eV DMP,  $Gap = 3,7029$  eV molécula 1 NDQ e  $Gap = 3,7035$  eV molécula 1A NDQ. Facilitando as explicações de cada molécula, cujo têm alta estabilidade e energia de excitação. O MEP das moléculas DMP e NDQ, apresentou como esperado. As suas regiões em que a densidade eletrônica é maior, são próximas dos átomos de oxigênios e menor quando próximas dos átomos de hidrogênios. Com destaque para a região do oxigênio mais central da molécula DMP, em que houve a formação do dímero em torno da interação C18-H18A $\cdots$ O1.

Contudo, as interações C-H $\cdots$ O, contribuem para a estabilização e empacotamento do cristal DMP. No caso das moléculas 1 e 1A, referente a estrutura NDQ, foram estudadas as discrepâncias das duas unidades assimétricas, no qual a molécula 1 apresentou um dímero, duas interações do

tipo C-H $\cdots$ O e três interações confirmadas pelas SH do tipo C-H $\cdots$  $\pi$ . Entretanto, não foram encontrados dímeros para molécula 1A, porém, apresentou seis interações C-H $\cdots$ O, uma C-H $\cdots$  $\pi$  e uma do tipo  $\pi\cdots\pi$ , que juntas contribuem para o empacotamento molecular da NDQ.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: A Quarter of a Million Crystal Structures and Rising. **Acta Crystallographica Section B**, v. 58, p. 380–388, 2002.

ANDERSSON, M. P.; UVDAL, P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple- $\zeta$  Basis Set 6-311+G(d,p). **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 12, p. 2937–2941, 2005.

BETHUNE, S. J.; SCHULTHEISS, N.; HENCK, J. O. Improving the Poor Aqueous Solubility of Nutraceutical Compound Pterostilbene through Cocrystal Formation. **Crystal Growth and Design**, v. 11, n. 7, p. 2817–2823, 2011.

BLAKE, A. et al. **Crystal Structure Analysis: Principles and Practice**. 2. ed. New York: Oxford University Press New York, 2009.

BOURHIS, L. J. et al. The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment - Olex2 dissected. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 71, n. 1, p. 59–75, 2015.

BRUNO, I. J.; GROOM, C. R. A Crystallographic Perspective on Sharing Data and Knowledge. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 28, n. 10, p. 1015–1022, 2014.

CHARUSHIN, V. N. et al. Synthesis and antimycobacterial evaluation of new (2-oxo-2H-chromen-3-yl) substituted fluoroquinolones. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 208, p. 15–23, 2018.

CHUNG, F. H. Quantitative X-Ray Diffraction and X-Ray Fluorescence Analyses of Mixtures – Unified and Simplified. **Journal of Applied Crystallography**, v. 51, p. 789–795, 2018.

CLEMENTI, E. Correlation Energy for Atomic Systems. II. Isoelectronic Series with 11 to 18 Electrons. **The Journal of Chemical Physics**, v. 39, n. 1, p. 175–179, 1963.

CUSTODIO, J. M. F. et al. Structural Insights Into a Novel Anticancer Sulfonamide Chalcone. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 5, p. 3426–3434, 2018.

ERSHOV, P. et al. Fourier Crystal Diffractometry Based on Refractive Optics. **Journal of Applied Crystallography**, v. 46, n. 5, p. 1475–1480, 2013.

FANWICK, P. E. Small molecule crystallography past, present, and future: a career long review of chemical crystallography. **Crystallography Reviews**, v. 22, n. 4, p. 250–279, 2016.

FEWSTER, P. F. A New Theory for X-Ray Diffraction. **Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 70, n. 3, p. 257–282, 2014.

GALABOV, B.; NIKOLOVA, V.; ILIEVA, S. Does the Molecular Electrostatic Potential Reflect the Effects of Substituents in Aromatic Systems? **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 16, p. 5149–5155, 2013.

GIACOVAZZO, C. et al. **Fundamentals of Crystallography**. 3. ed. New York: Oxford University Press New York, 2011.

GLAZER, A. M. FOURIER2D and FOURIER3D: Programs to Demonstrate Fourier Synthesis in Crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 49, n. 6, p. 2276–2278, 2016.



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

GROOM, C. R. et al. The Cambridge Structural Database. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171–179, 2016.

GROOM, C. R.; ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 3, p. 662–671, 2014.

HALL, S. R.; ALLEN, F. H.; BROWN, I. D. The Crystallographic Information File (CIF): A New Standard Archive File for Crystallography. **Acta Crystallographica Section A**, v. 47, n. 6, p. 655–685, 1991.

HAUPRMAN, H. Direct Methods of X-ray Crystallography. v. 233, n. 4760, p. 178–183, 1986.

JOHNSON, N. T.; OTT, H.; PROBERT, M. R. CAPOW: A Standalone Program for the Calculation of Optimal Weighting Parameters for Least-Squares Crystallographic Refinements: A. **Journal of Applied Crystallography**, v. 51, n. 1, p. 200–204, 2018.

JUMAAH, M. et al. Crystal Structure of (E)-3-(2-hydroxy-4-methylphenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one. **Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications**, v. 75, n. 1, p. 1379–1382, 2019.

KAGANER, V. M.; PETROV, I.; SAMOYLOVA, L. X-Ray Diffraction From Strongly Bent Crystals and Spectroscopy of X-Ray Free-Electron Laser Pulses. **Acta crystallographica. Section A, Foundations and advances**, v. 76, p. 55–69, 2020.

KIM, J. H. et al. Development of new and selective Trypanosoma cruzi trans-sialidase inhibitors from sulfonamide chalcones and their derivatives. **ChemBioChem**, v. 10, n. 15, p. 2475–2479, 2009.

KRAUS, J. M. et al. Second generation analogues of the cancer drug clinical candidate tipifarnib for anti-chagas disease drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 3887–3898, 2010.

LIU, V. S. et al. Spatio-Temporal Symmetry - Crystallographic Point Groups with Time Translations and Time Inversion. **Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 74, n. 4, p. 399–402, 2018.

LÜBBEN, J. et al. On the Temperature Dependence of H-Uiso in the Riding Hydrogen Model. **Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 70, n. 4, p. 309–316, 2014.

MACRAE, C. F. et al. Mercury : visualization and analysis of crystal structures . **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, 2006.

MARTINEZ, T. J.; BEN-NUN, M.; LEVINE, R. D. Multi-Electronic-State Molecular Dynamics: A Wave Function Approach with Applications. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 19, p. 7884–7895, 1996.

MCKINNON, J. J. et al. Novel Tools for Visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 60, n. 6, p. 627–668, 2004.

MCKINNON, J. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. **Chemical Communications**, n. 37, p. 3814–3816, 2007.

MELO, H. The Symmetry as Interdisciplinary Factor Through its Application and History. **European Scientific Journal**, v. 3, p. 378–387, 2014.

- MILLANE, R. P. The phase problem for one-dimensional crystals. **Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances**, v. 73, n. 2, p. 140–150, 2017.
- MILLANE, R. P.; ARNAL, R. D. Uniqueness of the macromolecular crystallographic phase problem. **Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances**, v. 71, n. 6, p. 592–598, 2015.
- MÜLLER, P. et al. Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL. **Oxford University Press**, n. 1, 2006.
- NIELSEN, S. F.; KHARAZMI, A.; CHRISTENSEN, S. B. Modifications of the  $\alpha,\beta$ -double bond in chalcones only marginally affect the antiprotozoal activities. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 7, p. 937–945, 1998.
- NQORO, X.; TOBEKA, N.; ADERIBIGBE, B. A. Quinoline-Based Hybrid Compounds With Antimalarial Activity. **Molecules**, v. 22, n. 12, 2017.
- PATEL, M. et al. Synergistic antifungal effect of cyclized chalcone derivatives and fluconazole against *Candida albicans*. **MedChemComm**, v. 8, n. 12, p. 2195–2207, 2017.
- PEACH, M. J. G. et al. Fractional Electron loss in Approximate DFT and Hartree-Fock theory. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 11, n. 11, p. 1–26, 2015.
- PEDERSEN, A. F. et al. The Fractional Fourier Transform as a Simulation tool for Lens-Based X-Ray Microscopy. **Journal of Synchrotron Radiation**, v. 25, n. 3, p. 717–728, 2018.
- PRZENIOSLO, R.; FABRYKIEWICZ, P.; SOSNOWSKA, I. Crystal Symmetry Aspects of Materials With Magnetic Spin Reorientation. **Acta**

**Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 74, n. 6, p. 705–708, 2018.

ROBINOVICH, D. Topochemistry. Part XXX. Crystal and Molecular Structures of Chalcone. **J. Chem. Soc. B**, p. 11–16, 1970.

SAN-MARTIN, A. et al. Molecular Docking Studies of the Antitumoral Activity and Characterization of New Chalcone. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 1743–1749, 2015.

SCALFANI, V. F.; VAID, T. P. 3D Printed Molecules and Extended Solid Models for Teaching Symmetry and Point Groups. **Journal of Chemical Education**, v. 91, n. 8, p. 1174–1180, 2014.

SCHRÖDINGER, E. An undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. **Physical Review**, v. 28, n. 6, p. 1049–1070, 1926.

SHELDRICK, G. M. A Short History of SHELX. **Acta Crystallographica Section A**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.

SHELDRICK, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. C71, p. 3–8, 2015.

SOE, W. H. et al. Mapping the Excited States of Single Hexa-Peri-Benzocoronene Oligomers. **ACS Nano**, v. 6, n. 4, p. 3230–3235, 2012.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-Ray Structure Determination: A Practical Guide**. New York: Wiley, 1989.

TALREJA, S.; KENIS, P. J. A.; ZUKOSKI, C. F. A Kinetic Model to Simulate Protein Crystal Growth in an Evaporation-Based Crystallization Platform. **American Chemical Society**, v. 23, n. 8, p. 4516–4522, 2007.

TAN, S. L.; JOTANI, M. M.; TIEKINK, E. R. T. Utilizing Hirshfeld Surface Calculations, Non-Covalent Interaction (NCI) Plots and the Calculation of Interaction Energies in the Analysis of Molecular Packing. **Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications**, v. 75, n. 3, p. 308–318, 2019.

TEIXEIRA, C. et al. Crescimento de Cristais por Nucleação Heterogênea: “On the Rocks” Revisited. **Ciência e Tecnologia dos Materiais**, v. 19, n. 12, 2007.

VANANGAMUDI, G.; SUBRAMANIAN, M.; THIRUNARAYANAN, G. Synthesis, spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S1254–S1266, 2017.

VÁSQUEZ-MARTÍNEZ, Y. A. et al. Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activities of polyoxygenated chalcones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 2, p. 286–304, 2019.

WANG, H. M. et al. Synthesis and anti-cancer activity evaluation of novel prenylated and geranylated chalcone natural products and their analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 439–448, 2015.

WANG, Y. J. et al. Synthesis and antiviral bioactivity of novel chalcone derivatives containing purine moiety. **Chinese Chemical Letters**, v. 29, n. 1, p. 127–130, 2018.

WOJŃSKA, M. et al. Hirshfeld Atom Refinement for Modelling Strong Hydrogen Bonds. **Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 70, n. 5, p. 483–498, 2014.

ZHANG, Z. et al. Multiresidue analysis of sulfonamides, quinolones, and tetracyclines in animal tissues by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 204, p. 252–262, 2016.

ZHOU, L. et al. Co-crystal Formation Based on Structural Matching. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, p. 191–201, 2016.

## 7 ANEXO I – TABELA DOS 230 GRUPOS ESPACIAIS

Sistema Cristalino	Grupo Pontual	Grupo Espacial
Triclínico	1	P1
	$\bar{1}$	$P\bar{1}$
Monoclínico	2	P2, P2 <sub>1</sub> , C2
	m	Pm, Pc, Cm, Cc
	2 / m	P2/m, P2 <sub>1</sub> /m, C2/m, P2/c, P2 <sub>1</sub> /c, C2/c
Ortorrômbico	222	P222, P222 <sub>1</sub> , P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> , C222 <sub>1</sub> , C222, F222, I222, I2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
	mm2	Pmm2, Pmc2 <sub>1</sub> , Pcc2, Pma2 <sub>1</sub> , Pca2 <sub>1</sub> , Pnc2 <sub>1</sub> , Pmn2 <sub>1</sub> , Pba2, Pna2 <sub>1</sub> , Pnn2, Cmm2, Cmc2 <sub>1</sub> , Ccc2, Amm2, Abm2, Ama2, Aba2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2
	mmm	Pmmm, Pnnn, Pccm, Pban, Pmma, Pnna, Pmna, Pcca, Pbam, Pccn, Pbcm, Pnnm, Pmmn, Pbcn, Pbca, Pnma, Cmcm, Cmca, Cmmm, Ccem, Cmma, Ccca, Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibca, Imma
	4	P4, P4 <sub>1</sub> , P4 <sub>2</sub> , P4 <sub>3</sub> , I4, I4 <sub>1</sub>
	$\bar{4}$	$P\bar{4}$ , $I\bar{4}$
Tetragonal	4 / m	P4/m, P4 <sub>2</sub> /m, P4/n, P4 <sub>2</sub> /n, I4/m, I4 <sub>1</sub> /a
	422	P422, P42 <sub>1</sub> 2, P4 <sub>1</sub> 22, P4 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2, P4 <sub>2</sub> 22, P4 <sub>2</sub> 2 <sub>1</sub> 2, P4 <sub>3</sub> 22, P4 <sub>3</sub> 2 <sub>1</sub> 2, I422, I4 <sub>1</sub> 22
	4mm	P4mm, P4bm, P4 <sub>2</sub> cm, P4 <sub>2</sub> nm, P4cc, P4nc, P4 <sub>2</sub> mc, P4 <sub>2</sub> bc, I4mm, I4cm, I4 <sub>1</sub> md, I4 <sub>1</sub> cd
	$\bar{4}$ m	P $\bar{4}$ 2m, P $\bar{4}$ 2c, P $\bar{4}$ 2 <sub>1</sub> m, P $\bar{4}$ 2 <sub>1</sub> c, P $\bar{4}$ m2, P $\bar{4}$ c2, P $\bar{4}$ b2, P $\bar{4}$ n2, I $\bar{4}$ m2, I $\bar{4}$ c2, I $\bar{4}$ 2m, I $\bar{4}$ 2d
	4 / mmm	P4/mmm, P4/mcc, P4/nbm, P4/nnc, P4/mbm, P4/mnc, P4/nmm, P4/ncc, P4 <sub>2</sub> /mmc, P4 <sub>2</sub> /mcm, P4 <sub>2</sub> /nbc, P4 <sub>2</sub> /nnm, P4 <sub>2</sub> /mbc, P4 <sub>2</sub> mm, P4 <sub>2</sub> /nmc, P4 <sub>2</sub> /ncm, I4/mmm, I4/mcm, I4 <sub>1</sub> /amd, I4 <sub>1</sub> /acd
Trigonal	3	P3, P3 <sub>1</sub> , P3 <sub>2</sub> , R3
	$\bar{3}$	$P\bar{3}$ , $R\bar{3}$
	32	P312, P321, P3 <sub>1</sub> 12, P3 <sub>1</sub> 21, P3 <sub>2</sub> 12, P3 <sub>2</sub> 21, R32
	3m	P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c
	$\bar{3}$ m	P $\bar{3}$ 1m, P $\bar{3}$ 1c, P $\bar{3}$ m1, P $\bar{3}$ c1, R $\bar{3}$ m, R $\bar{3}$ c
Hexagonal	6	P6, P6 <sub>1</sub> , P6 <sub>5</sub> , P6 <sub>3</sub> , P6 <sub>2</sub> , P6 <sub>4</sub>
	$\bar{6}$	$P\bar{6}$
	6 / m	P6/m, P6 <sub>3</sub> /m
	622	P622, P6 <sub>1</sub> 22, P6 <sub>5</sub> 22, P6 <sub>2</sub> 22, P6 <sub>4</sub> 22, P6 <sub>3</sub> 22
	6mm	P6mm, P6cc, P6 <sub>3</sub> cm, P6 <sub>3</sub> mc
	$\bar{6}$ m	P $\bar{6}$ m2, P $\bar{6}$ c2, P $\bar{6}$ 2m, P $\bar{6}$ 2c
	6 / mmm	P6/mmm, P6/mcc, P6 <sub>3</sub> /mcm, P6 <sub>3</sub> /mmc
	23	P23, F23, I23, P2 <sub>1</sub> 3, I2 <sub>1</sub> 3
Cúbico	m $\bar{3}$	Pm $\bar{3}$ , Pn $\bar{3}$ , Fm $\bar{3}$ , Fd $\bar{3}$ , Im $\bar{3}$ , Pa $\bar{3}$ , Ia $\bar{3}$
	432	P432, P4 <sub>2</sub> 32, F432, F4 <sub>1</sub> 32, I432, P4 <sub>3</sub> 32, P4 <sub>1</sub> 32, I4 <sub>1</sub> 32
	$\bar{4}$ 3m	P $\bar{4}$ 3m, F $\bar{4}$ 3m, I $\bar{4}$ 3m, P $\bar{4}$ 3n, F $\bar{4}$ 3c, I $\bar{4}$ 3d
	m $\bar{3}$ m	Pm $\bar{3}$ m, Pn $\bar{3}$ n, Pm $\bar{3}$ n, Pn $\bar{3}$ m, Fm $\bar{3}$ m, Fm $\bar{3}$ c, Fd $\bar{3}$ m, Fd $\bar{3}$ c, Im $\bar{3}$ m, Ia $\bar{3}$ d

## 8 ANEXO II – ARQUIVO CIF DO COMPOSTO DMP

```
-xdata _jac01_0m
_audit_creation_date      2018-11-16
_audit_creation_method
;
Olex2 1.2
(compiled 2018.05.29 svn.r3508 for OlexSys, GUI svn.r5506)
;
_shelx_SHELXL_version_number  '2014/7'
_audit_contact_author_address  ?
_audit_contact_author_email    ?
_audit_contact_author_name     "
_audit_contact_author_phone    ?
_publ_contact_author_id_orcid  ?
_publ_section_references
;
Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H.
(2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.
```

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. C71, 3-8.

```
;
_chemical_name_common      ?
_chemical_name_systematic  ?
_chemical_formula_moiety    'C18 H18 O4'
_chemical_formula_sum       'C18 H18 O4'
_chemical_formula_weight    298.32
_chemical_melting_point    ?
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' 0.0000 0.0000 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
```

```
_shelx_space_group_comment
```

```
;
The symmetry employed for this shelxl refinement is uniquely defined
by the following loop, which should always be used as a source of
symmetry information in preference to the above space-group names.
They are only intended as comments.
```

```
;
_space_group_crystal_system  'trigonal'
_space_group_IT_number       148
_space_group_name_H-M_alt    'R -3'
_space_group_name_Hall       '-R 3'
loop_
  _space_group_symop_operation_xyz
  'x, y, z'
  '-y, x-y, z'
  '-x+y, -x, z'
  'x+2/3, y+1/3, z+1/3'
  '-y+2/3, x-y+1/3, z+1/3'
  '-x+y+2/3, -x+1/3, z+1/3'
  'x+1/3, y+2/3, z+2/3'
  '-y+1/3, x-y+2/3, z+2/3'
  '-x+y+1/3, -x+2/3, z+2/3'
  '-x, -y, -z'
```



```

'y, -x+y, -z'
'x-y, x, -z'
'-x+2/3, -y+1/3, -z+1/3'
'y+2/3, -x+y+1/3, -z+1/3'
'x-y+2/3, x+1/3, -z+1/3'
'-x+1/3, -y+2/3, -z+2/3'
'y+1/3, -x+y+2/3, -z+2/3'
'x-y+1/3, x+2/3, -z+2/3'

_cell_length_a      30.005(2)
_cell_length_b      30.005(2)
_cell_length_c      9.7233(7)
_cell_angle_alpha    90
_cell_angle_beta     90
_cell_angle_gamma    120
_cell_volume         7581.3(12)
_cell_formula_units_Z 18
_cell_measurement_reflns_used 2745
_cell_measurement_temperature 296(2)
_cell_measurement_theta_max 26.40
_cell_measurement_theta_min 2.35
_shelx_estimated_absorpt_T_max ?
_shelx_estimated_absorpt_T_min ?
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.083
_exptl_absorpt_correction_T_max 0.7454
_exptl_absorpt_correction_T_min 0.5842
_exptl_absorpt_correction_type multi-scan
_exptl_absorpt_process_details
;
SADABS-2016/2 (Bruker,2016/2) was used for absorption correction.
wR2(int) was 0.1223 before and 0.0635 after correction.
The Ratio of minimum to maximum transmission is 0.7837.
The  $\sqrt{2}$  correction factor is Not present.
;
_exptl_absorpt_special_details ?
_exptl_crystal_colour ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.176
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_method ?
_exptl_crystal_description block
_exptl_crystal_F_000 2844
_exptl_crystal_size_max ?
_exptl_crystal_size_mid ?
_exptl_crystal_size_min ?
_exptl_transmission_factor_max ?
_exptl_transmission_factor_min ?
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0759
_diffn_reflns_av_unetI/netI 0.0646
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.999
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_max 0.995
_diffn_reflns_limit_h_max 37
_diffn_reflns_limit_h_min -37
_diffn_reflns_limit_k_max 32
_diffn_reflns_limit_k_min -37
_diffn_reflns_limit_l_max 12
_diffn_reflns_limit_l_min -12
_diffn_reflns_number 16601
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.999
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_max 0.995
_diffn_reflns_theta_full 25.242
_diffn_reflns_theta_max 26.442
_diffn_reflns_theta_min 2.236
_diffn_ambient_temperature 296.15
_diffn_detector 'Bruker APEX2 area detector'

```

```

_diffn_detector_area_resol_mean 7.9
_diffn_detector_type 'CCD area detector'
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.999
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.995
_diffn_measurement_device 'three-circle diffractometer'
_diffn_measurement_device_type 'Bruker SMART APEX2 area detector'
_diffn_measurement_method '\w and \f scans'
_diffn_radiation_monochromator 'mirror optics'
_diffn_radiation_probe x-ray
_diffn_radiation_type MoK\alpha
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_source 'microfocus sealed X-ray tube'
_diffn_source_type 'Incoatec I\ms'
_diffn_standards_number 0
_reflns_Friedel_coverage 0.000
_reflns_Friedel_fraction_full .
_reflns_Friedel_fraction_max .
_reflns_number_gt 1738
_reflns_number_total 3448
_reflns_special_details
;

```

Reflections were merged by SHELXL according to the crystal class for the calculation of statistics and refinement.

Structure factors included contributions from the .fab file.

\_reflns\_Friedel\_fraction is defined as the number of unique Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and systematic absences.

```

;
_reflns_threshold_expression 'I > 2\sigma(I)'
_computing_cell_refinement 'SAINT V8.38A (?, 2016)'
_computing_data_collection ?
_computing_data_reduction 'SAINT V8.38A (?, 2016)'
_computing_molecular_graphics 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_publication_material 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_structure_refinement 'ShelXL (Sheldrick, 2015)'
_computing_structure_solution 'ShelXS (Sheldrick, 2008)'
_refine_diff_density_max 0.752
_refine_diff_density_min -0.288
_refine_diff_density_rms 0.050
_refine_ls_extinction_coef .
_refine_ls_extinction_method none
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.060
_refine_ls_hydrogen_treatment constr
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_number_parameters 202
_refine_ls_number_reflns 3448
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all 0.1565
_refine_ls_R_factor_gt 0.0855
_refine_ls_restrained_S_all 1.060
_refine_ls_shift/su_max 0.000
_refine_ls_shift/su_mean 0.000
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_weighting_details
'w=1/[sigma^2(Fo^2)+(0.1178P)^2+13.4952P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_wR_factor_gt 0.2378
_refine_ls_wR_factor_ref 0.2746
_refine_special_details ?
_olex2_refinement_description
;

```

```

1. Fixed Uiso
At 1.2 times of:
  All C(H) groups
At 1.5 times of:
  All C(H,H,H) groups
2.a Aromatic/amide H refined with riding coordinates:
  C1(H1), C5(H5), C15(H15), C3(H3), C14(H14), C8(H8), C7(H7), C11(H11), C12(H12)
2.b Idealised Me refined as rotating group:
  C18(H18A,H18B,H18C), C17(H17A,H17B,H17C), C16(H16A,H16B,H16C)
;
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary ?
loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_site_symmetry_order
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags_posn
  _atom_site_refinement_flags_adp
  _atom_site_refinement_flags_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
O3 O 0.25721(10) 0.38648(11) -0.2114(2) 0.0705(8) Uani 1 1 d . . . . .
O4 O 0.34832(11) 0.40736(12) 0.2031(3) 0.0836(10) Uani 1 1 d . . . . .
O2 O 0.05408(13) 0.13532(15) 0.8628(3) 0.1014(12) Uani 1 1 d . . . . .
O1 O 0.06401(14) 0.20863(14) 0.2516(3) 0.0991(12) Uani 1 1 d . . . . .
C1 C 0.25634(15) 0.34839(15) 0.1976(4) 0.0554(10) Uani 1 1 d . . . . .
H1 H 0.2553 0.3402 0.2902 0.066 Uiso 1 1 calc R . . . .
C2 C 0.30159(14) 0.38308(14) 0.1373(4) 0.0562(10) Uani 1 1 d . . . . .
C4 C 0.25956(14) 0.37465(15) -0.0768(3) 0.0527(9) Uani 1 1 d . . . . .
C10 C 0.09008(15) 0.20313(15) 0.4777(4) 0.0561(10) Uani 1 1 d . . . . .
C5 C 0.21371(14) 0.33887(15) -0.0183(4) 0.0564(10) Uani 1 1 d . . . . .
H5 H 0.1840 0.3238 -0.0715 0.068 Uiso 1 1 calc R . . . .
C6 C 0.21117(14) 0.32505(16) 0.1179(4) 0.0586(10) Uani 1 1 d . . . . .
C15 C 0.12723(15) 0.21927(16) 0.5777(4) 0.0623(10) Uani 1 1 d . . . . .
H15 H 0.1604 0.2456 0.5574 0.075 Uiso 1 1 calc R . . . .
C3 C 0.30381(15) 0.39681(15) -0.0005(4) 0.0623(10) Uani 1 1 d . . . . .
H3 H 0.3349 0.4207 -0.0401 0.075 Uiso 1 1 calc R . . . .
C9 C 0.09919(16) 0.22495(17) 0.3357(5) 0.0673(11) Uani 1 1 d . . . . .
C14 C 0.11691(16) 0.19760(17) 0.7078(4) 0.0670(11) Uani 1 1 d . . . . .
H14 H 0.1429 0.2092 0.7733 0.080 Uiso 1 1 calc R . . . .
C13 C 0.06855(17) 0.15925(17) 0.7395(4) 0.0685(12) Uani 1 1 d . . . . .
C8 C 0.14971(16) 0.26386(17) 0.2976(4) 0.0706(12) Uani 1 1 d . . . . .
H8 H 0.1759 0.2760 0.3628 0.085 Uiso 1 1 calc R . . . .
C7 C 0.16040(16) 0.28328(17) 0.1710(4) 0.0711(12) Uani 1 1 d . . . . .
H7 H 0.1334 0.2694 0.1084 0.085 Uiso 1 1 calc R . . . .
C11 C 0.04112(17) 0.16388(19) 0.5125(5) 0.0807(13) Uani 1 1 d . . . . .
H11 H 0.0151 0.1517 0.4469 0.097 Uiso 1 1 calc R . . . .
C12 C 0.03066(18) 0.1431(2) 0.6401(5) 0.0931(16) Uani 1 1 d . . . . .
H12 H -0.0027 0.1175 0.6613 0.112 Uiso 1 1 calc R . . . .
C18 C 0.30368(17) 0.4246(2) -0.2748(5) 0.0907(16) Uani 1 1 d . . . . .
H18A H 0.2968 0.4295 -0.3683 0.136 Uiso 1 1 calc GR . . . .
H18B H 0.3287 0.4136 -0.2730 0.136 Uiso 1 1 calc GR . . . .
H18C H 0.3168 0.4565 -0.2255 0.136 Uiso 1 1 calc GR . . . .
C17 C 0.3484(2) 0.3986(2) 0.3471(5) 0.0974(17) Uani 1 1 d . . . . .
H17A H 0.3363 0.3628 0.3633 0.146 Uiso 1 1 calc GR . . . .
H17B H 0.3262 0.4084 0.3929 0.146 Uiso 1 1 calc GR . . . .

```

H17C H 0.3828 0.4188 0.3822 0.146 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
 C16 C 0.0922(2) 0.1473(3) 0.9639(5) 0.120(2) Uani 1 1 d . . . . .  
 H16A H 0.1182 0.1408 0.9280 0.181 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
 H16B H 0.0768 0.1262 1.0436 0.181 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
 H16C H 0.1074 0.1829 0.9888 0.181 Uiso 1 1 calc GR . . . .

```
loop_
  _atom_site_aniso_label
  _atom_site_aniso_U_11
  _atom_site_aniso_U_22
  _atom_site_aniso_U_33
  _atom_site_aniso_U_23
  _atom_site_aniso_U_13
  _atom_site_aniso_U_12
O3 0.0642(17) 0.100(2) 0.0414(15) 0.0116(14) 0.0035(12) 0.0364(16)
O4 0.0684(19) 0.085(2) 0.0675(19) 0.0084(15) -0.0178(15) 0.0160(16)
O2 0.090(2) 0.138(3) 0.068(2) 0.048(2) 0.0145(17) 0.051(2)
O1 0.089(2) 0.130(3) 0.063(2) 0.0214(19) -0.0055(17) 0.044(2)
C1 0.068(2) 0.072(2) 0.0403(19) 0.0083(18) 0.0036(18) 0.046(2)
C2 0.056(2) 0.055(2) 0.053(2) -0.0009(18) -0.0084(19) 0.0247(19)
C4 0.055(2) 0.069(2) 0.0386(19) 0.0068(17) 0.0066(17) 0.035(2)
C10 0.062(2) 0.070(2) 0.049(2) 0.0106(18) 0.0058(18) 0.043(2)
C5 0.053(2) 0.072(2) 0.049(2) 0.0060(19) -0.0007(17) 0.034(2)
C6 0.055(2) 0.084(3) 0.051(2) 0.0177(19) 0.0099(18) 0.045(2)
C15 0.055(2) 0.068(2) 0.063(3) 0.011(2) 0.011(2) 0.030(2)
C3 0.054(2) 0.071(3) 0.054(2) 0.0093(19) 0.0064(18) 0.025(2)
C9 0.060(3) 0.083(3) 0.070(3) 0.008(2) 0.006(2) 0.044(2)
C14 0.068(3) 0.085(3) 0.055(2) 0.010(2) 0.002(2) 0.044(2)
C13 0.071(3) 0.084(3) 0.059(3) 0.025(2) 0.014(2) 0.045(2)
C8 0.063(3) 0.086(3) 0.066(3) 0.021(2) 0.003(2) 0.039(2)
C7 0.061(3) 0.088(3) 0.062(3) 0.006(2) -0.003(2) 0.035(2)
C11 0.064(3) 0.101(3) 0.064(3) 0.020(3) 0.003(2) 0.031(3)
C12 0.063(3) 0.109(4) 0.080(3) 0.037(3) 0.005(2) 0.023(3)
C18 0.072(3) 0.122(4) 0.062(3) 0.035(3) 0.018(2) 0.037(3)
C17 0.098(4) 0.097(4) 0.073(3) 0.008(3) -0.037(3) 0.031(3)
C16 0.124(5) 0.167(6) 0.075(4) 0.044(4) 0.000(3) 0.076(4)
```

\_geom\_special\_details

;

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

;

```
loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
O3 C4 1.368(4) . ?
O3 C18 1.427(5) . ?
O4 C2 1.373(4) . ?
O4 C17 1.426(5) . ?
O2 C13 1.353(5) . ?
O2 C16 1.411(6) . ?
O1 C9 1.226(5) . ?
C1 H1 0.9300 . ?
C1 C2 1.363(5) . ?
C1 C6 1.406(5) . ?
C2 C3 1.394(5) . ?
C4 C5 1.375(5) . ?
```

C4 C3 1.368(5) . ?  
 C10 C15 1.372(5) . ?  
 C10 C9 1.494(5) . ?  
 C10 C11 1.389(6) . ?  
 C5 H5 0.9300 . ?  
 C5 C6 1.379(5) . ?  
 C6 C7 1.499(6) . ?  
 C15 H15 0.9300 . ?  
 C15 C14 1.385(5) . ?  
 C3 H3 0.9300 . ?  
 C9 C8 1.424(6) . ?  
 C14 H14 0.9300 . ?  
 C14 C13 1.362(6) . ?  
 C13 C12 1.383(6) . ?  
 C8 H8 0.9300 . ?  
 C8 C7 1.331(5) . ?  
 C7 H7 0.9300 . ?  
 C11 H11 0.9300 . ?  
 C11 C12 1.353(6) . ?  
 C12 H12 0.9300 . ?  
 C18 H18A 0.9600 . ?  
 C18 H18B 0.9600 . ?  
 C18 H18C 0.9600 . ?  
 C17 H17A 0.9600 . ?  
 C17 H17B 0.9600 . ?  
 C17 H17C 0.9600 . ?  
 C16 H16A 0.9600 . ?  
 C16 H16B 0.9600 . ?  
 C16 H16C 0.9600 . ?

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  
 C4 O3 C18 117.7(3) . . ?  
 C2 O4 C17 117.1(3) . . ?  
 C13 O2 C16 118.6(4) . . ?  
 C2 C1 H1 120.4 . . ?  
 C2 C1 C6 119.2(3) . . ?  
 C6 C1 H1 120.4 . . ?  
 O4 C2 C3 113.9(3) . . ?  
 C1 C2 O4 124.7(3) . . ?  
 C1 C2 C3 121.4(3) . . ?  
 O3 C4 C5 115.9(3) . . ?  
 O3 C4 C3 123.8(3) . . ?  
 C3 C4 C5 120.3(3) . . ?  
 C15 C10 C9 124.2(4) . . ?  
 C15 C10 C11 117.1(4) . . ?  
 C11 C10 C9 118.7(4) . . ?  
 C4 C5 H5 119.5 . . ?  
 C4 C5 C6 121.0(3) . . ?  
 C6 C5 H5 119.5 . . ?  
 C1 C6 C7 123.4(3) . . ?  
 C5 C6 C1 119.0(3) . . ?  
 C5 C6 C7 117.5(3) . . ?  
 C10 C15 H15 119.0 . . ?  
 C10 C15 C14 122.0(4) . . ?  
 C14 C15 H15 119.0 . . ?  
 C2 C3 H3 120.5 . . ?  
 C4 C3 C2 119.1(3) . . ?

C4 C3 H3 120.5 . . ?  
 O1 C9 C10 120.6(4) . . ?  
 O1 C9 C8 120.3(4) . . ?  
 C8 C9 C10 119.1(4) . . ?  
 C15 C14 H14 120.1 . . ?  
 C13 C14 C15 119.8(4) . . ?  
 C13 C14 H14 120.1 . . ?  
 O2 C13 C14 125.0(4) . . ?  
 O2 C13 C12 116.4(4) . . ?  
 C14 C13 C12 118.7(4) . . ?  
 C9 C8 H8 119.2 . . ?  
 C7 C8 C9 121.6(4) . . ?  
 C7 C8 H8 119.2 . . ?  
 C6 C7 H7 116.4 . . ?  
 C8 C7 C6 127.3(4) . . ?  
 C8 C7 H7 116.4 . . ?  
 C10 C11 H11 119.4 . . ?  
 C12 C11 C10 121.1(4) . . ?  
 C12 C11 H11 119.4 . . ?  
 C13 C12 H12 119.4 . . ?  
 C11 C12 C13 121.3(4) . . ?  
 C11 C12 H12 119.4 . . ?  
 O3 C18 H18A 109.5 . . ?  
 O3 C18 H18B 109.5 . . ?  
 O3 C18 H18C 109.5 . . ?  
 H18A C18 H18B 109.5 . . ?  
 H18A C18 H18C 109.5 . . ?  
 H18B C18 H18C 109.5 . . ?  
 O4 C17 H17A 109.5 . . ?  
 O4 C17 H17B 109.5 . . ?  
 O4 C17 H17C 109.5 . . ?  
 H17A C17 H17B 109.5 . . ?  
 H17A C17 H17C 109.5 . . ?  
 H17B C17 H17C 109.5 . . ?  
 O2 C16 H16A 109.5 . . ?  
 O2 C16 H16B 109.5 . . ?  
 O2 C16 H16C 109.5 . . ?  
 H16A C16 H16B 109.5 . . ?  
 H16A C16 H16C 109.5 . . ?  
 H16B C16 H16C 109.5 . . ?

\_smtbx\_masks\_special\_details ?  
 loop\_

\_smtbx\_masks\_void\_nr  
 \_smtbx\_masks\_void\_average\_x  
 \_smtbx\_masks\_void\_average\_y  
 \_smtbx\_masks\_void\_average\_z  
 \_smtbx\_masks\_void\_volume  
 \_smtbx\_masks\_void\_count\_electrons  
 \_smtbx\_masks\_void\_content  
 1 0.000 0.000 -0.160 235.0 41.9 ?  
 2 0.333 0.667 -0.369 235.0 41.9 ?  
 3 0.667 0.333 -0.702 235.0 41.9 ?

\_shelx\_res\_file  
 ;  
 jac01\_0m.res created by SHELXL-2014/7

TITL jac01\_0m\_a.res in R-3  
 CELL 0.71073 30.0055 30.0055 9.7233 90 90 120  
 ZERR 18 0.0022 0.0022 0.0007 0 0 0  
 LATT 3  
 SYMM -Y,+X-Y,+Z  
 SYMM +Y-X,-X,+Z

SFAC C H O  
UNIT 324 324 72

L.S. 4  
PLAN -20  
TEMP 23  
BOND \$H  
LIST 4  
ABIN  
fmap 2  
acta  
MERG 2  
REM <olex2.extras>  
REM <HklSrc "%.\JAC01\_0m.hkl">  
REM </olex2.extras>

WGHT 0.117800 13.495200  
FVAR 0.14342  
O3 3 0.257209 0.386485 -0.211428 11.00000 0.06418 0.09981 =  
0.04139 0.01156 0.00355 0.03642  
O4 3 0.348323 0.407364 0.203058 11.00000 0.06840 0.08516 =  
0.06747 0.00837 -0.01779 0.01601  
O2 3 0.054082 0.135322 0.862821 11.00000 0.08997 0.13830 =  
0.06822 0.04758 0.01452 0.05136  
O1 3 0.064015 0.208626 0.251637 11.00000 0.08943 0.13001 =  
0.06318 0.02140 -0.00545 0.04386  
C1 1 0.256339 0.348392 0.197564 11.00000 0.06767 0.07228 =  
0.04030 0.00825 0.00358 0.04555  
AFIX 43  
H1 2 0.255336 0.340249 0.290218 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C2 1 0.301591 0.383080 0.137332 11.00000 0.05645 0.05496 =  
0.05301 -0.00089 -0.00840 0.02469  
C4 1 0.259555 0.374649 -0.076765 11.00000 0.05512 0.06942 =  
0.03863 0.00678 0.00664 0.03486  
C10 1 0.090081 0.203126 0.477682 11.00000 0.06233 0.07040 =  
0.04879 0.01057 0.00576 0.04307  
C5 1 0.213710 0.338868 -0.018325 11.00000 0.05266 0.07167 =  
0.04933 0.00599 -0.00075 0.03450  
AFIX 43  
H5 2 0.183965 0.323756 -0.071511 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C6 1 0.211169 0.325054 0.117929 11.00000 0.05536 0.08359 =  
0.05074 0.01773 0.00991 0.04520  
C15 1 0.127234 0.219271 0.577652 11.00000 0.05536 0.06773 =  
0.06263 0.01133 0.01063 0.02988  
AFIX 43  
H15 2 0.160360 0.245564 0.557425 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C3 1 0.303809 0.396805 -0.000515 11.00000 0.05356 0.07111 =  
0.05376 0.00926 0.00640 0.02483  
AFIX 43  
H3 2 0.334938 0.420692 -0.040107 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C9 1 0.099187 0.224954 0.335663 11.00000 0.05999 0.08259 =  
0.07048 0.00829 0.00646 0.04400  
C14 1 0.116907 0.197603 0.707779 11.00000 0.06788 0.08526 =  
0.05495 0.00995 0.00173 0.04350  
AFIX 43  
H14 2 0.142924 0.209212 0.773315 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C13 1 0.068550 0.159249 0.739527 11.00000 0.07102 0.08393 =  
0.05937 0.02545 0.01390 0.04526  
C8 1 0.149715 0.263862 0.297572 11.00000 0.06259 0.08599 =

```

0.06602 0.02066 0.00264 0.03917
AFIX 43
H8 2 0.175875 0.275994 0.362777 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C7 1 0.160404 0.283275 0.170974 11.00000 0.06096 0.08780 =
0.06182 0.00566 -0.00286 0.03511
AFIX 43
H7 2 0.133352 0.269370 0.108365 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C11 1 0.041119 0.163880 0.512465 11.00000 0.06412 0.10073 =
0.06420 0.01988 0.00294 0.03133
AFIX 43
H11 2 0.015075 0.151664 0.446907 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C12 1 0.030659 0.143115 0.640093 11.00000 0.06329 0.10891 =
0.08041 0.03675 0.00474 0.02293
AFIX 43
H12 2 -0.002668 0.117492 0.661333 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C18 1 0.303675 0.424645 -0.274762 11.00000 0.07160 0.12214 =
0.06245 0.03534 0.01798 0.03654
AFIX 137
H18A 2 0.296822 0.429512 -0.368344 11.00000 -1.50000
H18B 2 0.328663 0.413580 -0.272992 11.00000 -1.50000
H18C 2 0.316789 0.456505 -0.225543 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C17 1 0.348434 0.398605 0.347128 11.00000 0.09847 0.09742 =
0.07266 0.00828 -0.03704 0.03118
AFIX 137
H17A 2 0.336327 0.362784 0.363341 11.00000 -1.50000
H17B 2 0.326250 0.408360 0.392890 11.00000 -1.50000
H17C 2 0.382800 0.418771 0.382169 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C16 1 0.092178 0.147273 0.963871 11.00000 0.12359 0.16703 =
0.07549 0.04406 0.00033 0.07612
AFIX 137
H16A 2 0.118232 0.140830 0.927956 11.00000 -1.50000
H16B 2 0.076796 0.126224 1.043613 11.00000 -1.50000
H16C 2 0.107426 0.182897 0.988798 11.00000 -1.50000
AFIX 0
HKLF 4

```

```

REM jac01_0m_a.res in R-3
REM R1 = 0.0855 for 1738 Fo > 4sig(Fo) and 0.1565 for all 3448 data
REM 202 parameters refined using 0 restraints

```

END

WGHT 0.1178 13.5075

REM Highest difference peak 0.752, deepest hole -0.288, 1-sigma level 0.050

```

Q1 1 0.1725 0.3288 0.2237 11.00000 0.05 0.75
Q2 1 0.1681 0.3019 0.3682 11.00000 0.05 0.65
Q3 1 0.0994 0.2374 0.2346 11.00000 0.05 0.27
Q4 1 0.1220 0.2502 0.3818 11.00000 0.05 0.24
Q5 1 0.2269 0.3572 0.1607 11.00000 0.05 0.23
Q6 1 0.3137 0.3869 -0.2971 11.00000 0.05 0.18
Q7 1 0.3923 0.4024 0.3296 11.00000 0.05 0.17
Q8 1 0.3362 0.4409 -0.0125 11.00000 0.05 0.16
Q9 1 0.2189 0.3198 0.4340 11.00000 0.05 0.13
Q10 1 0.1164 0.1987 0.4911 11.00000 0.05 0.13
Q11 1 0.3284 0.3915 0.1564 11.00000 0.05 0.13
Q12 1 0.3611 0.3600 0.1183 11.00000 0.05 0.13
Q13 1 0.0686 0.1287 0.7083 11.00000 0.05 0.12

```



Q14	1	0.1111	0.2342	0.5278	11.00000	0.05	0.12
Q15	1	0.3305	0.3714	0.2006	11.00000	0.05	0.12
Q16	1	0.3317	0.4562	-0.0906	11.00000	0.05	0.12
Q17	1	0.3713	0.4071	0.1576	11.00000	0.05	0.12
Q18	1	0.1348	0.1650	0.9434	11.00000	0.05	0.12
Q19	1	0.3076	0.3637	-0.4523	11.00000	0.05	0.12
Q20	1	0.2851	0.3544	0.1511	11.00000	0.05	0.12

## 9 ANEXO III – ARQUIVO CIF DO COMPOSTO NDQ

data\_g71

```
_audit_creation_method      SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common      ?
_chemical_melting_point    ?
_chemical_formula_moiety    ?
_chemical_formula_sum
'C28.50 H20 Br Cl N2 O5 S'
_chemical_formula_weight    617.89
```

```
loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_description
_atom_type_scatter_real
_atom_type_scatter_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' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'Br' 'Br' -0.2901 2.4595
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'Cl' 'Cl' 0.1484 0.1585
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0061 0.0033
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'S' 'S' 0.1246 0.1234
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
```

```
_symmetry_cell_setting      ?
_symmetry_space_group_name_H-M ?
```

```
loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, y+1/2, -z+1/2'
'-x, -y, -z'
'x, -y-1/2, z-1/2'
```

```
_cell_length_a              8.0172(8)
_cell_length_b              42.252(4)
_cell_length_c              15.8278(17)
_cell_angle_alpha           90.00
_cell_angle_beta            104.119(3)
_cell_angle_gamma           90.00
_cell_volume                 5199.6(9)
_cell_formula_units_Z       8
_cell_measurement_temperature 120(2)
_cell_measurement_reflns_used ?
_cell_measurement_theta_min ?
_cell_measurement_theta_max ?
```

```
_exptl_crystal_description ?
_exptl_crystal_colour       ?
_exptl_crystal_size_max     0.27
```

```

_exptl_crystal_size_mid      0.16
_exptl_crystal_size_min      0.09
_exptl_crystal_density_meas  ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.579
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000         2504
_exptl_absorpt_coefficient_mu 1.808
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_correction_T_min 0.6410
_exptl_absorpt_correction_T_max 0.8542
_exptl_absorpt_process_details ?

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature    120(2)
_diffn_radiation_wavelength    0.71073
_diffn_radiation_type          MoK $\alpha$ 
_diffn_radiation_source        'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type ?
_diffn_measurement_method      ?
_diffn_detector_area_resol_mean ?
_diffn_standards_number        ?
_diffn_standards_interval_count ?
_diffn_standards_interval_time ?
_diffn_standards_decay_%       ?
_diffn_reflns_number           168196
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.1144
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI   0.0596
_diffn_reflns_limit_h_min      -10
_diffn_reflns_limit_h_max      10
_diffn_reflns_limit_k_min      -56
_diffn_reflns_limit_k_max      56
_diffn_reflns_limit_l_min      -21
_diffn_reflns_limit_l_max      21
_diffn_reflns_theta_min        1.41
_diffn_reflns_theta_max        28.37
_reflns_number_total            12969
_reflns_number_gt               9015
_reflns_threshold_expression    >2 $\sigma$ (I)

_computing_data_collection      ?
_computing_cell_refinement      ?
_computing_data_reduction       ?
_computing_structure_solution   ?
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)'
_computing_molecular_graphics   ?
_computing_publication_material ?

_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
 $F^2 > 2\sigma(F^2)$  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.
;

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd

```

```

_refine_ls_matrix_type      full
_refine_ls_weighting_scheme  calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[s^2*(Fo^2)+(0.0301P)^2+5.7618P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method none
_refine_ls_extinction_coef   ?
_refine_ls_number_reflns     12969
_refine_ls_number_parameters 694
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all      0.0823
_refine_ls_R_factor_gt       0.0435
_refine_ls_wR_factor_ref      0.0917
_refine_ls_wR_factor_gt       0.0801
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.011
_refine_ls_restrained_S_all   1.011
_refine_ls_shift/su_max       0.003
_refine_ls_shift/su_mean      0.000

```

```

loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
Br1A Br 0.58488(4) 0.672242(7) 0.613668(19) 0.02552(8) Uani 1 1 d . . .
Br1 Br 0.40121(4) 0.640837(8) -0.027735(19) 0.03082(8) Uani 1 1 d . . .
S1A S 0.72317(8) 0.586314(16) 0.58394(4) 0.01495(13) Uani 1 1 d . . .
S1 S 0.38805(8) 0.573635(16) 0.13237(4) 0.01689(14) Uani 1 1 d . . .
Cl1 Cl 0.23326(14) 0.76397(3) 0.53420(6) 0.0555(3) Uani 1 1 d . . .
Cl2 Cl -0.11679(15) 0.74892(3) 0.53821(7) 0.0680(3) Uani 1 1 d . . .
O2A O 0.5896(2) 0.56961(4) 0.61075(12) 0.0197(4) Uani 1 1 d . . .
O3A O 0.6812(2) 0.60498(4) 0.50637(11) 0.0189(4) Uani 1 1 d . . .
O4 O 0.3108(2) 0.60191(4) 0.15434(13) 0.0219(4) Uani 1 1 d . . .
O5 O 0.3018(2) 0.55495(5) 0.05944(12) 0.0232(4) Uani 1 1 d . . .
O1 O 0.9958(2) 0.57898(5) 0.31768(12) 0.0239(4) Uani 1 1 d . . .
O1A O 1.3063(2) 0.58626(5) 0.77438(13) 0.0275(5) Uani 1 1 d . . .
O5A O 1.2082(3) 0.67179(5) 0.23780(13) 0.0324(5) Uani 1 1 d . . .
O3 O 0.4173(3) 0.76664(5) 0.25886(15) 0.0344(5) Uani 1 1 d . . .
N1A N 0.8117(3) 0.61057(5) 0.66448(13) 0.0138(4) Uani 1 1 d . . .
O2 O 0.4694(3) 0.76056(6) 0.39853(15) 0.0425(6) Uani 1 1 d . . .
N2 N 0.5768(3) 0.58392(5) 0.11453(14) 0.0160(5) Uani 1 1 d . . .
N2A N 1.1646(3) 0.68517(6) 0.29730(15) 0.0248(5) Uani 1 1 d . . .
O4A O 1.1147(4) 0.71243(6) 0.29351(16) 0.0509(7) Uani 1 1 d . . .
N1 N 0.4719(3) 0.75129(6) 0.32548(17) 0.0277(6) Uani 1 1 d . . .
C2 C 0.7704(3) 0.61133(6) 0.23679(16) 0.0148(5) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.8494(3) 0.55850(6) 0.18145(16) 0.0162(5) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.7801(3) 0.63132(6) 0.30346(17) 0.0175(6) Uani 1 1 d . . .
H10 H 0.8523 0.6247 0.3574 0.021 Uiso 1 1 calc R . .
C1 C 0.8815(3) 0.58257(6) 0.25134(16) 0.0166(5) Uani 1 1 d . . .
C17 C 0.7387(3) 0.62974(6) 0.08101(16) 0.0147(5) Uani 1 1 d . . .
C3A C 0.8512(3) 0.59792(6) 0.75113(16) 0.0152(5) Uani 1 1 d . . .
C23A C 0.8830(3) 0.55930(6) 0.57385(17) 0.0173(5) Uani 1 1 d . . .

```

C3 C 0.6972(3) 0.55896(6) 0.11494(17) 0.0158(5) Uani 1 1 d . . .  
 C11 C 0.6959(3) 0.66180(6) 0.30518(17) 0.0169(5) Uani 1 1 d . . .  
 C5A C 1.1159(3) 0.61708(6) 0.66641(16) 0.0153(5) Uani 1 1 d . . .  
 C6A C 1.2243(3) 0.61758(6) 0.61409(17) 0.0185(6) Uani 1 1 d . . .  
 H6A H 1.3246 0.6049 0.6312 0.022 Uiso 1 1 calc R . .  
 C28A C 0.7213(3) 0.59227(6) 0.79321(17) 0.0178(6) Uani 1 1 d . . .  
 H28A H 0.6048 0.5965 0.7647 0.021 Uiso 1 1 calc R . .  
 C22A C 0.9564(3) 0.56197(7) 0.50312(18) 0.0207(6) Uani 1 1 d . . .  
 H22A H 0.9135 0.5771 0.4587 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C2A C 1.0242(3) 0.59186(6) 0.79327(16) 0.0163(5) Uani 1 1 d . . .  
 C12A C 1.1376(3) 0.66619(6) 0.52245(17) 0.0202(6) Uani 1 1 d . . .  
 H12A H 1.1004 0.6758 0.5689 0.024 Uiso 1 1 calc R . .  
 C18A C 0.7969(3) 0.68202(7) 0.69363(17) 0.0198(6) Uani 1 1 d . . .  
 C13A C 0.9418(3) 0.66306(6) 0.70202(16) 0.0156(5) Uani 1 1 d . . .  
 C9A C 1.2451(3) 0.63776(7) 0.38630(18) 0.0204(6) Uani 1 1 d . . .  
 H9A H 1.2803 0.6282 0.3392 0.024 Uiso 1 1 calc R . .  
 C1A C 1.1616(3) 0.59716(7) 0.74735(17) 0.0190(6) Uani 1 1 d . . .  
 C24 C 0.4461(3) 0.56088(7) 0.30607(17) 0.0195(6) Uani 1 1 d . . .  
 H24 H 0.4549 0.5831 0.3148 0.023 Uiso 1 1 calc R . .  
 C22 C 0.9178(3) 0.63265(7) 0.09935(18) 0.0212(6) Uani 1 1 d . . .  
 H22 H 0.9858 0.6242 0.1522 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C10A C 1.1772(3) 0.66784(6) 0.37883(17) 0.0184(6) Uani 1 1 d . . .  
 C8 C 0.6657(4) 0.53547(6) 0.05247(17) 0.0198(6) Uani 1 1 d . . .  
 H8 H 0.5628 0.5358 0.0074 0.024 Uiso 1 1 calc R . .  
 C9 C 0.6516(3) 0.61506(6) 0.14743(16) 0.0148(5) Uani 1 1 d . . .  
 H9 H 0.5551 0.6293 0.1528 0.018 Uiso 1 1 calc R . .  
 C8A C 1.2606(3) 0.62178(7) 0.46442(18) 0.0196(6) Uani 1 1 d . . .  
 H8A H 1.3097 0.6012 0.4715 0.024 Uiso 1 1 calc R . .  
 C15 C 0.5787(4) 0.71126(6) 0.23961(18) 0.0211(6) Uani 1 1 d . . .  
 H15 H 0.5495 0.7250 0.1906 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C12 C 0.6608(3) 0.67161(7) 0.38403(18) 0.0212(6) Uani 1 1 d . . .  
 H12 H 0.6887 0.6580 0.4333 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C14 C 0.5468(3) 0.71990(7) 0.31785(19) 0.0218(6) Uani 1 1 d . . .  
 C26A C 0.9333(3) 0.57454(7) 0.91996(17) 0.0213(6) Uani 1 1 d . . .  
 H26A H 0.9605 0.5666 0.9779 0.026 Uiso 1 1 calc R . .  
 C26 C 0.4409(3) 0.50832(7) 0.36233(18) 0.0229(6) Uani 1 1 d . . .  
 H26 H 0.4411 0.4946 0.4099 0.028 Uiso 1 1 calc R . .  
 C7A C 1.2048(3) 0.63571(6) 0.53299(17) 0.0173(6) Uani 1 1 d . . .  
 C16 C 0.6540(3) 0.68222(6) 0.23372(18) 0.0205(6) Uani 1 1 d . . .  
 H16 H 0.6778 0.6760 0.1802 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C18 C 0.6445(3) 0.64267(6) 0.00312(17) 0.0192(6) Uani 1 1 d . . .  
 C25A C 1.0633(3) 0.58022(6) 0.87804(17) 0.0193(6) Uani 1 1 d . . .  
 H25A H 1.1795 0.5762 0.9073 0.023 Uiso 1 1 calc R . .  
 C4A C 0.9425(3) 0.63318(6) 0.64822(16) 0.0147(5) Uani 1 1 d . . .  
 H4A H 0.9097 0.6392 0.5852 0.018 Uiso 1 1 calc R . .  
 C24A C 0.9444(3) 0.53715(6) 0.63926(18) 0.0208(6) Uani 1 1 d . . .  
 H24A H 0.8924 0.5351 0.6869 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C25 C 0.4527(3) 0.54065(7) 0.37567(18) 0.0227(6) Uani 1 1 d . . .  
 H25 H 0.4653 0.5490 0.4326 0.027 Uiso 1 1 calc R . .  
 C23 C 0.4267(3) 0.54817(6) 0.22366(17) 0.0164(5) Uani 1 1 d . . .  
 C16A C 0.9496(4) 0.71861(7) 0.79969(19) 0.0272(7) Uani 1 1 d . . .  
 H16A H 0.9519 0.7373 0.8332 0.033 Uiso 1 1 calc R . .  
 C27A C 0.7635(4) 0.58042(7) 0.87710(18) 0.0210(6) Uani 1 1 d . . .  
 H27A H 0.6749 0.5762 0.9059 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C14A C 1.0915(3) 0.67320(7) 0.76076(17) 0.0209(6) Uani 1 1 d . . .  
 H14A H 1.1933 0.6610 0.7676 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 C21 C 0.9978(4) 0.64753(7) 0.0424(2) 0.0285(7) Uani 1 1 d . . .  
 H21 H 1.1197 0.6492 0.0560 0.034 Uiso 1 1 calc R . .  
 C13 C 0.5867(3) 0.70057(7) 0.39070(18) 0.0225(6) Uani 1 1 d . . .  
 H13 H 0.5634 0.7072 0.4441 0.027 Uiso 1 1 calc R . .  
 C5 C 0.9687(3) 0.53437(6) 0.18305(18) 0.0209(6) Uani 1 1 d . . .  
 H5 H 1.0727 0.5340 0.2274 0.025 Uiso 1 1 calc R . .  
 28 C 0.4208(3) 0.51554(7) 0.21043(18) 0.0204(6) Uani 1 1 d . . .  
 H28 H 0.4114 0.5070 0.1539 0.025 Uiso 1 1 calc R . .

C7 C 0.7849(4) 0.51144(7) 0.05579(19) 0.0249(6) Uani 1 1 d . . .  
 H7 H 0.7624 0.4951 0.0132 0.030 Uiso 1 1 calc R . .  
 C27 C 0.4288(4) 0.49583(7) 0.28075(19) 0.0239(6) Uani 1 1 d . . .  
 H27 H 0.4259 0.4735 0.2728 0.029 Uiso 1 1 calc R . .  
 C11A C 1.1240(3) 0.68276(7) 0.44561(18) 0.0221(6) Uani 1 1 d . . .  
 H11A H 1.0796 0.7037 0.4389 0.026 Uiso 1 1 calc R . .  
 C6 C 0.9363(4) 0.51100(7) 0.12045(19) 0.0241(6) Uani 1 1 d . . .  
 H6 H 1.0179 0.4946 0.1217 0.029 Uiso 1 1 calc R . .  
 C17A C 0.7998(4) 0.70952(7) 0.74137(18) 0.0252(6) Uani 1 1 d . . .  
 H17A H 0.6990 0.7221 0.7340 0.030 Uiso 1 1 calc R . .  
 C21A C 1.0913(4) 0.54259(7) 0.4980(2) 0.0270(7) Uani 1 1 d . . .  
 H21A H 1.1411 0.5440 0.4495 0.032 Uiso 1 1 calc R . .  
 C19 C 0.7237(4) 0.65800(7) -0.05455(19) 0.0273(7) Uani 1 1 d . . .  
 H19 H 0.6568 0.6669 -0.1070 0.033 Uiso 1 1 calc R . .  
 C15A C 1.0960(4) 0.70050(7) 0.80929(18) 0.0250(7) Uani 1 1 d . . .  
 H15A H 1.1997 0.7068 0.8491 0.030 Uiso 1 1 calc R . .  
 C19A C 1.0820(4) 0.51828(7) 0.6339(2) 0.0293(7) Uani 1 1 d . . .  
 H19A H 1.1268 0.5034 0.6786 0.035 Uiso 1 1 calc R . .  
 C20 C 0.9001(4) 0.66002(7) -0.0346(2) 0.0299(7) Uani 1 1 d . . .  
 H20 H 0.9554 0.6701 -0.0740 0.036 Uiso 1 1 calc R . .  
 C20A C 1.1544(4) 0.52101(8) 0.5635(2) 0.0311(7) Uani 1 1 d . . .  
 H20A H 1.2487 0.5079 0.5602 0.037 Uiso 1 1 calc R . .  
 C1B C 0.0817(5) 0.76317(10) 0.5977(2) 0.0541(11) Uani 1 1 d . . .  
 H1BA H 0.1247 0.7495 0.6492 0.065 Uiso 1 1 calc R . .  
 H1BB H 0.0669 0.7848 0.6188 0.065 Uiso 1 1 calc R . .

loop\_

\_atom\_site\_aniso\_label  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_11  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_22  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_33  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_23  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_13  
 \_atom\_site\_aniso\_U\_12  
 Br1A 0.01903(14) 0.02803(16) 0.02574(15) -0.00298(13) -0.00178(11) 0.00668(12)  
 Br1 0.01913(14) 0.0458(2) 0.02417(15) 0.01348(14) -0.00128(11) 0.00079(13)  
 S1A 0.0118(3) 0.0176(3) 0.0139(3) 0.0014(3) 0.0002(2) 0.0006(2)  
 S1 0.0124(3) 0.0180(3) 0.0184(3) 0.0044(3) 0.0001(2) -0.0007(3)  
 Cl1 0.0646(6) 0.0659(7) 0.0342(5) -0.0046(5) 0.0088(4) -0.0155(5)  
 Cl2 0.0669(7) 0.0905(9) 0.0452(6) -0.0071(6) 0.0112(5) -0.0281(6)  
 O2A 0.0137(9) 0.0211(10) 0.0234(10) -0.0001(8) 0.0030(8) -0.0034(8)  
 O3A 0.0188(9) 0.0209(10) 0.0144(9) 0.0024(8) -0.0008(7) 0.0021(8)  
 O4 0.0165(9) 0.0178(10) 0.0314(11) 0.0059(8) 0.0061(8) 0.0038(8)  
 O5 0.0190(10) 0.0269(11) 0.0189(10) 0.0038(8) -0.0049(8) -0.0064(8)  
 O1 0.0237(10) 0.0258(11) 0.0186(10) 0.0000(8) -0.0020(8) 0.0051(9)  
 O1A 0.0139(10) 0.0403(13) 0.0272(11) 0.0118(10) 0.0030(8) 0.0050(9)  
 O5A 0.0468(14) 0.0331(12) 0.0188(11) -0.0004(9) 0.0111(10) -0.0024(11)  
 O3 0.0381(13) 0.0269(12) 0.0424(14) 0.0117(10) 0.0176(11) 0.0120(10)  
 N1A 0.0121(10) 0.0169(11) 0.0121(10) 0.0020(9) 0.0025(8) -0.0014(9)  
 O2 0.0504(15) 0.0395(14) 0.0349(14) -0.0125(11) 0.0050(11) 0.0193(12)  
 N2 0.0148(11) 0.0151(11) 0.0174(11) 0.0006(9) 0.0024(9) -0.0008(9)  
 N2A 0.0266(13) 0.0257(14) 0.0216(13) 0.0033(11) 0.0047(10) -0.0018(11)  
 O4A 0.086(2) 0.0336(14) 0.0407(15) 0.0187(11) 0.0310(14) 0.0245(14)  
 N1 0.0204(13) 0.0268(14) 0.0362(15) -0.0044(12) 0.0071(11) 0.0016(11)  
 C2 0.0134(12) 0.0145(13) 0.0171(13) 0.0032(10) 0.0052(10) -0.0014(10)  
 C4 0.0184(13) 0.0160(13) 0.0153(13) 0.0022(10) 0.0062(10) -0.0014(11)  
 C10 0.0172(13) 0.0187(14) 0.0160(13) 0.0031(11) 0.0032(10) -0.0017(11)  
 C1 0.0155(13) 0.0201(14) 0.0149(13) 0.0033(11) 0.0048(10) -0.0020(11)  
 C17 0.0175(13) 0.0142(13) 0.0138(12) -0.0006(10) 0.0064(10) -0.0010(10)  
 C3A 0.0179(13) 0.0135(13) 0.0131(12) 0.0003(10) 0.0019(10) -0.0014(10)  
 C23A 0.0150(13) 0.0172(14) 0.0174(13) -0.0004(11) -0.0003(10) 0.0005(10)  
 C3 0.0168(13) 0.0150(13) 0.0172(13) 0.0026(10) 0.0069(10) -0.0022(10)  
 C11 0.0154(13) 0.0173(14) 0.0168(13) -0.0012(11) 0.0018(10) -0.0025(11)  
 C5A 0.0111(12) 0.0174(14) 0.0158(13) 0.0024(10) 0.0005(10) -0.0013(10)

C6A 0.0127(12) 0.0228(15) 0.0189(14) 0.0025(11) 0.0017(10) -0.0008(11)  
 C28A 0.0150(13) 0.0208(15) 0.0174(13) 0.0014(11) 0.0036(10) 0.0000(11)  
 C22A 0.0214(14) 0.0211(15) 0.0202(14) 0.0003(11) 0.0061(11) -0.0004(12)  
 C2A 0.0139(12) 0.0187(14) 0.0153(13) 0.0006(10) 0.0016(10) -0.0027(10)  
 C12A 0.0217(14) 0.0218(15) 0.0188(14) -0.0021(11) 0.0083(11) -0.0018(11)  
 C18A 0.0194(14) 0.0216(15) 0.0177(14) 0.0022(11) 0.0032(11) -0.0023(11)  
 C13A 0.0158(13) 0.0181(14) 0.0131(13) 0.0019(10) 0.0043(10) -0.0028(10)  
 C9A 0.0200(14) 0.0231(15) 0.0203(14) -0.0018(12) 0.0093(11) -0.0011(12)  
 C1A 0.0151(13) 0.0220(15) 0.0176(14) 0.0002(11) -0.0005(11) -0.0005(11)  
 C24 0.0156(13) 0.0190(14) 0.0228(14) 0.0000(11) 0.0024(11) -0.0011(11)  
 C22 0.0197(14) 0.0230(15) 0.0210(14) 0.0021(12) 0.0049(11) -0.0008(11)  
 C10A 0.0173(13) 0.0223(15) 0.0161(13) 0.0030(11) 0.0050(10) -0.0023(11)  
 C8 0.0215(14) 0.0230(15) 0.0155(13) -0.0015(11) 0.0055(11) -0.0043(12)  
 C9 0.0144(12) 0.0139(13) 0.0157(13) -0.0008(10) 0.0026(10) -0.0024(10)  
 C8A 0.0169(13) 0.0182(14) 0.0241(14) 0.0007(11) 0.0057(11) 0.0011(11)  
 C15 0.0239(14) 0.0177(14) 0.0220(14) 0.0030(11) 0.0062(12) -0.0007(11)  
 C12 0.0231(14) 0.0210(15) 0.0187(14) -0.0005(12) 0.0036(11) 0.0003(12)  
 C14 0.0167(13) 0.0187(15) 0.0296(16) -0.0048(12) 0.0045(12) 0.0015(11)  
 C26A 0.0250(15) 0.0244(15) 0.0131(13) 0.0035(11) 0.0021(11) -0.0006(12)  
 C26 0.0192(14) 0.0300(17) 0.0187(14) 0.0078(12) 0.0030(11) -0.0021(12)  
 C7A 0.0122(12) 0.0228(15) 0.0173(13) 0.0037(11) 0.0042(10) -0.0039(11)  
 C16 0.0240(14) 0.0186(14) 0.0194(14) -0.0001(11) 0.0060(11) -0.0031(11)  
 C18 0.0194(13) 0.0193(14) 0.0190(13) 0.0012(11) 0.0047(11) 0.0011(11)  
 C25A 0.0159(13) 0.0239(15) 0.0166(13) 0.0042(11) 0.0010(11) -0.0014(11)  
 C4A 0.0147(12) 0.0172(14) 0.0125(12) 0.0011(10) 0.0035(10) -0.0036(10)  
 C24A 0.0216(14) 0.0208(15) 0.0184(14) 0.0030(11) 0.0019(11) 0.0016(12)  
 C25 0.0190(14) 0.0314(17) 0.0169(14) -0.0005(12) 0.0027(11) -0.0005(12)  
 C23 0.0103(12) 0.0202(14) 0.0185(13) 0.0042(11) 0.0031(10) 0.0006(10)  
 C16A 0.0406(18) 0.0212(16) 0.0226(15) -0.0039(12) 0.0133(13) -0.0078(13)  
 C27A 0.0220(14) 0.0232(15) 0.0199(14) -0.0002(12) 0.0090(11) -0.0028(12)  
 C14A 0.0186(13) 0.0266(15) 0.0168(14) 0.0029(12) 0.0030(11) -0.0046(12)  
 C21 0.0231(15) 0.0315(18) 0.0347(17) 0.0065(14) 0.0146(13) -0.0017(13)  
 C13 0.0209(14) 0.0259(16) 0.0208(14) -0.0044(12) 0.0053(11) 0.0005(12)  
 C5 0.0171(13) 0.0212(15) 0.0247(15) 0.0018(12) 0.0058(11) 0.0017(11)  
 28 0.0184(14) 0.0233(15) 0.0195(14) 0.0002(11) 0.0047(11) -0.0023(11)  
 C7 0.0287(16) 0.0216(15) 0.0270(16) -0.0067(12) 0.0118(13) -0.0037(12)  
 C27 0.0255(15) 0.0169(15) 0.0285(16) 0.0060(12) 0.0053(12) 0.0003(12)  
 C11A 0.0227(14) 0.0193(15) 0.0254(15) 0.0011(12) 0.0080(12) -0.0002(12)  
 C6 0.0253(15) 0.0192(15) 0.0301(16) -0.0020(12) 0.0113(13) 0.0042(12)  
 C17A 0.0327(16) 0.0206(15) 0.0227(15) -0.0017(12) 0.0079(13) 0.0012(13)  
 C21A 0.0242(15) 0.0297(17) 0.0302(16) -0.0010(13) 0.0126(13) 0.0018(13)  
 C19 0.0321(17) 0.0318(17) 0.0191(15) 0.0096(13) 0.0083(13) 0.0027(14)  
 C15A 0.0279(16) 0.0304(17) 0.0172(14) -0.0021(12) 0.0062(12) -0.0134(13)  
 C19A 0.0293(16) 0.0285(17) 0.0270(16) 0.0034(13) 0.0011(13) 0.0120(13)  
 C20 0.0310(17) 0.0314(18) 0.0326(17) 0.0118(14) 0.0181(14) 0.0016(14)  
 C20A 0.0200(15) 0.0328(18) 0.0405(19) -0.0010(15) 0.0074(13) 0.0108(13)  
 C1B 0.069(3) 0.065(3) 0.0261(19) -0.0127(18) 0.0079(18) -0.015(2)

\_geom\_special\_details

;

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

;

loop\_

\_geom\_bond\_atom\_site\_label\_1  
 \_geom\_bond\_atom\_site\_label\_2  
 \_geom\_bond\_distance  
 \_geom\_bond\_site\_symmetry\_2  
 \_geom\_bond\_publ\_flag

Br1A C18A 1.900(3) . ?  
 Br1 C18 1.894(3) . ?  
 S1A O3A 1.4287(19) . ?  
 S1A O2A 1.4308(19) . ?  
 S1A N1A 1.654(2) . ?  
 S1A C23A 1.752(3) . ?  
 S1 O4 1.4272(19) . ?  
 S1 O5 1.4298(19) . ?  
 S1 N2 1.663(2) . ?  
 S1 C23 1.767(3) . ?  
 C11 C1B 1.757(4) . ?  
 C12 C1B 1.747(4) . ?  
 O1 C1 1.223(3) . ?  
 O1A C1A 1.224(3) . ?  
 O5A N2A 1.220(3) . ?  
 O3 N1 1.224(3) . ?  
 N1A C3A 1.433(3) . ?  
 N1A C4A 1.487(3) . ?  
 O2 N1 1.226(3) . ?  
 N2 C3 1.429(3) . ?  
 N2 C9 1.487(3) . ?  
 N2A O4A 1.216(3) . ?  
 N2A C10A 1.466(3) . ?  
 N1 C14 1.473(4) . ?  
 C2 C10 1.339(4) . ?  
 C2 C1 1.491(4) . ?  
 C2 C9 1.508(3) . ?  
 C4 C5 1.394(4) . ?  
 C4 C3 1.403(4) . ?  
 C4 C1 1.478(4) . ?  
 C10 C11 1.457(4) . ?  
 C10 H10 0.9500 . ?  
 C17 C18 1.391(4) . ?  
 C17 C22 1.399(4) . ?  
 C17 C9 1.528(3) . ?  
 C3A C28A 1.387(4) . ?  
 C3A C2A 1.408(3) . ?  
 C23A C22A 1.390(4) . ?  
 C23A C24A 1.393(4) . ?  
 C3 C8 1.380(4) . ?  
 C11 C16 1.397(4) . ?  
 C11 C12 1.407(4) . ?  
 C5A C6A 1.339(4) . ?  
 C5A C1A 1.502(4) . ?  
 C5A C4A 1.511(3) . ?  
 C6A C7A 1.470(4) . ?  
 C6A H6A 0.9500 . ?  
 C28A C27A 1.382(4) . ?  
 C28A H28A 0.9500 . ?  
 C22A C21A 1.375(4) . ?  
 C22A H22A 0.9500 . ?  
 C2A C25A 1.391(4) . ?  
 C2A C1A 1.478(4) . ?  
 C12A C11A 1.384(4) . ?  
 C12A C7A 1.390(4) . ?  
 C12A H12A 0.9500 . ?  
 C18A C17A 1.383(4) . ?  
 C18A C13A 1.391(4) . ?  
 C13A C14A 1.394(4) . ?  
 C13A C4A 1.524(4) . ?  
 C9A C10A 1.376(4) . ?  
 C9A C8A 1.388(4) . ?  
 C9A H9A 0.9500 . ?  
 C24 C23 1.384(4) . ?



C24 C25 1.385(4) . ?  
 C24 H24 0.9500 . ?  
 C22 C21 1.379(4) . ?  
 C22 H22 0.9500 . ?  
 C10A C11A 1.384(4) . ?  
 C8 C7 1.386(4) . ?  
 C8 H8 0.9500 . ?  
 C9 H9 1.0000 . ?  
 C8A C7A 1.401(4) . ?  
 C8A H8A 0.9500 . ?  
 C15 C14 1.373(4) . ?  
 C15 C16 1.381(4) . ?  
 C15 H15 0.9500 . ?  
 C12 C13 1.375(4) . ?  
 C12 H12 0.9500 . ?  
 C14 C13 1.385(4) . ?  
 C26A C25A 1.386(4) . ?  
 C26A C27A 1.387(4) . ?  
 C26A H26A 0.9500 . ?  
 C26 C27 1.376(4) . ?  
 C26 C25 1.382(4) . ?  
 C26 H26 0.9500 . ?  
 C16 H16 0.9500 . ?  
 C18 C19 1.392(4) . ?  
 C25A H25A 0.9500 . ?  
 C4A H4A 1.0000 . ?  
 C24A C19A 1.380(4) . ?  
 C24A H24A 0.9500 . ?  
 C25 H25 0.9500 . ?  
 C23 28 1.393(4) . ?  
 C16A C15A 1.378(4) . ?  
 C16A C17A 1.379(4) . ?  
 C16A H16A 0.9500 . ?  
 C27A H27A 0.9500 . ?  
 C14A C15A 1.382(4) . ?  
 C14A H14A 0.9500 . ?  
 C21 C20 1.383(4) . ?  
 C21 H21 0.9500 . ?  
 C13 H13 0.9500 . ?  
 C5 C6 1.378(4) . ?  
 C5 H5 0.9500 . ?  
 28 C27 1.379(4) . ?  
 28 H28 0.9500 . ?  
 C7 C6 1.384(4) . ?  
 C7 H7 0.9500 . ?  
 C27 H27 0.9500 . ?  
 C11A H11A 0.9500 . ?  
 C6 H6 0.9500 . ?  
 C17A H17A 0.9500 . ?  
 C21A C20A 1.381(4) . ?  
 C21A H21A 0.9500 . ?  
 C19 C20 1.374(4) . ?  
 C19 H19 0.9500 . ?  
 C15A H15A 0.9500 . ?  
 C19A C20A 1.380(4) . ?  
 C19A H19A 0.9500 . ?  
 C20 H20 0.9500 . ?  
 C20A H20A 0.9500 . ?  
 C1B H1BA 0.9900 . ?  
 C1B H1BB 0.9900 . ?

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  
 O3A S1A O2A 119.39(11) . . ?  
 O3A S1A N1A 106.68(11) . . ?  
 O2A S1A N1A 106.76(11) . . ?  
 O3A S1A C23A 107.78(12) . . ?  
 O2A S1A C23A 108.84(12) . . ?  
 N1A S1A C23A 106.73(12) . . ?  
 O4 S1 O5 120.38(12) . . ?  
 O4 S1 N2 106.82(11) . . ?  
 O5 S1 N2 106.74(11) . . ?  
 O4 S1 C23 108.09(12) . . ?  
 O5 S1 C23 106.12(12) . . ?  
 N2 S1 C23 108.21(11) . . ?  
 C3A N1A C4A 113.86(19) . . ?  
 C3A N1A S1A 117.35(17) . . ?  
 C4A N1A S1A 116.92(16) . . ?  
 C3 N2 C9 115.9(2) . . ?  
 C3 N2 S1 116.64(17) . . ?  
 C9 N2 S1 118.55(17) . . ?  
 O4A N2A O5A 123.6(3) . . ?  
 O4A N2A C10A 117.9(2) . . ?  
 O5A N2A C10A 118.5(2) . . ?  
 O3 N1 O2 123.9(3) . . ?  
 O3 N1 C14 118.3(2) . . ?  
 O2 N1 C14 117.8(3) . . ?  
 C10 C2 C1 118.3(2) . . ?  
 C10 C2 C9 125.1(2) . . ?  
 C1 C2 C9 116.5(2) . . ?  
 C5 C4 C3 119.4(2) . . ?  
 C5 C4 C1 119.7(2) . . ?  
 C3 C4 C1 120.8(2) . . ?  
 C2 C10 C11 129.3(2) . . ?  
 C2 C10 H10 115.3 . . ?  
 C11 C10 H10 115.3 . . ?  
 O1 C1 C4 121.0(2) . . ?  
 O1 C1 C2 121.9(2) . . ?  
 C4 C1 C2 117.2(2) . . ?  
 C18 C17 C22 117.2(2) . . ?  
 C18 C17 C9 121.9(2) . . ?  
 C22 C17 C9 120.7(2) . . ?  
 C28A C3A C2A 120.6(2) . . ?  
 C28A C3A N1A 120.5(2) . . ?  
 C2A C3A N1A 118.9(2) . . ?  
 C22A C23A C24A 120.7(3) . . ?  
 C22A C23A S1A 118.9(2) . . ?  
 C24A C23A S1A 120.2(2) . . ?  
 C8 C3 C4 120.1(2) . . ?  
 C8 C3 N2 121.5(2) . . ?  
 C4 C3 N2 118.5(2) . . ?  
 C16 C11 C12 118.4(2) . . ?  
 C16 C11 C10 123.5(2) . . ?  
 C12 C11 C10 118.1(2) . . ?  
 C6A C5A C1A 118.5(2) . . ?  
 C6A C5A C4A 125.5(2) . . ?  
 C1A C5A C4A 115.9(2) . . ?  
 C5A C6A C7A 127.0(2) . . ?  
 C5A C6A H6A 116.5 . . ?  
 C7A C6A H6A 116.5 . . ?  
 C27A C28A C3A 119.2(2) . . ?  
 C27A C28A H28A 120.4 . . ?

C3A C28A H28A 120.4 . . ?  
 C21A C22A C23A 119.5(3) . . ?  
 C21A C22A H22A 120.2 . . ?  
 C23A C22A H22A 120.2 . . ?  
 C25A C2A C3A 119.0(2) . . ?  
 C25A C2A C1A 120.6(2) . . ?  
 C3A C2A C1A 120.4(2) . . ?  
 C11A C12A C7A 121.3(3) . . ?  
 C11A C12A H12A 119.4 . . ?  
 C7A C12A H12A 119.4 . . ?  
 C17A C18A C13A 122.0(3) . . ?  
 C17A C18A Br1A 116.1(2) . . ?  
 C13A C18A Br1A 121.9(2) . . ?  
 C18A C13A C14A 116.7(2) . . ?  
 C18A C13A C4A 122.7(2) . . ?  
 C14A C13A C4A 120.5(2) . . ?  
 C10A C9A C8A 118.3(3) . . ?  
 C10A C9A H9A 120.9 . . ?  
 C8A C9A H9A 120.9 . . ?  
 O1A C1A C2A 121.9(2) . . ?  
 O1A C1A C5A 121.5(2) . . ?  
 C2A C1A C5A 116.7(2) . . ?  
 C23 C24 C25 118.9(3) . . ?  
 C23 C24 H24 120.5 . . ?  
 C25 C24 H24 120.5 . . ?  
 C21 C22 C17 121.5(3) . . ?  
 C21 C22 H22 119.3 . . ?  
 C17 C22 H22 119.3 . . ?  
 C9A C10A C11A 122.9(3) . . ?  
 C9A C10A N2A 118.5(2) . . ?  
 C11A C10A N2A 118.5(2) . . ?  
 C3 C8 C7 119.7(3) . . ?  
 C3 C8 H8 120.1 . . ?  
 C7 C8 H8 120.1 . . ?  
 N2 C9 C2 110.2(2) . . ?  
 N2 C9 C17 109.4(2) . . ?  
 C2 C9 C17 113.4(2) . . ?  
 N2 C9 H9 107.9 . . ?  
 C2 C9 H9 107.9 . . ?  
 C17 C9 H9 107.9 . . ?  
 C9A C8A C7A 120.6(3) . . ?  
 C9A C8A H8A 119.7 . . ?  
 C7A C8A H8A 119.7 . . ?  
 C14 C15 C16 118.5(3) . . ?  
 C14 C15 H15 120.7 . . ?  
 C16 C15 H15 120.7 . . ?  
 C13 C12 C11 120.9(3) . . ?  
 C13 C12 H12 119.5 . . ?  
 C11 C12 H12 119.5 . . ?  
 C15 C14 C13 122.5(3) . . ?  
 C15 C14 N1 118.8(3) . . ?  
 C13 C14 N1 118.6(3) . . ?  
 C25A C26A C27A 119.8(2) . . ?  
 C25A C26A H26A 120.1 . . ?  
 C27A C26A H26A 120.1 . . ?  
 C27 C26 C25 120.6(3) . . ?  
 C27 C26 H26 119.7 . . ?  
 C25 C26 H26 119.7 . . ?  
 C12A C7A C8A 118.9(2) . . ?  
 C12A C7A C6A 122.9(2) . . ?  
 C8A C7A C6A 118.1(2) . . ?  
 C15 C16 C11 121.1(3) . . ?  
 C15 C16 H16 119.4 . . ?  
 C11 C16 H16 119.4 . . ?

C17 C18 C19 121.9(3) . . ?  
 C17 C18 Br1 121.0(2) . . ?  
 C19 C18 Br1 117.1(2) . . ?  
 C26A C25A C2A 120.3(2) . . ?  
 C26A C25A H25A 119.9 . . ?  
 C2A C25A H25A 119.9 . . ?  
 N1A C4A C5A 109.4(2) . . ?  
 N1A C4A C13A 109.7(2) . . ?  
 C5A C4A C13A 113.3(2) . . ?  
 N1A C4A H4A 108.1 . . ?  
 C5A C4A H4A 108.1 . . ?  
 C13A C4A H4A 108.1 . . ?  
 C19A C24A C23A 119.0(3) . . ?  
 C19A C24A H24A 120.5 . . ?  
 C23A C24A H24A 120.5 . . ?  
 C26 C25 C24 120.0(3) . . ?  
 C26 C25 H25 120.0 . . ?  
 C24 C25 H25 120.0 . . ?  
 C24 C23 28 121.2(2) . . ?  
 C24 C23 S1 119.4(2) . . ?  
 28 C23 S1 119.1(2) . . ?  
 C15A C16A C17A 119.9(3) . . ?  
 C15A C16A H16A 120.1 . . ?  
 C17A C16A H16A 120.1 . . ?  
 C28A C27A C26A 121.1(3) . . ?  
 C28A C27A H27A 119.5 . . ?  
 C26A C27A H27A 119.5 . . ?  
 C15A C14A C13A 121.9(3) . . ?  
 C15A C14A H14A 119.0 . . ?  
 C13A C14A H14A 119.0 . . ?  
 C22 C21 C20 119.7(3) . . ?  
 C22 C21 H21 120.1 . . ?  
 C20 C21 H21 120.1 . . ?  
 C12 C13 C14 118.5(3) . . ?  
 C12 C13 H13 120.8 . . ?  
 C14 C13 H13 120.8 . . ?  
 C6 C5 C4 120.2(3) . . ?  
 C6 C5 H5 119.9 . . ?  
 C4 C5 H5 119.9 . . ?  
 C27 28 C23 118.9(3) . . ?  
 C27 28 H28 120.6 . . ?  
 C23 28 H28 120.6 . . ?  
 C6 C7 C8 120.7(3) . . ?  
 C6 C7 H7 119.7 . . ?  
 C8 C7 H7 119.7 . . ?  
 C26 C27 28 120.3(3) . . ?  
 C26 C27 H27 119.9 . . ?  
 28 C27 H27 119.9 . . ?  
 C10A C11A C12A 117.9(3) . . ?  
 C10A C11A H11A 121.1 . . ?  
 C12A C11A H11A 121.1 . . ?  
 C5 C6 C7 120.0(3) . . ?  
 C5 C6 H6 120.0 . . ?  
 C7 C6 H6 120.0 . . ?  
 C16A C17A C18A 119.7(3) . . ?  
 C16A C17A H17A 120.1 . . ?  
 C18A C17A H17A 120.1 . . ?  
 C22A C21A C20A 119.9(3) . . ?  
 C22A C21A H21A 120.1 . . ?  
 C20A C21A H21A 120.1 . . ?  
 C20 C19 C18 119.1(3) . . ?  
 C20 C19 H19 120.5 . . ?  
 C18 C19 H19 120.5 . . ?  
 C16A C15A C14A 119.7(3) . . ?

C16A C15A H15A 120.1 . . ?  
 C14A C15A H15A 120.1 . . ?  
 C20A C19A C24A 120.1(3) . . ?  
 C20A C19A H19A 120.0 . . ?  
 C24A C19A H19A 120.0 . . ?  
 C19 C20 C21 120.6(3) . . ?  
 C19 C20 H20 119.7 . . ?  
 C21 C20 H20 119.7 . . ?  
 C19A C20A C21A 120.8(3) . . ?  
 C19A C20A H20A 119.6 . . ?  
 C21A C20A H20A 119.6 . . ?  
 Cl2 C1B Cl1 111.36(19) . . ?  
 Cl2 C1B H1BA 109.4 . . ?  
 Cl1 C1B H1BA 109.4 . . ?  
 Cl2 C1B H1BB 109.4 . . ?  
 Cl1 C1B H1BB 109.4 . . ?  
 H1BA C1B H1BB 108.0 . . ?  
  
 \_diffn\_measured\_fraction\_theta\_max 0.996  
 \_diffn\_reflns\_theta\_full 28.37  
 \_diffn\_measured\_fraction\_theta\_full 0.996  
 \_refine\_diff\_density\_max 0.734  
 \_refine\_diff\_density\_min -0.842  
 \_refine\_diff\_density\_rms 0.085

## 10 ANEXO IV – ARTIGO SUBMETIDO

### A highly effective chalcone against OVCAR-8 cancer cells lines: an old dog in Drug Discovery

Jaqueline E. Queiroz,<sup>a</sup> Bruno V. Luz,<sup>b</sup> Claudia do Ó Pessoa,<sup>c</sup> Sarah S. Maranhão,<sup>c</sup> P. S. Carvalho-Jr,<sup>d</sup> Renata Layse G. de Paula,<sup>b</sup> Hamilton B. Napolitano,<sup>b</sup> Gilberto L. B. Aquino<sup>a,e\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

<sup>b</sup>Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

<sup>c</sup>Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>d</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

<sup>e</sup>Departamento de Química, Universidade de Coimbra, Rua Larga, Coimbra, Portugal

Chalcones are a key structural motif in a variety of medicinal chemistry applications with a broad spectrum of biological activities. In this study, ten chalcones were synthesized and their cytotoxic activity in different human carcinoma cells were determined by tumor inhibition and subsequent  $IC_{50}$  studies. The present work analyzed the structural mapping of the tri-methoxy chalcone (*E*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (DMP), in which only the weak intermolecular interactions as C-H $\cdots$ O predominate in the packaging and stabilization of the crystal. Also, DFT and MEP indicate regions of intermolecular interactions throughout electronegativity, and frontiers molecular orbitals (HOMO and LUMO) explain chemical stability of DMP. The DMP compound which showed cytotoxicity in all tested strains was chosen for subsequent analyzes of cytotoxic studies in ovarian tumor cell (OVCAR-8) proliferation and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) cytotoxicity. Subsequently, the cell death pattern was assessed using OVCAR-8 cells.

**Keywords:** *chalcones; X-ray diffraction; DFT; cytotoxic activity;  $IC_{50}$ .*

# 11 ANEXO V – ARTIGO PUBLICADO

João Victor B. Soares<sup>1</sup>, Clodoaldo Valverde<sup>1,2</sup>, André D. da Silva<sup>1</sup>, Bruno V. Luz<sup>1</sup>, Daniel Junior A. dos Santos<sup>1</sup>, Elisa G. B. Carvalho<sup>1</sup>, Yara Cecília M. Oliveira<sup>1</sup>, Hamilton B. Napolitano<sup>1</sup>, Basílio Baseia<sup>3,4</sup>, Francisco A. P. Osório<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Modelagem Molecular Aplicada e Simulação (LaMMAS), Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, 75001-970, Anápolis, GO, Brazil.

<sup>2</sup>Universidade Paulista – (UNIP), 74845-090, Goiânia, GO, Brazil.

<sup>3</sup>Departamento de Física, Universidade Federal da Paraíba, 58.051-970, João Pessoa, PB, Brazil.

<sup>4</sup>Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, 74.690-900, Goiânia, GO, Brazil.

<sup>5</sup>Escola de Ciências Exatas e da Computação, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 74605-220, Goiânia, GO, Brazil.



\*Correspondence author: valverde@ueg.br

Received: 09/09/19. Approved: 20/11/19

## Theoretical study of solvent effects on the hyperpolarizabilities of two chalcone derivatives

### Abstract

The use of organic as nonlinear optical materials has been intensively explored in the recent years due to the ease of manipulation of the molecular structure and the synthetic flexibility regarding the change of substituent groups. In the present work, the linear and nonlinear properties of two chalcones derivatives (E)-1-(4-methylphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one (4MP3P) and (E)-1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one (4NP3P), that differ by the substituent position at the phenyl ring, were studied in the presence of protic and aprotic solvents simulated by the Polarizable Continuum Model (PCM) at DFT/B3LYP/6-311+G(d) level. The static and dynamic (1064 nm) molecular parameters as the dipole moment, linear polarizability, first and second hyperpolarizabilities were studied as function of the solvent dielectric constant value. The geometrical behavior as the chemical bond angles, torsion angles, and partial charges distribution of the compounds were studied, including calculations of gap energies in various solvents. The obtained results revealed that the substituent change of CH<sub>3</sub> (4MP3P) to NO<sub>2</sub> (4NP3P) benefits the nonlinear optical properties of the compounds in the presence of the solvent media, the absolute values of the parallel first hyperpolarizability were the ones that present the greater variation.

**Keywords:** first and second hyperpolarizabilities; solvent; DMSO; acetone.

## Estudio teórico de los efectos de solvente sobre la hiperpolarizabilidad de dos derivados de la chalcona

### Resumen

El uso de materiales orgánicos como materiales ópticos no lineales se ha explorado intensamente en los últimos años, debido a la facilidad de manipulación de estas estructuras moleculares y la flexibilidad de síntesis en relación con el cambio de grupos sustituyentes. En el presente trabajo, las propiedades lineales y no lineales de dos derivados de chalcona (E)-1-(4-metilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4MP3P) y (E)-1-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4NP3P), los cuales difieren en la posición del sustituyente en el anillo de fenilo, se estudiaron en presencia de disolventes próticos y apróticos simulados por el Modelo Continuo Polarizable a nivel DFT/B3LYP/6-311+G(d). Además, se estudiaron parámetros moleculares estáticos y dinámicos (1064 nm) como el momento dipolar, la polarización lineal y la primera y la segunda hiperpolarización en función del valor constante dieléctrico del disolvente. El comportamiento geométrico se estudió como ángulos de enlace químico, ángulos de torsión y distribución de carga parcial de compuestos, incluidos los cálculos de energía de huecos en varios solventes. Los resultados mostraron que el cambio del sustituyente CH<sub>3</sub> (4MP3P) a NO<sub>2</sub> (4NP3P) beneficia las propiedades ópticas no lineales de los compuestos en presencia del medio solvente, los valores absolutos de la primera hiperpolarizabilidad paralela fueron los que presentaron la mayor variación.

**Palabras clave:** primera y segunda hiperpolarizabilidad; solvente; DMSO; acetona.

## Estudo teórico dos efeitos do solvente nas hiperpolarizabilidades de dois derivados da chalcona

### Resumo

O uso de materiais orgânicos como materiais ópticos não lineares tem sido intensamente explorado nos últimos anos, devido à facilidade de manipulação dessas estruturas moleculares e à flexibilidade de síntese em relação à mudança de grupos substituintes. No presente trabalho, as propriedades lineares e não lineares de dois derivados de chalconas (E)-1-(4-metilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4MP3P) e (E)-1-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4NP3P), que diferem pela posição do substituinte no anel fenil, foram estudados na presença de solventes próticos e apróticos simulados pelo Modelo Continuo Polarizável (PCM) no nível DFT/B3LYP/6-311+G(d). Os parâmetros moleculares estáticos e dinâmicos (1064 nm) como momento dipolar, polarizabilidade linear, primeira e segunda hiperpolarizabilidades foram estudados em função do valor da constante dielétrica do solvente. Estudou-se o comportamento geométrico como ângulos de ligação química, ângulos de torção e distribuição parcial de cargas dos compostos, incluindo cálculos de energias de gap em vários solventes. Os resultados obtidos revelaram que a mudança do substituinte de CH<sub>3</sub> (4MP3P) para NO<sub>2</sub> (4NP3P) beneficia as propriedades ópticas não lineares dos compostos na presença do meio solvente, os valores absolutos da primeira hiperpolarizabilidade paralela foram os que apresentaram a maior variação.

**Palavras-chave:** primeira e segunda hiperpolarizabilidades; solvente; DMSO; acetona.

