

JACKSON ANTÔNIO LAMOUNIER CAMARGOS RESENDE

SISBI/UFU



1000213883

MOII

54

R433e

TES/MEM

**ESTUDO CRISTALOGRÁFICO
DE DERIVADOS NITROGENADOS DO
ÁCIDO 6 α ,7 β -DIIDROXIVOUACAPAN-17 β -ÓICO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

2003

JACKSON ANTÔNIO LAMOUNIER CAMARGOS RESENDE

ESTUDO CRISTALOGRÁFICO
DE DERIVADOS NITROGENADOS DO
ÁCIDO 6 α ,7 β -DIIDROXIVOUACAPAN-17 β -ÓICO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade Federal
de Uberlândia, como requisito para a obtenção do
título de mestre em Química.

Área de concentração: Físico-Química

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Guilardi

UBERLÂNDIA - MG
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

2003



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Programa de Pós Graduação em Química- MESTRADO
Instituto de Química
Uberlândia/MG - Fone: (34) 3239-4385
e-mail: cpgquimica@ufu.br

ALUNO: JACKSON ANTÔNIO LAMOUNIER CAMARGOS RESENDE

NÚMERO DE MATRÍCULA: 5012401-X

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÍSICO-QUÍMICA

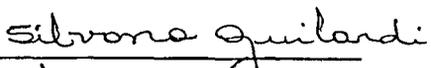
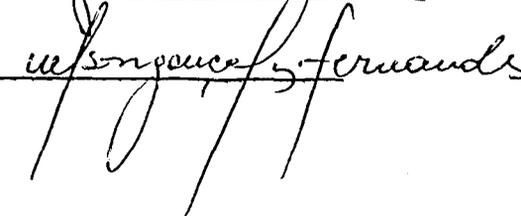
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA: NÍVEL MESTRADO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:

**“ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE
DERIVADOS NITROGENADOS DO ÁCIDO 6 α ,
7 β - DIIDROXIVOACAPAN – 17 β - ÓICO”**

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. SILVANA GUILARDI

A Dissertação foi APROVADA em reunião pública, realizada na Sala 1G02 do Campus Santa Mônica, em 19 de setembro de 2003, às 09:00 horas, tendo como Banca Examinadora:

NOME:	ASSINATURA
Prof ^a . Dr ^a . SILVANA GUILARDI	(IQ/UFU) 
Prof. Dr. JOÃO MARCOS MADURRO	(IQ/UFU) 
Prof. Dr. NELSON G. FERNANDES	(UFMG) 

Uberlândia, 19 de setembro de 2003.

Aos meus pais,
pelo apoio, carinho
e compreensão.

Agradecimentos

À minha grande mestra, amiga e orientadora profa. Dra. Silvana Guilardi, pelo apoio, ensinamentos, incentivo e paciência.

Às profas. Dra. Dorila Piló-Veloso (DQ/ICEx/UFMG) e Dra. Mayura Marques Magalhães Rubinger (DEQ/UFV), pelo fornecimento dos compostos estudados.

Aos profs. Dr. Eduardo Ernesto Castellano, Dr. Javier Ellena (IFSC/USP), Dr. Sauli Santos Jr (UFT) e Dra. Valéria Rodrigues dos Santos Malta (DQ/UFAL), pela coleta dos dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados.

Aos profs. Dr. João Marcos Madurro e Dr. Antônio Eduardo da Hora Machado, pelas valorosas discussões.

Aos meus tios Joaquim e Geralda, Irene, Tarcísio e Vitória, Adi e Dalva, pelo apoio que deram durante minha permanência em Uberlândia.

Aos meus irmãos, Douglas, Tatiana, Karla, Vívian, e ao meu afilhado João Paulo, pelo apoio e amizade.

Aos colegas e amigos do Grupo de Cristalografia, Eduardo, Luciano, Karynne e Grazielle, pelo apoio constante e discussões.

À Isabel, secretária da Pós-Graduação, pelo auxílio em todos os momentos necessários.

Aos amigos do Instituto de Química, Keli, Gláucia, Natal, Francislei, Helieder, Edson, Rodrigo, Juliana, Jacques, Fernando, Carla, Maria Stela, Aline, Lidiane, pela amizade e apoio.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

À todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização desta dissertação.

*A Estrada em frente vai seguindo
Deixando a porta onde começa.
Agora longe já vai indo,
Devo seguir, nada me impeça;
Em seu encalço vão meus pés,
Até a junção com a grande estrada,
De muitas sendas através.*

*Que vem depois? Não sei mais nada.
(Bilbo Bolseiro – A Sociedade do Anel –
O Senhor dos Anéis – J.R. Tolkien)*

Sumário

Lista de Figuras.....	i
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	viii
Resumo.....	x
Abstract.....	xi
I – Introdução	1
II – Fundamentos Teóricos	9
II.1 – Cristais	9
II.2 – Raios-X	14
II.3 – Lei de Bragg	17
II.4 – Fator de Estrutura	18
II.4.1 – Espalhamento por um Elétron	18
II.4.2 – Espalhamento por um Átomo	19
II.4.3 – Espalhamento por uma Cella Unitária	20
II.4.4 – Lei de Friedel	22
II.5 – Densidade Eletrônica e o Problema da Fase	23
II.6 – Redução de Dados	24
II.7 – Análise Estatística dos Módulos dos Fatores de Estrutura.....	27
II.8 – Métodos Diretos	29
II.8.1 – Invariantes e Semi-Invariantes Estruturais	33
II.8.2 – Métodos Probabilísticos	34
II.8.3 – Fixação da Origem e do Enantiomorfo	38
II.8.4 – Obtenção do Conjunto Inicial de Fases	41
II.8.5 – Figuras de Mérito	42
II.9 – Mapa de Densidade Eletrônica e Refinamento da Estrutura	43
II.9.1 – Síntese de Fourier Diferença.	44
II.9.2 – Métodos dos Mínimos Quadrados	45
III – Metodologia	47
III.1 – Coleta de Dados	48
III.2 – Redução de Dados	49
III.3 – Resolução da Estrutura	51
III.4 – Refinamento da Estrutura	52

IV – Resultados e Discussões	55
IV.1 – Determinação das Estruturas Cristalinas	55
IV.1.1 – Determinação da Estrutura do Ácido 6 α ,7 β - Diidroxivouacapan-17 β -Hidroxiâmico Monohidratado (AVHX)	55
IV.1.2 – Determinação da Estrutura do 7 β -Hidroxi-6 α - Oxovouacapan-17 β -Amida Monohidratada (POLAM)	69
IV.1.3 – Determinação da Estrutura do N-Cicloexil-7 β - Hidroxi-6 α -Oxovouacapan-17 β -Amida (POLCHA)	81
IV.1.4 – Determinação da Estrutura do N-(7 β -Hidroxi-6 α - Oxovouacapan-17 β -oil)Piperidina (POLPIPA)	99
IV.2 – Estudo conformacional das estruturas cristalinas	109
IV.2.1 – Anéis do esqueleto furanoditerpeno	109
IV.2.2 – Substituições em C(17)	112
IV.3 – Ligações de Hidrogênio e Dados Cristalográficos	113
V – Considerações Finais.....	118
VI – Referências Bibliográficas	120
VII – Produção Bibliográfica (2001-2003).....	131
VII.1 – Trabalhos em Eventos.....	131
VII.2 – Artigos Publicados em Periódicos.....	132
VII.3 – Artigos em Redação.....	133

Lista de Figuras

Figura 1	Ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico	6
Figura 2	Representação da rota sintética para obtenção dos compostos AVHX, POLAM, POLCHA e POLPIPA	8
Figura 3	(a) Representação da rede espacial de pontos; (b) Parâmetros de cela	10
Figura 4	Os 14 Retículos de Bravais	12
Figura 5	(a) Descrição dos índices de Miller; (b) Índices de Miller de planos reticulares	14
Figura 6	Diagrama das transições eletrônicas que originam os raios-X....	15
Figura 7	Espectro de raio-X do Molibdênio.....	16
Figura 8	Representação de um tubo de raios-X.....	16
Figura 9	Condições geométricas para a lei de Bragg	17
Figura 10	Fator de espalhamento atômico do carbono	20
Figura 11	Representação do fator de estrutura, em um diagrama de Argand, de uma estrutura cristalina com cinco átomos	22
Figura 12	Representação dos vetores F_{hkl} e $F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$	23
Figura 13	Curvas de distribuição de probabilidade de $ E $ para estruturas centrossimétricas e não-centrossimétricas.....	28
Figura 14	Comparação das funções $\rho(\mathbf{r})$ e $\rho(\mathbf{r})^2$ para uma estrutura unidimensional, com átomos iguais e discretos, sendo r o vetor posição de um ponto qualquer da cela unitária	31
Figura 15	Distribuição de probabilidade dos tripletes de uma estrutura não-centrossimétrica, para diferentes valores do parâmetro $G_{\mathbf{H}\mathbf{K}}$	35
Figura 16	Representação vetorial da combinação de cinco tripletes do tipo $\varphi_{\mathbf{H}} \cong \varphi_{\mathbf{K}} + \varphi_{\mathbf{H}-\mathbf{K}}$, envolvendo uma mesma reflexão \mathbf{H}	36
Figura 17	Curva de $P^+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{tg}(x)$, em função de x	37
Figura 18	Posição dos oito centros de inversão numa cela $P\bar{1}$	39
Figura 19	Projeção ao longo do eixo y de uma cela $P2_1$, com os eixos helicoidais de ordem 2 paralelos ao eixo \mathbf{b}	40

Figura 20	Fluxograma do processo de determinação das fases por Métodos Diretos	41
Figura 21	Ilustração do difratômetro Kappa CCD	49
Figura 22	Representação do detetor CCD.....	49
Figura 23	Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $ E $, para o composto AVHX.....	56
Figura 24	Representação do grupo espacial $P2_1$, com suas operações de simetria e posições equivalentes	57
Figura 25	Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica do AVHX, com elipsóides a 30 % de probabilidade	60
Figura 26	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do AVHX normal à direção [100].....	60
Figura 27	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do AVHX normal à direção [010].....	61
Figura 28	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do AVHX normal à direção [001].....	61
Figura 28	Representações MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio presentes no cristal de AVHX nas direções: (a)[100]; (b)[010]	67
Figura 30	Representação MERCURY-1.12 da ligação de hidrogênio bifurcada presente no empacotamento cristalino do AVHX	68
Figura 31	Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $ E $, para o composto POLAM.....	69
Figura 32	Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica do POLAM, com elipsóides a 30 % de probabilidade	72
Figura 33	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do composto POLAM normal à direção [100].....	72
Figura 34	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do composto POLAM normal à direção [010].....	73
Figura 35	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do composto POLAM normal à direção [001].....	73

Figura 36	Representações MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio presentes no cristal do POLAM nas direções: (a) [100]; (b) [010].....	79
Figura 37	Representações MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio: (a) Ligações bifurcadas; (b) Ligação tipo “múltiplo receptor” .	80
Figura 38	Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados E , para o composto POLCHA.....	82
Figura 39	Representação do grupo espacial $P2_12_12_1$, com suas operações de simetria e posições equivalentes.....	83
Figura 40	Representação ORTEP-3 da molécula POLCHA_A com elipsóides a 30% de probabilidade	86
Figura 41	Representação ORTEP-3 da molécula POLCHA_B com elipsóides a 30% de probabilidade	86
Figura 42	Representação da unidade assimétrica do cristal do POLCHA.	87
Figura 43	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLCHA normal à direção [100].....	87
Figura 44	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLCHA normal à direção [010].....	88
Figura 45	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLCHA normal à direção [001].....	88
Figura 46	Sobreposição das moléculas independentes do POLCHA	95
Figura 47	Representações MERCURY-1.12 das interações intermoleculares envolvendo os anéis cicloexil: (a) POLCHA_A; (b) POLCHA_B	97
Figura 48	Representação MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do POLCHA	98
Figura 49	Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados E , para o composto POLPIPA.....	99
Figura 50	Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica do cristal do composto POLPIPA, com elipsóides a 30% de probabilidade..	102

Figura 51	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLPIPA normal à direção [100].....	102
Figura 52	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLPIPA normal à direção [010].....	103
Figura 53	Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLPIPA normal à direção [001].....	103
Figura 54	Representações MERCURY-1.12 das interações intermoleculares presentes no empacotamento cristalino do POLPIPA nas direções: (a) [100]; (b) [010].....	108
Figura 55	Representação de 1/8 da esfera na qual as conformações dos anéis de seis membros podem ser mapeadas	109
Figura 56	Sobreposição dos anéis do esqueleto furanoditerpeno: (a) ADV e AVHX; (b) ADV e POLAM; (c) ADV e POLCHA_A; (d) ADV e POLCHA_B; (e) ADV e POLPIPA.....	111
Figura 57	Sobreposição dos anéis do esqueleto furanoditerpeno dos compostos POLAM e POLCHA: (a) POLAM e POLCHA_A; (b) POLAM e POLCHA_B	112

Lista de Tabelas

Tabela 1	Sistemas Cristalinos e Retículos de Bravais	11
Tabela 2	Os 230 grupos espaciais tridimensionais agrupados nos sistemas cristalinos e nos 32 grupos pontuais	13
Tabela 3	Variações dos sinais das reflexões divididas em grupos de paridade, para uma cela $P\bar{1}$	40
Tabela 4	Dados cristalográficos do composto AVHX	59
Tabela 5	Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) do AVHX	62
Tabela 6	Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do AVHX	63
Tabela 7	Distâncias interatômicas (Å) para o AVHX, com respectivos desvios-padrão entre parênteses	64
Tabela 8	Ângulos de ligação ($^\circ$) para o AVHX, com respectivos desvios-padrão entre parênteses	65
Tabela 9	Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) das ligações de hidrogênio no empacotamento cristalino do composto AVHX, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses	66
Tabela 10	Dados cristalográficos do POLAM	71
Tabela 11	Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) do POLAM....	74
Tabela 12	Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do POLAM	75
Tabela 13	Distâncias interatômicas (Å) para o POLAM, com respectivos desvios-padrão entre parênteses	76
Tabela 14	Ângulos de ligação ($^\circ$) para o POLAM, com respectivos desvios-padrão entre parênteses	77
Tabela 15	Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto POLAM, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses	78
Tabela 16	Dados cristalográficos do composto POLCHA	85

Tabela 17	Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) da molécula POLCHA_A	89
Tabela 18	Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) da molécula POLCHA_B	90
Tabela 19	Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos da molécula POLCHA_A.	91
Tabela 20	Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos da molécula POLCHA_B	92
Tabela 21	Comprimentos de Ligação (Å) para as moléculas independentes do composto POLCHA.....	93
Tabela 22	Ângulos de Ligação ($^\circ$) para as moléculas independentes do composto POLCHA	94
Tabela 23	Principais ângulos diedros que diferenciam as moléculas da unidade assimétrica do cristal do composto POLCHA.....	96
Tabela 24	Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) das ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes no cristal do POLCHA, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses	98
Tabela 25	Dados cristalográficos do composto POLPIPA.....	101
Tabela 26	Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) do composto POLPIPA.....	104
Tabela 27	Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do POLPIPA.....	105
Tabela 28	Comprimentos de Ligação (Å) para o composto POLPIPA.....	106
Tabela 29	Ângulos de Ligação ($^\circ$) para o composto POLPIPA.....	107
Tabela 30	Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) da ligação de hidrogênio intramolecular presente no cristal de POLPIPA.....	108
Tabela 31	Conformação dos anéis do ADV e de alguns de seus derivados nitrogenados	110
Tabela 32	Ângulos diedros em torno da ligação C(14)-C(17) para o ADV e os compostos em estudo	112

Tabela 33	Ângulos diedros envolvendo os hidrogênios do grupo ácido e ligados ao nitrogênio, para o ADV e os compostos em estudo .	113
Tabela 34	Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio presentes no cristal do ADV e de algumas amidas derivadas do ADV, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses .	114
Tabela 35	Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio presentes no cristal dos compostos em estudo, com os respectivos desvios-padrão	115
Tabela 36	Comparação dos dados cristalográficos do ADV e alguns de seus derivados nitrogenados	116

Lista de Abreviaturas e Siglas

- A.C. – Antes de Cristo
- Ac₂O – Anidrido acético
- AcONa – Acetado de sódio
- ADV – Ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico
- AVHX – Ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -hidroxâmico
- BZAD – N-benzil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida
- CHAD – N-cicloexil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida
- (COCl)₂ – Cloreto de oxalila
- D.C. – Depois de Cristo
- C_{ar} – Carbono aromático
- C_{sp2} – Carbono com hibridação sp²
- C_{sp3} – Carbono com hibridação sp³
- CH₂Cl₂ – Diclorometano
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- DNA – Ácido desoxiribonucléico
- Et₃N – Trietilamina
- EtOH – Álcool Etilico
- GC-MS – Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (*Gas Chromatography coupled with Mass Spectrometry*)
- HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*)
- HVL – 6 α -hidroxivouacapan-7 β ,17 β -lactona
- IR – Infravermelho (*Infrared*)
- MEA – N-etil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida
- META – N-metil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida
- NH₂OH – Hidroxiamina
- NH₄OH – Hidróxido de amônio
- POL – 6 α -oxovouacapan-7 β ,17 β -lactona
- POLAM – 7 β -hidroxi-6 α -oxovouacapan-17 β -amida
- POLCHA – N-cicloexil-7 β -hidroxi-6 α -oxovouacapan-17 β -amida
- POLPIPA – N-(7 β -hidroxi-6 α -oxovouacapan-17 β -oil)piperidina

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SAR – Relação Estrutura Química-Atividade Biológica (*Structure–Activity Relationship*)

THF – Tetraidrofurano

RESUMO

Os produtos naturais representam uma importante fonte de compostos farmacologicamente ativos. O furanoditerpeno ácido $6\alpha,7\beta$ -diidroxivouacapan-17 β -óico (ADV) é o principal responsável pelas atividades analgésica e antiinflamatória apresentadas pelos frutos de *Pterodon polygalaeiflorus* Benth, árvore popularmente conhecida como “sucupira branca”. Derivados deste composto têm sido sintetizados e estudados com o intuito de propiciar subsídios para a compreensão da relação estrutura química-atividade biológica.

Foi realizada, no presente trabalho, a elucidação das estruturas cristalinas e moleculares, por difração de raios-X, dos seguintes derivados nitrogenados do ADV: ácido $6\alpha,7\beta$ -diidroxivouacapan-17 β -hidroxâmico (AVHX); 7 β -hidroxi- 6α -oxovouacapan-17 β -amida (POLAM); N-cicloexil-7 β -hidroxi- 6α -oxovouacapan-17 β -amida (POLCHA); N-(7 β -hidroxi- 6α -oxovouacapan-17 β -oil)piperidina (POLPIPA).

Todos os compostos possuem ligações de hidrogênio intramoleculares e seus empacotamentos cristalinos são estabilizados por ligações de hidrogênio intermoleculares, com exceção do composto POLPIPA. Uma molécula de água de cristalização foi constatada no empacotamento dos compostos AVHX e POLAM. A amida POLCHA cristaliza com duas moléculas por unidade assimétrica. A conformação dos anéis do esqueleto furanoditerpeno mostrou-se similar em todas as estruturas elucidadas.

ABSTRACT

The natural products are an important source of pharmacologically active compounds. The furanditerpene $6\alpha,7\beta$ -dihydroxyvouacapan- 17β -oic acid (ADV) is the most important analgesic and antiinflammatory compound of the fruits of *Pterdon polygalaeiflorus* Benth, commonly known as "sucupira branca". Derivatives of this compound have been synthesized and studied in order to supply subsidies for the understanding of the structure-activity relationship.

In the present work, they are presented the structural determination by single cristal X-ray diffraction of the following nitrogen derivatives of the ADV: $6\alpha,7\beta$ -dihydroxyvouacapan- 17β -hydroxamic acid (AVHX); 7β -hydroxy- 6α -oxovouacapane- 17β -amide (POLAM); N-cyclohexyl- 7β -hydroxy- 6α -oxovouacapane- 17β -amide (POLCHA); N-(7β -hydroxy- 6α -oxovouacapane- 17β -oil)piperidine (POLPIPA).

All of the compounds studied have intramolecular hydrogen bonds, and their crystal packings have been stabilized by intermolecular hydrogen bonds (except POLPIPA). One water molecule of crystalization was detected in the crystal packing of AVHX and POLAM. POLCHA crystallize with two independent molecules per asymmetric unit. The rings of the furanditerpene skeleton showed similar configurations in all the cases.

I - Introdução

Desde tempos mais remotos, a humanidade tem contado com a natureza para suprir suas necessidades básicas de produção de alimentos, abrigo, roupas e também medicamentos. As plantas formam, há séculos, a base das medicinas tradicionais de várias culturas. Os primeiros registros foram encontrados na Mesopotâmia e datam aproximadamente de 2.600 A.C.. Escritos em cuneiforme sobre centenas de placas de barro, relatam a aplicação médica de cerca de 1.000 substâncias derivadas de plantas (Cedro, Cipreste, Alcaçuz, Mirra, Papoula, etc), ainda hoje utilizadas em diversos tratamentos de gripe e tosse à inflamações e infecções parasitárias (Newman, Cragg, Snader, 2000).

Datado de 1.500 A.C., o “*Ebers Papyrus*” é o mais importante registro farmacêutico egípcio e possui mais de 700 drogas catalogadas, em sua maioria plantas, inclusive com formulações de pomadas, cataplasma, infusões e pílulas (Newman, Cragg, Snader, 2000).

A tradicional medicina chinesa foi extensivamente documentada através dos séculos, sendo o primeiro registro datado de 1.100 A.C. (“*Wu Shi Er Bing Fanf*”, contendo 52 prescrições), seguido por trabalhos como o “*Shennong Herbal*” (~100 A.C.; 365 drogas) e o “*Tang Herbal*” (659 D.C.; 850 drogas) (Newman, Cragg, Snader, 2000).

No ocidente, os gregos contribuíram substancialmente para o desenvolvimento racional do uso de drogas herbáceas. Dioscórides, um físico grego (100 D.C.), durante sua viagem com o exército romano pelo “mundo conhecido”, registrou precisamente a coleta, estocagem e uso de ervas medicinais (Newman, Cragg, Snader, 2000). Sua obra, “*De Materia Medica*”, ilustrava cerca de 600 diferentes plantas usadas para fins medicinais, sendo muitos nomes por ele apresentados ainda hoje usados na botânica. Tal obra manteve-se como a principal referência ocidental para a área de plantas medicinais até o Renascimento (Lorenzi & Matos, 2002).

Em 1815, Seyder utilizou o termo farmacognosia para designar um dos ramos da farmacologia que se ocuparia dos estudos voltados para examinar e caracterizar as drogas ou bases medicamentosas de origem natural, utilizadas como matéria-prima para preparação de medicamentos. Dentro dessa área estão

incluídos todos os aspectos referentes aos estudos das plantas medicinais, cada qual localizado em suas inúmeras subdivisões (Di Stasi, 1996).

O estudo de produtos naturais representa, dentro da área de pesquisa com plantas medicinais, um ponto de grande importância e valor, na medida em que somente por meio dos métodos utilizados nessa área pode-se efetuar tanto o isolamento e a purificação de novos compostos, como a correta determinação estrutural e posterior síntese total ou parcial (Di Stasi, 1996).

O processo de obtenção de compostos de origem vegetal farmacologicamente ativos é longo e requer a colaboração multidisciplinar de biólogos, químicos, farmacêuticos e toxicologistas. As seguintes etapas estão envolvidas nesse processo:

- coleta, identificação de propriedades botânicas e secagem do material;
- preparação dos extratos apropriados e análise cromatográfica preliminar por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC);
- ensaios biológicos e farmacológicos do extrato bruto;
- várias etapas consecutivas de cromatografia, onde cada fração obtida é submetida a ensaios biológicos;
- verificação da pureza e caracterização dos componentes ativos (IR, GC-MS, RMN, etc);
- elucidação estrutural;
- síntese total ou parcial;
- preparação de derivados/análogos para investigação da relação estrutura-atividade;
- isolamento em larga escala para testes toxicológicos e farmacológicos (Hamburguer & Hostettmann, 1991).

Ter uma compreensão abrangente das bases moleculares da ação dos compostos bioativos exige, além da identificação das diferentes contribuições farmacofóricas das subunidades estruturais da molécula, o amplo conhecimento de todos os fatores estruturais envolvidos, incluindo o arranjo preferencial responsável pelo reconhecimento molecular do fármaco pelo biorreceptor (Barreiro & Fraga, 2001). Quanto à disposição espacial, um fármaco e seu estereoisômero podem apresentar atividades antagônicas ou possuírem a mesma atividade, mas apenas um manifestar um efeito indesejável, dentre outras conseqüências não menos importantes (Lima, 1997). Desta maneira, o

conhecimento da configuração absoluta de uma molécula bioativa, particularmente um fármaco, é indispensável à completa compreensão dos fatores estruturais envolvidos e relacionados com sua atividade.

Neste sentido, a cristalografia de raios-X é uma ferramenta poderosa para a farmacologia, pois fornece informações precisas sobre a estrutura molecular, com base nas quais pode-se ter maiores elementos para a compreensão do comportamento farmacológico de uma determinada substância. Trata-se de uma técnica não destrutiva que fornece um grande número de informações que vão desde a presença de interações não ligadas, vibrações térmicas, efeitos de conformação e, em certos casos, a configuração absoluta de moléculas oticamente ativas, usando para isso, uma amostra cristalina de tamanho mínimo (Atkins, 1999).

Produtos naturais bioativos freqüentemente ocorrem como parte de uma família de moléculas análogas, possíveis de serem isoladas e conseqüentemente de se obter informações sobre a relação estrutura-atividade. Certamente, o composto ativo encontrado poderá ser otimizado através da química medicinal clássica ou pela aplicação da química combinatória. Sobretudo quando se estudam alvos moleculares que ainda não possuem informações sobre compostos ativos com baixo peso molecular, o uso de bibliotecas de produtos naturais pode prover maior diversidade química que uma biblioteca com número similar de compostos feitos a partir da síntese combinatória (Harvey, 1999).

Além disso, produtos naturais biologicamente ativos são geralmente moléculas pequenas (massa molar menor que 1000 Da) com propriedades “*semelhantes à drogas*” (“*drug-like*”), isto é, capazes de ser absorvidas e metabolizadas pelo organismo. Conseqüentemente, os custos para o desenvolvimento da produção de medicamentos ativos por via oral são muito menores do que para os produtos biotecnológicos ou muitos compostos produzidos através da química combinatória (Harvey, 2000).

Ainda hoje, aproximadamente 60% da população mundial confia totalmente nas plantas como medicamentos. Historicamente, os produtos naturais têm sido a base para muitas drogas bem sucedidas clinicamente. Das 520 novas drogas aprovadas entre 1983 e 1994, 39% eram derivadas ou os próprios produtos naturais, e 60-80% das drogas bactericidas e antitumorais foram derivadas de produtos naturais (Cragg, Newman, Snader, 1997). Das 20 drogas não-proteicas

mais vendidas em 1999, nove eram derivadas ou desenvolvidas como resultado de compostos protótipos gerados a partir de produtos naturais, com vendas anuais combinadas maiores que 16 bilhões de dólares. A principal vantagem dos produtos naturais é a diversidade estrutural proporcionada que é maior do que a gerada pela química combinatória (Harvey, 2000). Tendo em vista que somente uma pequena fração da biodiversidade mundial (menos de 10%) foi estudada quanto à sua atividade biológica, os produtos naturais ainda constituem uma importante fonte para compostos protótipos de novos agentes terapêuticos (Harvey, 1999).

Nesse contexto, o Brasil é um país privilegiado devido à sua vasta biodiversidade. Sua flora, caracterizada pela grande diversidade geográfica, é constituída de florestas tropicais úmidas (Floresta Amazônica e Mata Atlântica) e savanas (Caatinga e Cerrado). A medicina popular brasileira é muito rica, fazendo uso de diversas plantas medicinais que já eram utilizadas pelos índios nas culturas pré-colombianas. Já em pleno século XVI, muitas plantas brasileiras estavam incorporadas às práticas médicas e farmacêuticas na Europa, como é o caso da *ipêcacuanha* que contém alcalóides antiprotozoários (Mello, 1980).

Os conhecimentos sobre a flora brasileira, transmitidos pelos pajés aos colonizadores, acabaram fundidos com aqueles trazidos pelos europeus e africanos. Além disso, muitas plantas conhecidas no velho mundo por suas propriedades medicinais induziram os europeus a testarem usos similares para as espécies nativas proximamente relacionadas. Muitas vezes, o mesmo princípio era encontrado, ocasionalmente, em maior quantidade ou qualidade. Com estas contribuições, os principais alicerces de toda a tradição do uso de plantas medicinais no Brasil foram fundados (Lorenzi & Matos, 2002).

No século XVIII, frei José Mariano da Conceição Velloso publicou os primeiros relatos sobre informações a respeito de plantas medicinais na obra "*Flora Fluminensis*". Várias outras publicações sistematizaram os conhecimentos sobre plantas medicinais, destacando-se: "*Flora Brasiliensis*" e "*Systema Materiae Medicae Vegetabilis Brasiliensis*" de Karl Friedrich Philipp von Martius; "*Materia Medica Brasileira*" de Manuel Freire Allemão de Cysneiros, entre outras. A mais expressiva obra sobre plantas brasileiras e seus usos (incluindo medicinal) é o "*Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas*

Cultivadas” publicado por Pio Corrêa numa coleção de 6 volumes, lançados de 1926 a 1975 (Lorenzi & Matos, 2002).

A partir da segunda metade do século XX, tiveram início no País pesquisas fitoquímicas buscando bases mais sólidas para a validação do uso popular de plantas medicinais. Dentre essas, o estudo dos óleos dos frutos das espécies do gênero *Pterodon* (Leguminosae) visava a compreensão dos mecanismos de sua ação antiesquistossomose (Mors et al., 1967; Gottlieb & Mors, 1980; Pio Corrêa, 1984).

Esse gênero compreende cinco espécies nativas no Brasil: *Pterodon abruptus* Benth, *Pterodon Apparicioi* Pedersoli, *Pterodon emarginatus* Vog, *Pterodon pubescens* Benth e *Pterodon polygalaeiflorus* Benth (Mors et al., 1967). As três últimas são popularmente conhecidas como “sucupira branca” e são encontradas nos cerrados brasileiros, desde o Ceará até o Estado de São Paulo (Almeida et al., 1998).

Estudos fitoquímicos evidenciaram que a atividade dessas espécies é devida, principalmente, aos diterpenos lineares 14,15-epoxigeranilgeraniol e 14,15-diidroxi-14,15-diidrogeranilgeraniol (Mors et al., 1967; Santos-Filho et al., 1972). Foram também isolados, do óleo dos frutos das espécies do gênero *Pterodon*, 16 furanoditerpenos (vouacapanos) e uma lactona diterpênica, que apresenta uma potente atividade contra *Schistosoma mansoni* e inibe culturas de *Crithidia fasciculata* (Mahajan & Monteiro, 1972; Mahajan & Monteiro, 1973; Fascio et al., 1976; Campos et al., 1994; Arriaga et al., 2000).

Os vouacapanos são também encontrados nos frutos das árvores do gênero *Caesalpinia* e *Dipteryx* (McPherson et al., 1986; Mendes & Silveira, 1994; Peter et al., 1997; Jiang et al., 2001a). Os extraídos da árvore chinesa *Caesalpinia minax* Hance apresentam atividade contra o vírus parainfluenza tipo 3, um dos principais agentes infecciosos que atacam o sistema respiratório (Jiang et al., 2001b; Jiang et al., 2002a; Jiang et al., 2002b), enquanto que alguns extraídos da árvore mexicana *Caesalpinia pulcherrima* Swartz apresentam atividade anticancerígena (Patil et al., 1997).

No interior dos Estados de Minas Gerais e Goiás é muito comum o uso da infusão alcoólica dos frutos de “sucupira branca” para o tratamento de reumatismo e infecções de garganta. O estudo da ação antiinflamatória das substâncias presentes no óleo dos frutos de *Pterodon polygalaeiflorus* Benth foi iniciado, nos

anos 80, por um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais, que concluíram que o ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico [ADV (Figura 1)] e seu sal sódico apresentavam perfil farmacodinâmico de um analgésico antiinflamatório sedativo. A atividade exibida mostrou-se distinta daquela apresentada pelos inibidores da ciclo-oxigenase dos ácidos graxos, podendo os furanoditerpenos virem a constituir uma nova classe de agentes terapêuticos (Numan, 1985). Os furanoditerpenos apresentam habilidade de suprimir a produção de oxigênio singlete, o que pode estar associada à minimização da extensão dos danos causados a tecidos por processos inflamatórios (Di Mascio et al., 1997).

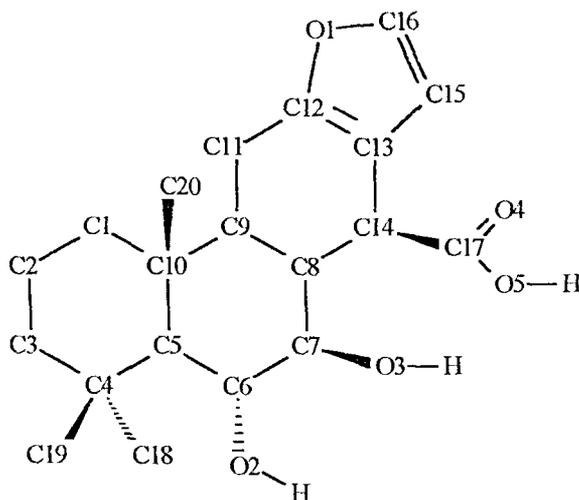


Figura 1 – Ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico.

O ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico (ADV) e alguns de seus derivados fluorados e sulfurados apresentam também atividade reguladora do crescimento de plantas (Demuner et al. 1996; Demuner et al. 1998; Belinelo et al. 2001). Recentemente, foi comprovada cientificamente a ação dos frutos de *Pterodon pubescens* Benth no combate à artrite (Sabino et al. 1999; Coelho, et al. 2001) e dos frutos de *Pterodon polygalaeiflorus* Benth no tratamento de doenças respiratórias, devido aos seus efeitos broncodilatadores, antiinflamatórios e analgésicos (Leal et al., 2000).

Com o objetivo de estabelecer a relação estrutura química-atividade biológica (SAR), o grupo de pesquisa da Profa. Dra. Dorila Piló-Veloso

(Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais) têm realizado a síntese e a caracterização espectroscópica de novos derivados do ADV (Moreira, 1990; Rubinger et al., 1991; Sacramento, 1994; Maltha, Piló-Veloso, Stefani, 1995; Maltha et al., 1997; Demuner et al., 1998; Belinelo et al., 2001; Castelo-Branco, 2001; Belinelo et al., 2002).

A obtenção da estrutura tridimensional por difração de raios-X destes novos compostos tem sido efetuada, para a construção de um banco de dados estrutural de derivados do ADV, sob a coordenação da Profa. Dra. Silvana Guilardi do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (Ruggiero et al., 1997; Abrahão-Júnior, 1997; Abrahão-Júnior et al., 1997; Branco, 1997; Branco et al., 1997; Gambardella et al., 1997; Branco et al., 1999; Resende et al., 2000a; Resende et al., 2000b; Ruggiero et al., 2000a; Ruggiero et al., 2000b; Souza et al., 2000; Rubinger, et al., 2002; Resende et al., 2003; Rodrigues et al., 2003).

A associação das informações do banco de dados estrutural com os ensaios biológicos dos compostos, que estão sendo realizados pelo grupo do Prof. Dr. Dalton L. Ferreira-Alves (Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais), fornecerá subsídios para estudos da relação estrutura química-atividade biológica (SAR).

Neste contexto, o presente trabalho tem por objetivo realizar o estudo estrutural, por difração de raios-X, dos seguintes derivados nitrogenados do ADV: ácido $6\alpha,7\beta$ -diidroxivouacapan- 17β -hidroxâmico (AVHX) (Rubinger et al., 1991), 7β -hidroxi- 6α -oxovouacapan- 17β -amida (POLAM), N-cicloexil- 7β -hidroxi- 6α -oxovouacapan- 17β -amida (POLCHA) e N-(7β -hidroxi- 6α -oxovouacapan- 17β -oil)piperidina (POLPIPA) (Castelo-Branco, 2001).

Esses compostos foram obtidos através das seguintes rotas sintéticas:

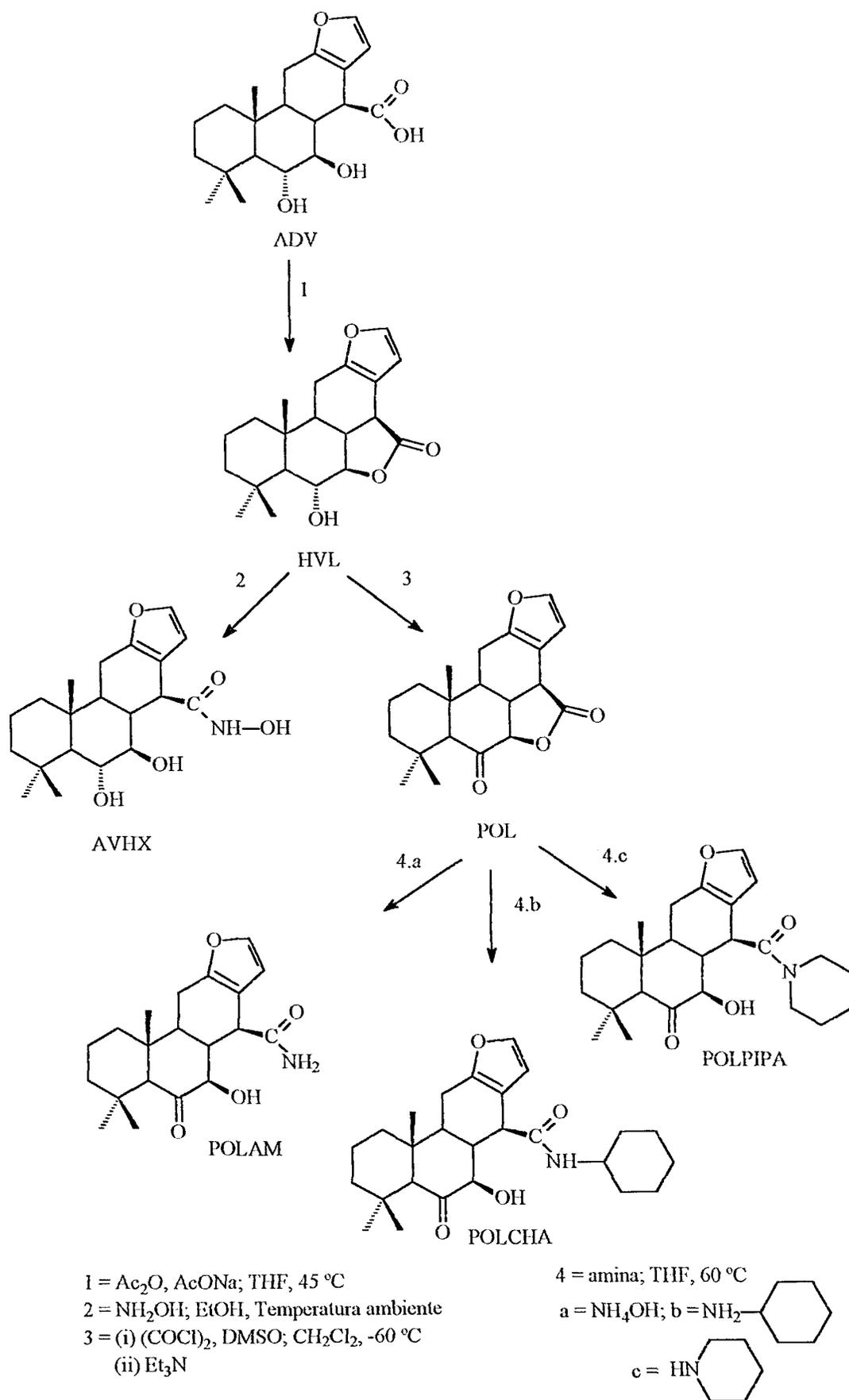


Figura 2 – Representação da rota sintética para obtenção dos compostos AVHX, POLAM, POLCHA e POLPIPA (Rubinger et al., 1991) (Castelo-Branco, 2001).

II – Fundamentos Teóricos

Até 1911, a cristalografia tinha por objetivo o estudo dos cristais atendo-se à determinação de simetria, dos índices de Miller de suas faces, das dimensões relativas da cela unitária e de algumas propriedades físicas, tais como índices de refração e densidade (Borges, 1982).

Após 1911, a cristalografia passou a ter por objetivo, essencialmente, o conhecimento da estrutura dos materiais e de sua relação com as propriedades dos mesmos. Essa nova definição se tornou possível em virtude da primeira experiência de difração de raios-X realizada no laboratório de von Laue. Os métodos cristalográficos permitem determinar as posições relativas de todos os átomos que constituem uma molécula (estrutura molecular), e a posição relativa de todas as moléculas na cela unitária do cristal (Borges, 1982).

A importância da cristalografia na ciência pode ser ilustrada pela quantidade de cientistas laureados com o Prêmio Nobel, a saber: Max von Laue (1914, pela descoberta da difração de raios-X), William Henry Bragg e William Lawrence Bragg (1915, por suas contribuições à análise da estrutura cristalina por difração de raios-X) com o Nobel de Física; Frederick Sanger (1958, pela determinação da estrutura da insulina), Max F. Perutz e John C. Kendrew (1962, pela elucidação da estrutura da hemoglobina), Dorothy Crowfoot Hodgkin (1964, pela elucidação da estrutura da penicilina e vitamina B12), Herbert A. Hauptman e Jerome Karle (1985, pelo desenvolvimento dos métodos diretos para determinação de estruturas cristalinas), Johann Deisenhofer, Robert Huber e Hartmut Michel (1988, pela determinação da estrutura tridimensional de proteínas trans-membranas do centro reacional da fotossíntese) com o Nobel de Química (Nobel, 2003).

II.1 – CRISTAIS (Stout & Jensen, 1968; Borges, 1982; Drenth, 1994; Atkins, 1999; Cullity & Stock, 2001; SBCr, 2003)

De um modo geral, pode-se classificar os materiais em amorfos, semi-cristalinos e cristalinos. Os materiais amorfos apresentam uma certa regularidade estrutural média de curto alcance ao redor de qualquer átomo. Esta regularidade

leva a efeitos de difração que permitem deduzir a natureza da ordem a curto alcance, principalmente quanto às distâncias médias existentes ao redor de um átomo. Os materiais semi-cristalinos possuem ordem parcial, em geral apenas em uma ou duas dimensões. Exemplos importantes são materiais biológicos (DNA e as proteínas fibrosas), polímeros vegetais (celulose) e vários polímeros sintéticos.

Materiais cristalinos apresentam um arranjo interno ordenado e bem definido. Um cristal é constituído por “motivos estruturais” que se repetem regularmente; estes motivos podem ser átomos, moléculas ou grupos de átomos, de moléculas ou de íons. Uma rede ou retículo espacial é um conjunto de pontos, de extensão infinita, cada qual com a vizinhança bem determinada e semelhante à dos outros pontos, e que define a estrutura do cristal, como ilustrado na Figura 3(a). A rede espacial é descrita por um paralelepípedo (cela unitária), que se repete periodicamente por translação. O tamanho e a forma da cela unitária são caracterizados pelos eixos cristalográficos (vetores \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c}) ou pelos parâmetros de cela (comprimento das arestas a , b , c e ângulos α , β , γ), como pode ser visto na Figura 3(b).

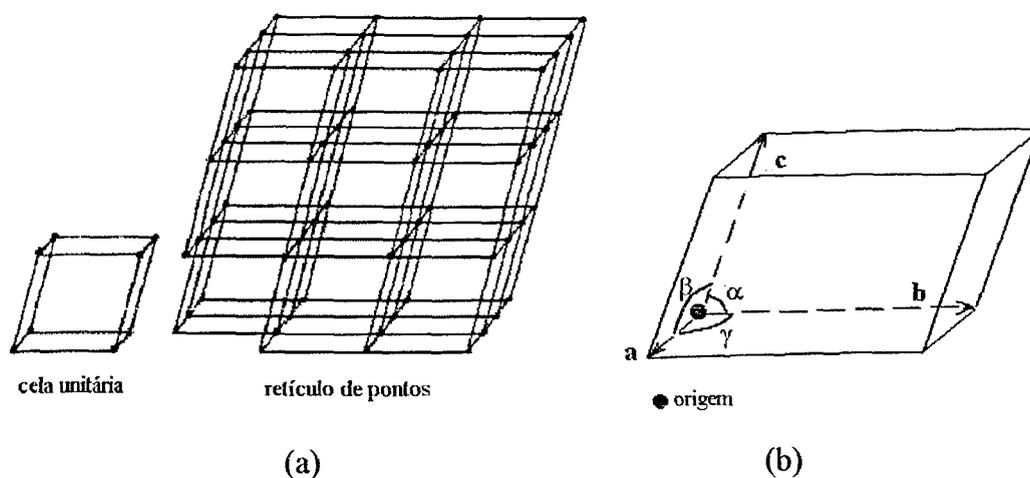


Figura 3 – (a) Representação da rede espacial de pontos; (b) Parâmetros de cela.

A Tabela 1 ilustra a classificação das celas unitárias em sete sistemas cristalinos e os 14 retículos de Bravais (Figura 4).

Tabela 1 – Sistemas Cristalinos e Retículos de Bravais.

Sistema cristalino	Parâmetros de cela	Simetria Essencial	Retículos de Bravais	Símbolo de Bravais
Triclínico	$a \neq b \neq c,$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	Nenhuma	Primitivo	P
Monoclínico	$a \neq b \neq c,$ $\alpha = \gamma = 90^\circ,$ $\beta \neq 90^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 2	Primitivo Base Centrada	P C
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c,$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Três eixos de rotação de ordem 2 perpendiculares	Primitivo Corpo Centrado Base Centrada Face Centrada	P I C F
Trigonal ou Romboédrico	$a = b = c,$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 3	Primitivo	P/R
Tetragonal	$a = b \neq c,$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 4	Primitivo Corpo Centrado	P I
Hexagonal	$a = b \neq c,$ $\alpha = \beta = 90^\circ,$ $\gamma = 120^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 6	Primitivo	P
Cúbico	$a = b = c,$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Quatro eixos de rotação de ordem 3 ao longo das diagonais de corpo do cubo	Primitivo Corpo Centrado Face Centrada	P I F

O empacotamento regular dos “motivos estruturais” no retículo cristalino frequentemente leva à coexistência de eixos de simetria próprios ou impróprios, com ou sem componentes translacionais, resultando em 230 grupos espaciais tridimensionais, ilustrados na Tabela 2 (Hahn, 1996).

A combinação dos 32 grupos pontuais tridimensionais de simetria (obtidos pelas combinações de eixos próprios e impróprios que se interceptam em um ponto) com os 14 retículos de Bravais gera somente 73 grupos espaciais. Os demais podem ser obtidos substituindo-se os eixos de simetria por eixos de rotação com translação e os planos de simetria por planos de simetria com translação.

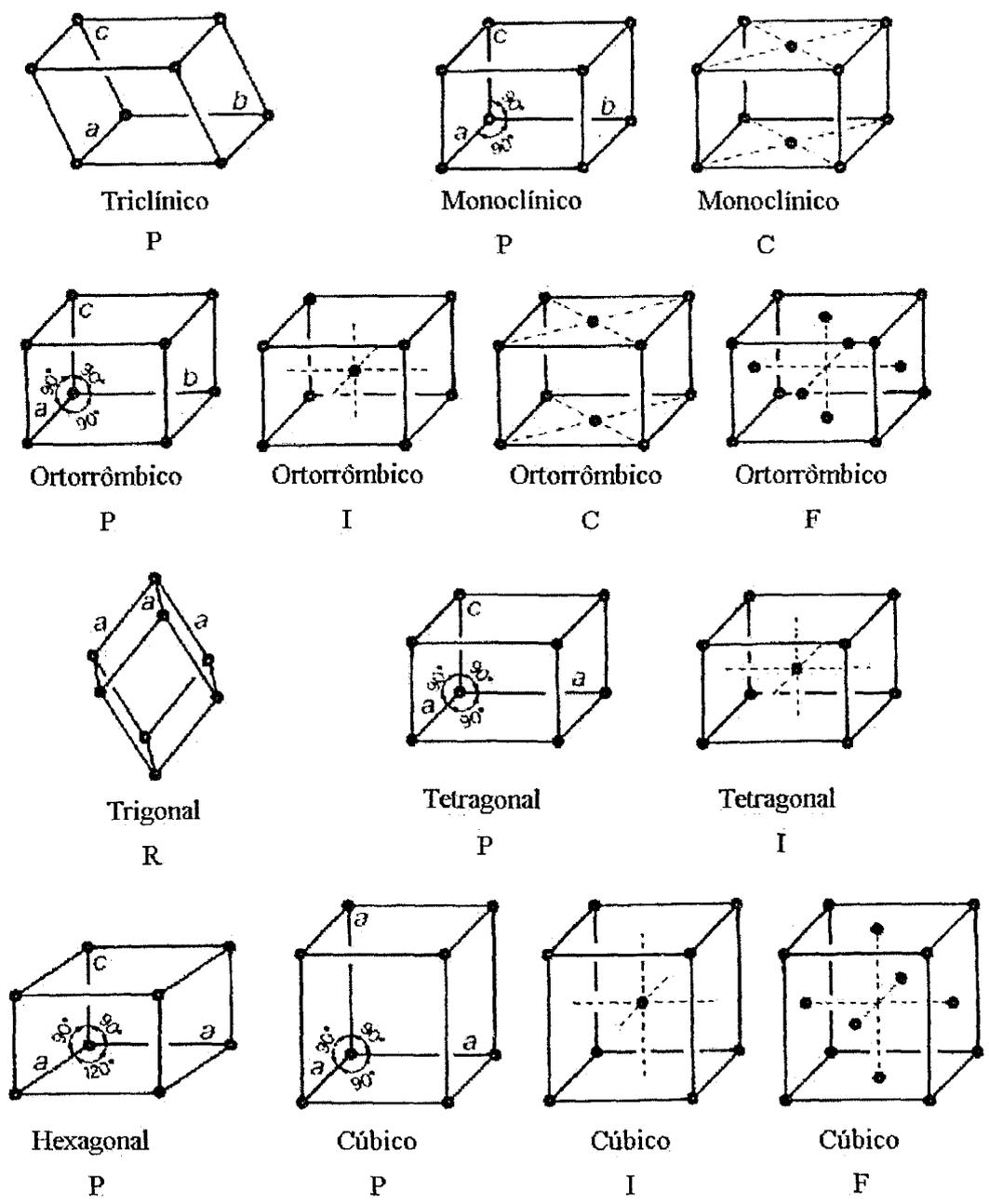


Figura 4 – Os 14 Retículos de Bravais.

Como consequência da presença de elementos de simetria, vários “motivos estruturais” equivalentes por simetria coexistirão dentro da cela unitária. Desta forma, a menor parte da cela unitária, que gerará a cela toda por aplicação das operações de simetria, é chamada unidade assimétrica.

Tabela 2 – Os 230 grupos espaciais tridimensionais agrupados nos sistemas cristalinos e nos 32 grupos pontuais.

Sistema Cristalino	Grupo Pontual	Grupo Espacial
Triclínico	1	P1
	$\bar{1}$	$P\bar{1}$
Monoclínico	2	P2, P2 ₁ , C2
	m	Pm, Pc, Cm, Cc
	2/m	P2/m, P2 ₁ /m, C2/m, P2/c, P2 ₁ /c, C2/c
Ortorrômbo	222	P222, P222 ₁ , P2 ₁ 2 ₁ 2, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , C222 ₁ , C222, F222, I222, I2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
	mm2	Pmm2, Pmc2 ₁ , Pcc2, Pma2 ₁ , Pca2 ₁ , Pnc2 ₁ , Pmn2 ₁ , Pba2, Pna2 ₁ , Pnn2, Cmm2, Cmc2 ₁ , 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, Cmnm, Cccm, Cmna, Ccca, Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibcn, Imma
Tetragonal	4	P4, P4 ₁ , P4 ₂ , P4 ₃ , I4, I4 ₁
	$\bar{4}$	$P\bar{4}$, $I\bar{4}$
	4/m	P4/m, P4 ₂ /m, P4/n, P4 ₂ /n, I4/m, I4 ₁ /a
	422	P422, P42 ₁ 2, P4 ₁ 22, P4 ₁ 2 ₁ 2, P4 ₂ 22, P4 ₂ 2 ₁ 2, P4 ₃ 22, P4 ₃ 2 ₁ 2, I422, I4 ₁ 22
	4mm	P4mm, P4bm, P4 ₂ cm, P4 ₂ nm, P4cc, P4nc, P4 ₂ mc, P4 ₂ bc, I4mm, I4cm, I4 ₁ md, I4 ₁ cd
	$\bar{4}m$	$P\bar{4}2m$, $P\bar{4}2c$, $P\bar{4}2_1m$, $P\bar{4}2_1c$, $P\bar{4}m2$, $P\bar{4}c2$, $P\bar{4}b2$, $P\bar{4}n2$, $I\bar{4}m2$, $I\bar{4}c2$, $I\bar{4}2m$, $I\bar{4}2d$
4/mmm	P4/mmm, P/mcc, P4/nbm, P4/nnc, P4/mbm, P4/mmc, P4/nmm, P4/ncc, P4 ₂ /mmc, P4 ₂ /mcm, P4 ₂ /nbc, P4 ₂ /nnn, P4 ₂ /mbc, P4 ₂ /mnm, P4 ₂ /nmc, P4 ₂ /ncm, I4/mmm, I4/mcm, I4 ₁ /amd, I4 ₁ /acd	
Trigonal/ Romboédrico	3	P3, P3 ₁ , P3 ₂ , R3
	$\bar{3}$	$P\bar{3}$, $R\bar{3}$
	32	P312, P321, P3 ₁ 12, P3 ₁ 21, P3 ₂ 12, P3 ₂ 21, R32
	3m	P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c
	$\bar{3}m$	$P\bar{3}m1$, $P\bar{3}1m$, $P\bar{3}c1$, $P\bar{3}1c$, $R\bar{3}m$, $R\bar{3}c$
Hexagonal	6	P6, P6 ₁ , P6 ₂ , P6 ₃ , P6 ₄ , P6 ₅
	$\bar{6}$	$P\bar{6}$
	6/m	P6/m, P6 ₃ /m
	622	P622, P6 ₁ 22, P6 ₂ 22, P6 ₃ 22, P6 ₄ 22, P6 ₅ 22
	6mm	P6mmm, P6cc, P6 ₃ cm, P6 ₃ mc
	$\bar{6}m2$	$P\bar{6}m2$, $P\bar{6}c2$, $P\bar{6}2m$, $P\bar{6}2c$
	6/mmm	P6/mmm, P6/mcc, P6 ₃ /mcm, P6 ₃ /mmc
Cúbico	23	P23, P23, I23, P2 ₁ 3, I2 ₁ 3
	$m\bar{3}$	$Pm\bar{3}$, $Pn\bar{3}$, $Fm\bar{3}$, $Im\bar{3}$, $Pa\bar{3}$, $Ia\bar{3}$
	432	P432, P4 ₂ 32, F432, F4 ₁ 32, I432, P4 ₃ 32, P4 ₁ 32, I4 ₁ 32
	$\bar{4}3m$	$P\bar{4}3m$, $F\bar{4}3m$, $I\bar{4}3m$, $P\bar{4}3n$, $F\bar{4}3c$, $I\bar{4}3d$
	$m\bar{3}m$	$Pm\bar{3}m$, $Pn\bar{3}n$, $Pm\bar{3}n$, $Pn\bar{3}m$, $Fm\bar{3}m$, $Fm\bar{3}c$, $Fd\bar{3}m$, $Fd\bar{3}c$, $Im\bar{3}m$, $Ia\bar{3}d$

Em qualquer sistema cristalino há conjuntos de planos reticulares equivalentes relacionados por simetria. A forma usual de expressar as famílias de planos no cristal é através dos índices de Miller (hkl), definidos como os inversos dos interceptos fracionários que o plano faz com os eixos cristalográficos (reduzidos aos menores números inteiros).

Por exemplo, um plano com índice de Miller (hkl) intercepta os eixos cristalográficos nos pontos a/h , b/k , c/l (Figura 5(a)). Quanto menor for o valor de h no índice (hkl), mais paralelo ao eixo a estará o plano. O mesmo vale para k no que se refere ao eixo b e para l no que se refere ao eixo c . Quando $h = 0$, os planos cortam o eixo a no infinito, e então os planos ($0kl$) são paralelos ao eixo a . Os planos ($h0l$) são paralelos ao eixo b e os planos ($hk0$) ao eixo c (Figura 5(b)).

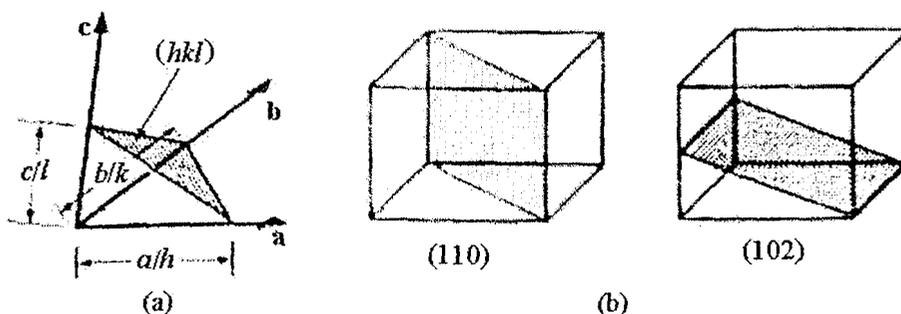


Figura 5 – (a) Descrição dos índices de Miller; (b) Índices de Miller de planos reticulares.

II.2 – RAIOS-X (Borges, 1982; Drenth, 1994; Atkins, 1999; Cullity & Stock, 2001)

Os raios-X foram descobertos no final do século XIX pelo físico alemão Röntgen. Realizando experiências com raios catódicos, Röntgen observou a fluorescência de um pedaço de papel pintado com platino-cianeto de bário. Apesar dos exaustivos ensaios, não conseguiu desvendar sua natureza e designou a “nova” radiação por raios-X.

Os raios-X, dadas às suas surpreendentes propriedades, despertaram interesse imediato, não só dos cientistas como do público em geral, perante a primeira radiografia – a fotografia de uma mão que sobressaía, com nitidez, a sua parte óssea. Tirando vantagem das notáveis propriedades de penetração e absorção dos raios-X, a medicina passou a fazer deles largo uso.

Dezessete anos após a descoberta de Röntgen, von Laue sugeriu que os raios-X poderiam ser difratados por cristais. Se estes fossem ondas eletromagnéticas de pequeno comprimento de onda e se os cristais (como os cristalógrafos afirmavam desde 1850) correspondessem a uma distribuição periódica da matéria, cujos períodos de repetição fossem da ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios-X, então deveriam difratar esses raios. A sugestão de von Laue foi confirmada, quase imediatamente, por Friedrich e Knipping.

Hoje, sabe-se que os raios-X são radiações eletromagnéticas com comprimentos de onda de 10^{-7} a 10^{-11} m. Usualmente são gerados pelo bombardeio de um metal por elétrons de alta energia. Os elétrons são desacelerados ao penetrar no metal e geram radiação num intervalo contínuo de comprimentos de onda, a radiação de frenamento. Superposto ao espectro contínuo surgem alguns máximos estreitos de elevada intensidade, que provêm das colisões dos elétrons do feixe com elétrons das camadas internas dos átomos. Quando a colisão arranca um elétron de camada interna, um outro, de energia mais elevada, ocupa a vacância e emite um fóton de raio-X. Se o elétron ocupa um sítio na camada K (isto é, na camada com $n = 1$), os raios-X são conhecidos como radiação K, como ilustrado na Figura 6.

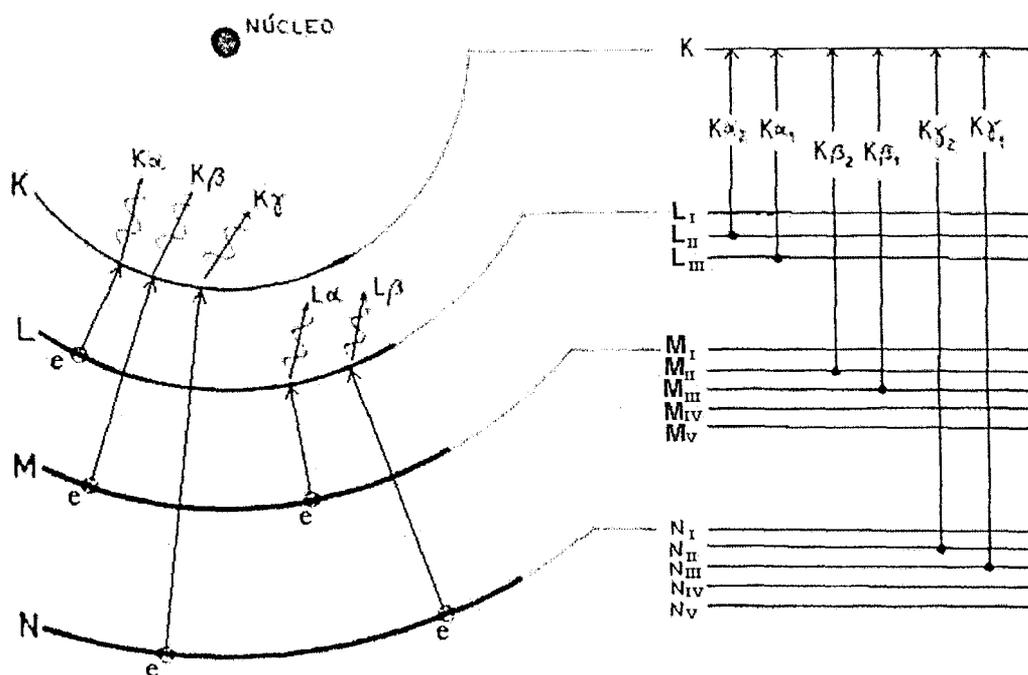


Figura 6 – Diagrama das transições eletrônicas que originam os raios-X.

A Figura 7 mostra o espectro de raios-X característico do molibdênio. O comprimento de onda, normalmente o de maior intensidade, é selecionado através do uso de filtros adequados ou de cristais monocromadores. A Figura 8 ilustra uma representação esquemática de um tubo de raios-X.

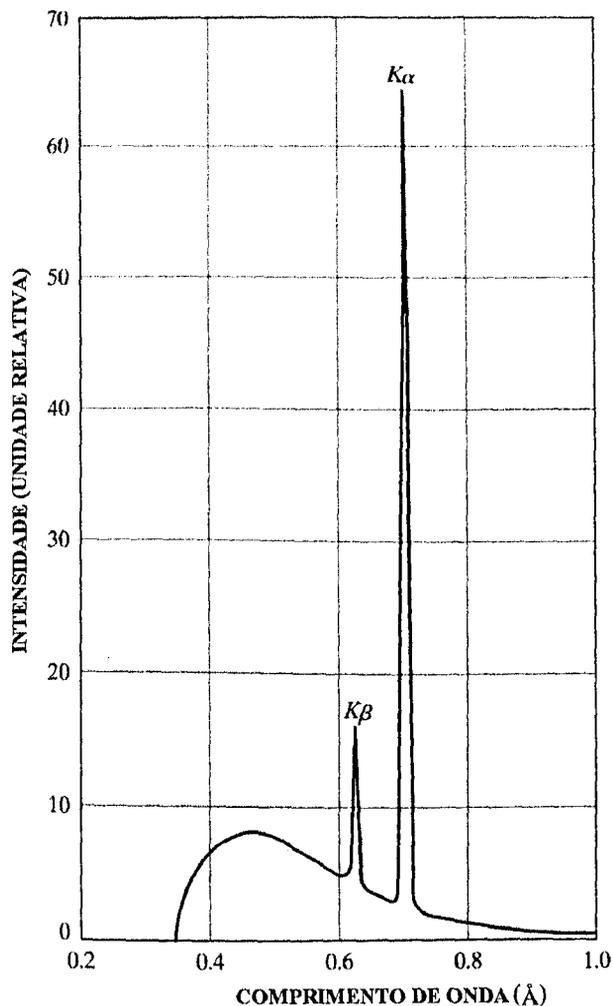


Figura 7 – Espectro de raios-X do Molibdênio.

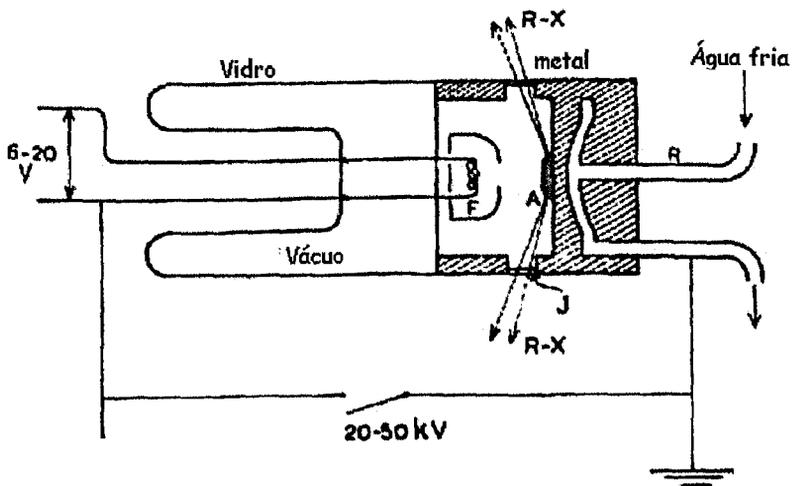


Figura 8 – Representação de um tubo de raios-X.

Aceleradores de partículas síncrotrons são também utilizados como fonte de raios-X. Nestes, elétrons são mantidos circulando com velocidade próxima à da luz, e quando o feixe de elétrons sofre mudança de direção (consequentemente mudança de aceleração) emite radiação eletromagnética, muitas vezes dos raios-X até ultravioleta. Esse espectro é filtrado por uso de espelhos refletores e cristais, resultando em radiação monocromática no comprimento de onda escolhido. Em geral, fornece radiação bastante intensa, o que a torna ideal para o uso em cristalografia de proteínas.

II.3 – LEI DE BRAGG (Stout & Jensen, 1968; Borges, 1982; Cullity & Stock, 2001)

Inspirados pelo trabalho de von Laue, W. H. Bragg e W. L. Bragg realizaram uma série de experimentos que possibilitaram a explicação das condições da difração de raios-X. Ao observar as manchas de difração registradas num filme plano, concluíram, dada à sua forma elíptica, que poderiam ser explicadas, geometricamente, como reflexões da radiação incidente, pelas diferentes famílias de planos atômicos do cristal.

Para um feixe de raios-X incidente de comprimento de onda λ , fazendo um ângulo θ com uma família de planos (hkl), a diferença de caminho entre as ondas espalhadas em D e B é igual a (Figura 9):

$$AB + BC = 2d_{hkl} \sin \theta$$

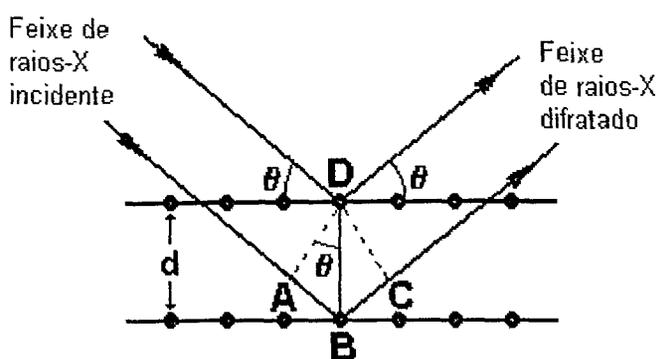


Figura 9 – Condições geométricas para a lei de Bragg.

Para que os raios difratados estejam completamente em fase, é necessário que a diferença de caminho entre os raios incidentes e difratados seja um número inteiro de comprimentos de onda ($n\lambda$). Observa-se então uma reflexão intensa quando o ângulo de incidência com a superfície cumpre a *lei de Bragg*:

$$n\lambda = 2d_{hkl} \text{sen } \theta \quad (1)$$

sendo:

n a ordem da reflexão;

d_{hkl} a distância entre a família de planos (hkl) (Å);

θ o ângulo de incidência (°);

λ o comprimento de onda da radiação incidente (Å).

As direções das ondas difratadas dessa maneira contêm informações sobre o retículo básico, que descrevem a natureza periódica do cristal.

Numa série de publicações, entre 1913 e 1914, os Bragg estabeleceram as bases da determinação de estruturas cristalinas e da determinação dos valores absolutos dos comprimentos de onda dos raios-X. Neste período, determinaram as estruturas cristalinas por difração de raios-X dos compostos cloreto de potássio (KCl), brometo de potássio (KBr), iodeto de potássio (KI), fluoreto de cálcio (CaF₂) e sulfeto de zinco (ZnS).

II.4 – FATOR DE ESTRUTURA

II.4.1 – ESPALHAMENTO POR UM ELÉTRON (Cullity & Stock, 2001)

Se um campo elétrico atua sobre uma partícula carregada, como um elétron, este oscila em torno de sua posição de equilíbrio na mesma frequência do campo. Quando um elétron sofre aceleração e desaceleração, este emite radiação eletromagnética no mesmo comprimento de onda da radiação incidente (espalhamento elástico). A intensidade do feixe de raios-X espalhado por um elétron de carga $-e$ e massa m , a uma distância r do elétron, é dada pela equação de Thomson:

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

sendo:

I_0 a intensidade do feixe incidente;

c a velocidade da luz;

θ o ângulo de espalhamento da radiação.

II.4.2 – ESPALHAMENTO POR UM ÁTOMO (FATOR DE ESPALHAMENTO ATÔMICO) (Stout & Jensen, 1968; Cullity & Stock, 2001)

O fenômeno de espalhamento de raios-X por átomos é decorrente somente dos elétrons, já que o núcleo possui massa inúmeras vezes maior que a do elétron. Quando um feixe de raios-X encontra um átomo, cada elétron espalha a radiação coerentemente conforme descrito pela equação de Thomson (equação 2). Contudo, o espalhamento de um átomo de número atômico Z é igual a Ze quando o ângulo de espalhamento for 0° , pois somente nesta direção todas as ondas espalharão em fase. Para o espalhamento em outras direções, interferências destrutivas começam a surgir, de maneira que a amplitude da onda espalhada decai com o aumento do ângulo de espalhamento.

O fator de espalhamento atômico, f , é utilizado para descrever a “eficiência” do espalhamento de um átomo em uma dada direção, sendo definido como uma razão de amplitudes:

$$f = \frac{\text{amplitude da onda espalhada por um átomo}}{\text{amplitude da onda espalhada por um elétron isolado}} \quad (3)$$

Deve-se ainda considerar que o átomo não é estacionário, mas que oscila em torno de sua posição de equilíbrio com uma amplitude que depende da temperatura, da massa e de sua interação com os demais átomos. A agitação térmica tem como efeito o aumento do volume ocupado pelo átomo, de tal forma que o fator de espalhamento do átomo real (f) decai mais rapidamente com $\sin\theta/\lambda$ do que o fator de espalhamento do átomo ideal. Dessa forma, o fator de espalhamento atômico é afetado por um fator $\exp[-B(\sin^2\theta)/\lambda^2]$, sendo B o fator de temperatura, dado por:

$$B = 8 \pi^2 \bar{\mu}^2 \quad (4)$$

onde $\bar{\mu}^2$ é a amplitude quadrática média da vibração atômica.

Todas as considerações feitas podem ser agrupadas de maneira que o fator de espalhamento assume a forma:

$$f = f_0 \exp [-B (\text{sen}^2 \theta) / \lambda^2] \quad (5)$$

sendo f_0 o fator de espalhamento do átomo estacionário e isolado.

A Figura 10 ilustra, para o átomo de carbono, o efeito da vibração térmica sobre o poder de espalhamento atômico. A curva para ausência de vibração ($B = 0$) é comparada às calculadas considerando-se $B = 10$ e $B = 20 \text{ \AA}$, evidenciando que quanto maior o valor de B , maior será o seu efeito sobre o fator de espalhamento atômico.

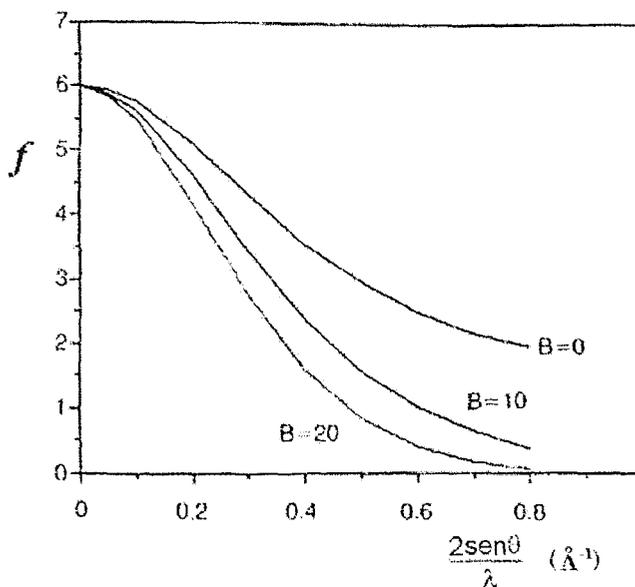


Figura 10 – Fator de espalhamento atômico do carbono.

II.4.3 – ESPALHAMENTO POR UMA CELA UNITÁRIA (FATOR DE ESTRUTURA) (Ladd & Palmer, 1979; Giacovazzo et al., 1992; Cullity & Stock, 2001)

O espalhamento do feixe de raios-X por um cristal é limitado a certas direções definidas pelo arranjo tridimensional ordenado. As direções dos feixes

difratados são fixadas pela lei de Bragg e assim, a intensidade do feixe difratado por um cristal é função das posições atômicas.

O Fator de Estrutura, F_{hkl} , é a resultante das ondas espalhadas na direção da reflexão (hkl) , pelos átomos da cela unitária. A onda difratada pelo plano (hkl) resulta da combinação das ondas difratadas pelos átomos, cujas amplitudes são fatores de espalhamento atômico, f_j , e cujas fases α_j são medidas com relação a uma determinada origem.

As ondas individuais difratadas pelos j átomos são vetores da forma

$$f_j e^{i\alpha_j}$$

de modo que a onda resultante difratada pela cela unitária é

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^N f_j e^{i\alpha_{hkl}} = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i(hu_j + kv_j + lw_j)} \quad (6)$$

sendo u igual a x/a , v igual a y/b e w igual a z/c , as coordenadas fracionárias dos átomos.

A Figura 11 ilustra o fator de estrutura, em um diagrama de Argand, para uma estrutura com 5 átomos. O fator de estrutura é, em geral, uma grandeza complexa, que pode ser escrita como:

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| e^{i\phi_{hkl}} \quad (7)$$

ou

$$F_{hkl} = A_{hkl} + iB_{hkl} \quad (8)$$

sendo

$$A_{hkl} = \sum_j f_j \cos 2\pi(hu_j + kv_j + lw_j) \quad (9)$$

$$B_{hkl} = \sum_j f_j \sin 2\pi(hu_j + kv_j + lw_j) \quad (10)$$

A fase associada ao fator de estrutura é igual a:

$$\varphi_{hkl} = \text{arc tg} \frac{B_{hkl}}{A_{hkl}} \quad (11)$$

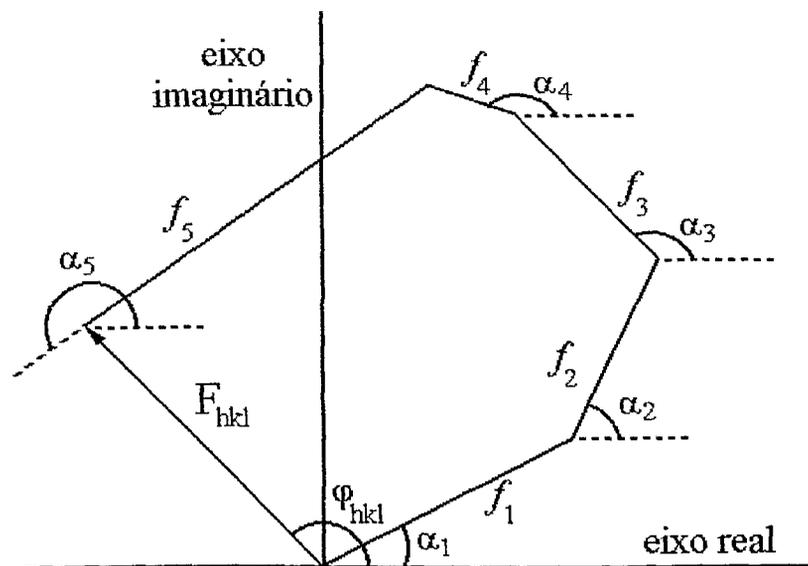


Figura 11 – Representação do fator de estrutura, em um diagrama de Argand, de uma estrutura cristalina com cinco átomos.

Para uma cela unitária centrossimétrica, com a origem sobre um centro de simetria, a expressão do fator de estrutura apresenta somente parte real (fase restrita a 0 ou π).

II.4.4 – LEI DE FRIEDEL (Borges, 1982)

Os planos (hkl) e $(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$ são indistinguíveis geometricamente (têm o mesmo espaçamento e orientação), satisfazendo a lei de Bragg da mesma maneira. Uma análise dos Fatores de Estrutura,

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| e^{i\varphi}$$

$$F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} = |F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}| e^{-i\varphi}$$

permite concluir que as duas difrações apenas diferem em fase, tendo a mesma amplitude, como mostra a Figura 12. Conseqüentemente, as intensidades das reflexões de raios-X nas duas faces de um mesmo plano reticular são iguais, pois a simetria da difração sempre inclui um centro de inversão, independente da estrutura cristalina admitir ou não (*lei de Friedel*).

$$I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} \quad (12)$$

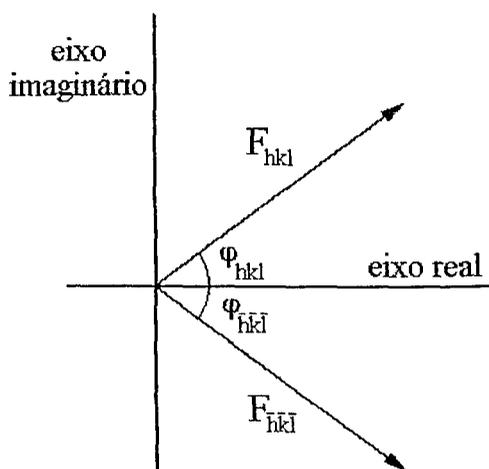


Figura 12 – Representação dos vetores F_{hkl} e $F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$.

II.5 – DENSIDADE ELETRÔNICA E O PROBLEMA DA FASE (Taylor, 1980; Woolfson, 1997)

Como mencionado anteriormente, o fenômeno da difração de raios-X ocorre devido aos elétrons dos átomos do cristal. A densidade eletrônica ρ_{uvw} é definida como o número de elétrons por unidade de volume, ou seja, o número de elétrons em qualquer elemento de volume dV é igual a $\rho_{uvw} dV$ (forma exponencial $\rho_{uvw} e^{2\pi i(hu+kv+lw)} dV$). A resultante (F_{hkl}) é a soma em todos os elementos de volume da cela unitária, ou seja, a integral sobre o seu volume:

$$F_{hkl} = \int_V \rho_{uvw} e^{2\pi i(hu+kv+lw)} dV \quad (13)$$

sendo:

V ao volume da cela unitária;

u, v, w as coordenadas fracionárias de um ponto da cela unitária.

Segundo o teorema da Convolução, a densidade eletrônica é a transformada de Fourier do Fator de Estrutura:

$$\rho_{uvw} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} F_{hkl} e^{-2\pi i(hu+kv+lw)} \quad (14)$$

A partir da equação (14), pode-se construir um mapa de densidade eletrônica, e conseqüentemente obter as posições atômicas. Contudo, somente o módulo do Fator de Estrutura é obtido diretamente do experimento de difração de raios-X, a partir da intensidade dos feixes de raios-X difratados, pois:

$$I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2$$

As informações a respeito das fases são perdidas devido ao valor da frequência dos raios-X. Por exemplo, um feixe de raios-X com comprimento de onda de 1,5 Å possui frequência de $2 \times 10^{18} \text{ s}^{-1}$ e, para medir a fase de duas ondas, com diferença de fase de 1/5 do ciclo, seria necessário um equipamento com sensibilidade da ordem de 10^{-19} s .

Desta forma, sem as informações das fases o mapa de densidade eletrônica não pode ser construído. Assim, a determinação dos valores das fases dos fatores de estrutura constitui o *problema fundamental na resolução de estruturas cristalinas*.

II.6 – REDUÇÃO DE DADOS (Giacovazzo et al., 1992; Drenth, 1994)

A intensidade dos feixes difratados pode ser transformada em módulo de Fator de Estrutura observado, através da aplicação de correções adequadas (procedimento conhecido como redução dos dados). Essas correções devem ser efetuadas devido às imperfeições do cristal (mosaicidade, tamanho limitado) e a fatores geométricos e físicos que afetam a coleta dos dados. A intensidade relaciona-se ao módulo do Fator de Estrutura de acordo com a seguinte expressão:

$$I_{hkl} = k_1 k_2 I_o L P A E |F_{hkl}|^2 \quad (15)$$

sendo:

I_o a intensidade do feixe incidente;

$k_1 = e^4/(m^2 c^4)$, obtido da equação de Thomson (equação 2);

$k_2 = \lambda^3 \Omega / V^2$, uma constante do experimento de difração (Ω é o volume do cristal e V é o volume da cela unitária);

L o Fator de Lorentz;

P o Fator de Polarização;

A o Fator de Correção por Absorção;

E o Coeficiente de Extinção.

O *Fator de Lorentz* é um fator trigonométrico que surge devido ao fato dos pontos do espaço recíproco atravessarem a esfera de reflexão (esfera de Ewald) com velocidades diferentes. Desta maneira, é dependente da técnica de coleta de dados. Se o eixo de rotação do cristal é normal ao feixe de raios-X, o Fator de Lorentz pode ser escrito como:

$$L = (\sin 2\theta)^{-1} \quad (16)$$

sendo θ o ângulo de Bragg.

Em experimentos de difração de raios-X, verifica-se que os raios-X provenientes de fontes convencionais são não polarizados, enquanto que os raios difratados pelo cristal são polarizados. Isto afeta as intensidades por um *Fator de Polarização*, que depende do estado de polarização do feixe de raios-X incidente e do ângulo de Bragg do feixe de raios-X incidente, conforme descrito pela equação de Thomson (equação 2):

$$p = \frac{1 + \cos^2 2\theta}{2} \quad (17).$$

A utilização de cristais monocromadores para se filtrar a radiação incidente torna o feixe incidente parcialmente polarizado sobre a amostra cristalina. Desta forma, a fórmula geral para a correção por polarização é:

$$p = \frac{(\cos^2 2\theta \cos^2 \rho + \sin^2 \rho) |\cos^n 2\theta_M| + \cos^2 2\theta \sin^2 \rho + \cos^2 \rho}{1 + |\cos^n 2\theta_M|} \quad (18)$$

sendo:

θ o ângulo de Bragg da reflexão produzida pela amostra e θ_M o ângulo de Bragg da reflexão produzida pelo cristal monocromador;

ρ o ângulo entre o plano de incidência e a projeção da normal do plano de reflexão sobre o plano perpendicular ao feixe de raio-X monocromático incidente;

n depende das características do cristal monocromador.

A *Correção por Absorção* está relacionada com a absorção dos feixes incidentes pela amostra. De acordo com a Lei de Beer, a absorção reduz a intensidade dos feixes que atravessam o material por uma quantidade que depende do material e do caminho percorrido pelo feixe de raios-X dentro da amostra. A intensidade será reduzida de acordo com a equação:

$$I/I_0 = e^{-\mu x} \quad (19)$$

sendo:

μ o coeficiente de absorção linear;

x o comprimento do material percorrido pelo feixe de raios-X.

O *Coefficiente de Extinção* expressa a mosaicidade estrutural do cristal (cristal real idealizado com um mosaico de “blocos” cristalinos). Em cristais suficientemente perfeitos, uma significativa fração da intensidade primária é refletida pelo primeiro plano do retículo, o que diminui a radiação sobre os planos mais profundos. Isto provoca o enfraquecimento das reflexões difratadas, principalmente as de alta intensidade com pequenos valores de $\sin\theta/\lambda$. Quando os “blocos” cristalinos do mosaico estão mal orientados, este efeito é reduzido. O coeficiente de extinção é equivalente a um aumento do coeficiente de absorção linear, podendo ser negligenciado para cristais suficientemente pequenos. As reflexões afetadas pelo coeficiente de extinção podem ser reconhecidas nos estágios finais do refinamento da estrutura, pois apresentarão valores do módulo de fator de estrutura calculado maiores do que os do módulo de fator de estrutura observado ($|F_{calc}| > |F_{obs}|$).

II.7- ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS MÓDULOS DOS FATORES DE ESTRUTURA (Giacovazzo et al., 1992)

A análise estatística dos módulos dos Fatores de Estrutura observados fornece indicações sobre a presença ou não de centro de simetria e permite obter os fatores de escala (k) e de temperatura (B).

O problema do decaimento do fator de espalhamento atômico com o aumento de $\sin\theta/\lambda$ é resolvido introduzindo o Fator de Estrutura Unitário, U_{hkl} , dado por:

$$|U_{hkl}| = \frac{|F_{hkl}|}{\sum_{j=1}^N f_j} \quad (20)$$

e o Fator de Estrutura Normalizado, E_{hkl} , definido de maneira que $\langle |E_{hkl}|^2 \rangle = 1$,

$$|E_{hkl}| = \frac{|F_{hkl}|}{\sqrt{\langle |F_{hkl}|^2 \rangle}} = \frac{|F_{hkl}|}{\sqrt{\varepsilon \left(\sum_{j=1}^N f_j \right)^2}} \quad (21)$$

sendo ε o fator de multiplicidade, que depende da simetria do grupo espacial (Cullity & Stock, 2001).

Os valores de $|U_{hkl}|$ e de $|E_{hkl}|$ são independentes do ângulo de espalhamento θ e os átomos da estrutura são considerados como pontuais.

Os valores médios de $|E_{hkl}|^2$ são independentes da estrutura, mas sua distribuição de probabilidade varia com a presença ou não de um centro de simetria. Desta forma, as distribuições de probabilidade de $|E|^2$ para estruturas centrossimétricas e não-centrossimétricas são diferentes (Figura 13) e dadas por:

$$P_1(|E|) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \exp\left(\frac{-|E|^2}{2}\right) \quad (22.a)$$

$$P_1(|E|) = 2|E|\exp(-|E|^2) \quad (22.b)$$

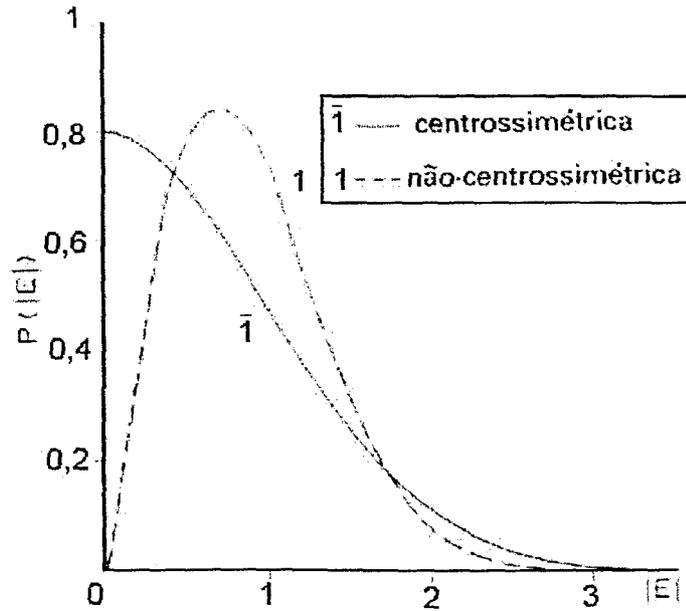


Figura 13 – Curvas de distribuição de probabilidade de $|E|$ para estruturas centrossimétricas e não-centrossimétricas.

Em geral, os valores dos módulos dos Fatores de Estrutura observados ($|F|_{\text{obs}}$), obtidos das intensidades medidas (I_{hkl}), estão em escala relativa e são afetados pela movimento térmico dos átomos (equação 5). Entretanto, para a resolução da estrutura necessita-se dos mesmos em escala absoluta.

O fator de escala k pode ser definido como a razão das intensidades médias:

$$k = \frac{\langle I_{hkl(\text{obs})} \rangle}{\langle I_{hkl(\text{abs})} \rangle} = \frac{\langle |F_{hkl}|_{(\text{obs})}^2 \rangle}{\langle |F_{hkl}|_{(\text{abs})}^2 \rangle} \quad (23)$$

Assumindo que o deslocamento térmico é isotrópico e igual para todos os átomos, o valor médio do módulo do Fator de Estrutura em escala absoluta pode ser escrito como:

$$\langle |F_{hkl}|_{(\text{abs})}^2 \rangle = \sum_{j=1}^N f_{o_j}^2 e^{-2B \left\langle \left(\frac{\sin \theta}{\lambda} \right)^2 \right\rangle} \quad (24)$$

sendo f_{o_j} o fator de espalhamento atômico tabelado para o átomo.

A equação (23) pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$\langle |F_{hkl}|_{(obs)}^2 \rangle = k \left(\sum_{j=1}^N f_{o_j}^2 \right) e^{-2B \left\langle \left(\frac{\text{sen } \theta}{\lambda} \right)^2 \right\rangle} \quad (25)$$

Linearizando a função, tem-se:

$$\ln \left(\frac{\langle |F_{hkl}|_{(obs)}^2 \rangle}{\sum_{j=1}^N f_{o_j}^2} \right) = \ln k - 2B \left\langle \left(\frac{\text{sen } \theta}{\lambda} \right)^2 \right\rangle \quad (26)$$

Portanto, graficando-se $\ln \left(\frac{\langle |F_{hkl}|_{(obs)}^2 \rangle}{\sum_{j=1}^N f_{o_j}^2} \right)$ em função $\left\langle \left(\frac{\text{sen } \theta}{\lambda} \right)^2 \right\rangle$ obtêm-se

da inclinação da reta o valor do fator de temperatura isotrópico (B) e do intercepto com o eixo y o fator de escala (k).

O Fator de Estrutura Normalizado, em escala absoluta, pode ser calculado da seguinte maneira:

$$|E_{hkl}|_{(abs)} = \left(\frac{|F_{hkl}|_{(obs)}^2}{k \varepsilon \sum_{j=1}^N f_{o_j}^2 e^{-2B \left(\frac{\text{sen } \theta}{\lambda} \right)^2}} \right)^{1/2} \quad (27)$$

II.8 – MÉTODOS DIRETOS (Woolfson, 1987; Giacovazzo et al., 1992)

Até a primeira metade do século XX, o problema das fases para estruturas cristalinas era solucionado por duas metodologias: *Método de Tentativa e Erro* e *Método de Patterson*. No *Método de Tentativa e Erro* essencialmente supõe-se uma estrutura e então analisa-se a concordância entre as intensidades calculadas e observadas. O *Método de Patterson*, proposto em 1934, baseia-se no cálculo de séries de Fourier usando como coeficiente os módulos dos Fatores de estrutura observados ao quadrado $[|F_{hkl}|_{(obs)}^2]$. Os resultados obtidos são vetores

interatômicos, que permitem a localização aproximada da posição dos átomos pesados, relativamente à cela unitária.

Os *Métodos Diretos*, propostos em 1948 por Harker e Kasper, têm por objetivo determinar as fases dos Fatores de Estrutura diretamente das amplitudes observadas, através de relações matemáticas. Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são valores independentes, mas no caso da difração de raios-X é possível relacionar estas duas variáveis através de duas importantes propriedades da função densidade eletrônica:

- (1) é sempre positiva, $\rho \geq 0$ (positividade);
- (2) é composta de átomos discretos (atomicidade).

Harker e Kasper apresentaram inequações entre os Fatores de Estrutura que poderiam dar informações a respeito das fases. A partir das inequações de Cauchy, aplicadas à expressão do Fator de estrutura unitário*, obtiveram:

$$U_{\mathbf{H}}^2 \leq \frac{1}{2} [1 + U_{2\mathbf{H}}] \quad (28)$$

e

$$[U_{\mathbf{H}} \pm U_{\mathbf{K}}]^2 \leq [1 \pm U_{(\mathbf{H}+\mathbf{K})}] [1 \pm U_{(\mathbf{H}-\mathbf{K})}] \quad (29)$$

Estas inequações, conhecidas como *Desigualdades de Harker e Kasper*, têm a limitação de propiciarem o cálculo das fases dos Fatores de Estrutura de cristais centrossimétricos (restritas a 0 ou π) usando valores elevados de $U_{\mathbf{H}}$, os quais nem sempre apresentam-se em grande número.

Partindo da condição de atomicidade, Sayre, em 1953, obteve outra importante relação. Considerando que a estrutura é formada por átomos discretos e iguais, a função densidade eletrônica $[\rho(\mathbf{r})]$ e a função quadrática da densidade eletrônica $[\rho(\mathbf{r})^2]$ são similares e apresentam máximos em posições coincidentes, como mostra a Figura 14.

*Para tornar o texto menos sobrecarregado tomaremos: $\mathbf{H} = hkl$, $\mathbf{K} = h'k'l'$, $\mathbf{L} = h''k''l''$

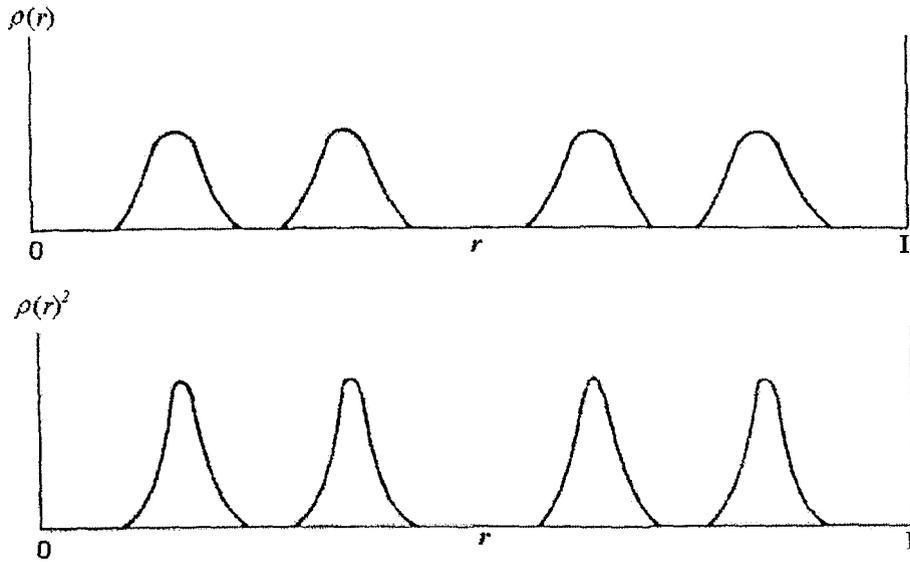


Figura 14 - Comparação das funções $\rho(\mathbf{r})$ e $\rho(\mathbf{r})^2$ para uma estrutura unidimensional, com átomos iguais e discretos, sendo r o vetor posição de um ponto qualquer da cela unitária.

Os fatores de espalhamento para as funções $\rho(\mathbf{r})$ e $\rho(\mathbf{r})^2$, representadas na Figura 14, são diferentes (f e g , respectivamente) de tal modo que o Fator de Estrutura para uma mesma reflexão \mathbf{H} , será:

$$F_{\mathbf{H}} = f_{\mathbf{H}} \sum_{j=1}^N e^{2\pi i(\mathbf{H} \cdot \mathbf{r}_j)} \quad (30)$$

e

$$G_{\mathbf{H}} = g_{\mathbf{H}} \sum_{j=1}^N e^{2\pi i(\mathbf{H} \cdot \mathbf{r}_j)} \quad (31)$$

A transformada de Fourier da função $\rho(\mathbf{r})$ é $(1/V)F_{\mathbf{H}}$ e da função $\rho(\mathbf{r})^2$ é $(1/V)G_{\mathbf{H}}$.

A razão entre as duas funções é dada por:

$$F_{\mathbf{H}} = \frac{f_{\mathbf{H}}}{g_{\mathbf{H}}} G_{\mathbf{H}} = \theta_{\mathbf{H}} G_{\mathbf{H}} \quad (32)$$

Segundo o Teorema da Convolução, a Transformada de Fourier da função $\rho(\mathbf{r})^2$ será obtida pela auto-convolução da Transformada de Fourier da função $\rho(\mathbf{r})$, ou seja,

$$\begin{aligned} \frac{1}{V} G_{\mathbf{H}} &= \sum_{\mathbf{K}} \frac{1}{V} F_{\mathbf{K}} \frac{1}{V} F_{\mathbf{H}-\mathbf{K}} \\ \Rightarrow G_{\mathbf{H}} &= \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{K}} F_{\mathbf{K}} F_{\mathbf{H}-\mathbf{K}} \end{aligned} \quad (33)$$

Substituindo a equação (33) em (32) tem-se :

$$F_{\mathbf{H}} = \frac{\theta_{\mathbf{H}}}{V} \sum_{\mathbf{K}} F_{\mathbf{K}} F_{\mathbf{H}-\mathbf{K}} \quad (34)$$

Multiplicando os dois lados da equação (34) por $F_{-\mathbf{H}}$, obtem-se a forma geral da equação de Sayre:

$$|F_{\mathbf{H}}|^2 = \frac{\theta_{\mathbf{H}}}{V} \sum_{\mathbf{K}} |F_{-\mathbf{H}} F_{\mathbf{K}} F_{\mathbf{H}-\mathbf{K}}| e^{i(\varphi_{-\mathbf{H}} + \varphi_{\mathbf{K}} + \varphi_{\mathbf{H}-\mathbf{K}})} \quad (35)$$

A equação (35) é válida para estruturas centrossimétricas e não-centrossimétricas e define um conjunto de equações não lineares nas quais as fases são as incógnitas. Para altos valores de $|F_{\mathbf{H}}|$, $|F_{\mathbf{H}}|^2$ será um número real, elevado e positivo. O somatório dos termos a direita da equação (35) também será real e positivo, se os valores de $|F_{\mathbf{K}}|$ e $|F_{\mathbf{H}-\mathbf{K}}|$ forem elevados:

- Para estruturas não-centrossimétricas

$$\Phi_{\mathbf{H}\mathbf{K}} = \varphi_{-\mathbf{H}} + \varphi_{\mathbf{K}} + \varphi_{\mathbf{H}-\mathbf{K}} \cong 0 \quad (36)$$

- Para estruturas centrossimétricas, com o centro de simetria na origem, os Fatores de Estrutura são reais e, pode-se analisar o sinal do Fator de Estrutura ($S_{\mathbf{H}}$), onde $\varphi_{\mathbf{H}} = 0$ corresponde $S_{\mathbf{H}} = +1$ e $\varphi_{\mathbf{H}} = \pi$ corresponde $S_{\mathbf{H}} = -1$, ou seja:

$$S_{\text{H}} \cdot S_{\text{K}} \cdot S_{\text{H-K}} \cong +1 \quad (37)$$

As relações (36) e (37) são expressas em forma probabilística, indicando a necessidade da aplicação de métodos de probabilidade para se estimar sua confiabilidade.

II.8.1 – INVARIANTES E SEMI-INVARIANTES ESTRUTURAIS (Giacovazzo, 1980; Giacovazzo et al., 1992)

As intensidades observadas são valores que independem da escolha da origem, enquanto as fases, em geral, dependem. Desta forma, dos módulos dos Fatores de Estrutura observados pode-se obter somente informações das fases ou combinações lineares de fases que são independentes da origem escolhida. Tais valores dependem somente da estrutura e por isso são chamados *Invariantes Estruturais*. Um *Invariante Estrutural* pode ser representado pelo produto

$$F_{\text{H}_1} F_{\text{H}_2} F_{\text{H}_3} \dots F_{\text{H}_m} = \left| F_{\text{H}_1} F_{\text{H}_2} F_{\text{H}_3} \dots F_{\text{H}_m} \right| e^{i(\varphi_{\text{H}_1} + \varphi_{\text{H}_2} + \varphi_{\text{H}_3} \dots \varphi_{\text{H}_m})} \quad (38)$$

quando

$$\text{H}_1 + \text{H}_2 + \text{H}_3 + \dots + \text{H}_m = 0 \quad (39)$$

Os *invariantes estruturais* mais simples são:

1. $F_{000} = \sum_{j=1}^N Z_j$, que fornece o número de elétrons da cela unitária; sua fase é sempre zero;
2. Amplitudes dos feixes difratados ($F_{\text{H}} F_{-\text{H}} = |F_{\text{H}}|^2$), que não contêm informações sobre as fases das reflexões;
3. Tripletes Invariantes ($F_{-\text{H}} F_{\text{K}} F_{\text{H-K}}$ com fase $\varphi_{-\text{H}} + \varphi_{\text{K}} + \varphi_{\text{H-K}}$), que são combinações lineares dos vetores de espalhamento de três reflexões diferentes;
4. Quartetos Invariantes ($F_{-\text{H}} F_{\text{K}} F_{\text{L}} F_{\text{H-K-L}}$ com fase $\varphi_{-\text{H}} + \varphi_{\text{K}} + \varphi_{\text{L}} + \varphi_{\text{H-K-L}}$).

Semi-Invariantes Estruturais são fases ou combinações lineares de fases que são invariantes com relação a uma mudança de origem, desde que a posição

da origem esteja restrita a pontos da cela unitária que possuam a mesma simetria pontual (“origens permitidas”). A propriedade básica dos *Semi-Invariantes Estruturais* é a capacidade de serem transformados em *Invariantes Estruturais* pela adição de um ou mais pares de fases com simetria equivalente.

II.8.2 – MÉTODOS PROBABILÍSTICOS (Giacovazzo, 1980; Giacovazzo et al., 1992)

As relações (36) e (37) expressam a necessidade da utilização de métodos probabilísticos nos Métodos Diretos. Estes utilizam os Fatores de Estrutura Normalizados, uma vez que não dependem do ângulo de difração.

A distribuição de probabilidade para os tripletes invariantes de estruturas não-centrossimétricas, associada à equação (36), derivada por Cochran, é dada pela distribuição de *von Mises*

$$P(\Phi_{\text{HK}}) = \frac{1}{L} e^{G_{\text{HK}} \cos \Phi_{\text{HK}}} \quad (40)$$

onde L é igual a $2\pi I_0(G_{\text{HK}})$, $I_0(x)$ a função de Bessel modificada e

$$(1) \quad G_{\text{HK}} = \left(\frac{2}{\sqrt{N}} |E_{\text{H}} E_{\text{K}} E_{\text{H-K}}| \right) \text{ para átomos iguais;}$$

$$(2) \quad G_{\text{HK}} = \left(2\sigma_3 \sigma_2^{-3/2} |E_{\text{H}} E_{\text{K}} E_{\text{H-K}}| \right) \text{ para átomos diferentes. } \sigma_n = \sum_{j=1}^N Z_j^n, \quad Z_j$$

sendo o número atômico do j -ésimo átomo e N o número de átomos da cela unitária.

A distribuição de probabilidade para diferentes valores de G_{HK} , ilustrada na Figura 15, é similar a uma gaussiana. Todas as curvas têm máximo em $\Phi_{\text{HK}} \cong 0$ ($\varphi_{\text{H}} \cong \varphi_{\text{K}} + \varphi_{\text{H-K}}$). O aumento de G_{HK} provoca o estreitamento da curva de probabilidade e uma diminuição da variância da relação φ_{H} , indicando uma maior confiabilidade na indicação das fases com maiores valores de G_{HK} .

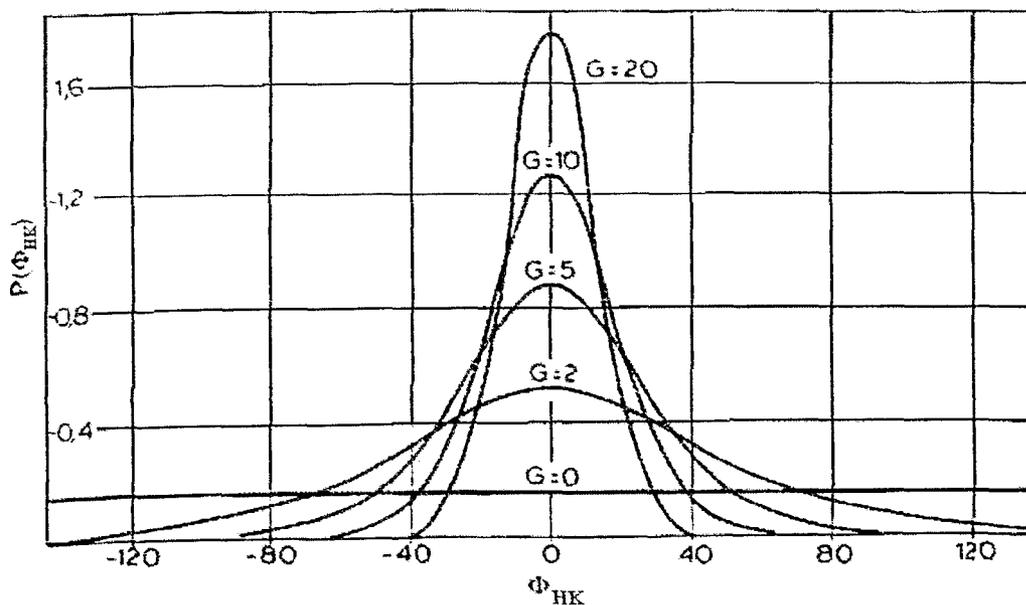


Figura 15 – Distribuição de probabilidade dos tripletes de uma estrutura não-centrossimétrica, para diferentes valores do parâmetro G_{HK} .

As relações tripletes permitem que a fase φ_H seja obtida a partir de duas fases φ_K e φ_{H-K} . Quando um conjunto de j pares de fases φ_{K_j} e φ_{H-K_j} é conhecido (com seus respectivos $|E_{K_j}|$ e $|E_{H-K_j}|$), a distribuição de probabilidade total para φ_H é dada por:

$$P(\varphi_H) = \prod_j P(\varphi_H) = A \exp\left(\sum_j G_{HK_j} \cos(\varphi_H - \varphi_{K_j} - \varphi_{H-K_j})\right) \quad (41)$$

sendo A o fator de normalização. O expoente da equação (41) pode ser desenvolvido como

$$\begin{aligned} \sum_j G_{HK_j} \cos(\varphi_H - \varphi_{K_j} - \varphi_{H-K_j}) &= \sum_j G_{HK_j} \cos[\varphi_H - (\varphi_{K_j} + \varphi_{H-K_j})] = \\ &= \cos \varphi_H \sum_j G_{HK_j} \cos(\varphi_{K_j} + \varphi_{H-K_j}) + \sin \varphi_H \sum_j G_{HK_j} \sin(\varphi_{K_j} + \varphi_{H-K_j}) = \\ &= \alpha_H \cos(\varphi_H - \beta_H) \quad (42) \end{aligned}$$

sendo

$$\alpha_H = \left[\left(\sum_j G_j \cos \omega_j \right)^2 + \left(\sum_j G_j \sin \omega_j \right)^2 \right]^{1/2} \quad (43)$$

e

$$\operatorname{tg} \beta_{\text{H}} = \frac{\left(\sum_j G_j \operatorname{sen} \omega_j \right)}{\left(\sum_j G_j \operatorname{cos} \omega_j \right)} \quad (44)$$

com G_j igual a G_{HK_j} e ω_j igual a $\varphi_{\text{K}_j} + \varphi_{\text{H-K}_j}$.

Portanto,

$$P(\varphi_{\text{H}}) = A \exp[\alpha_{\text{H}} \operatorname{cos}(\varphi_{\text{H}} - \beta_{\text{H}})] \quad (45)$$

Na Figura 16 pode-se observar um caso de expansão utilizando cinco pares de fases $\varphi_{\text{K}_j} + \varphi_{\text{H-K}_j}$ conhecidos, sendo β_{H} o valor mais provável da fase φ_{H} . A equação (44) fornece a fase φ_{H} e é conhecida como *fórmula da tangente*, que constitui a base do método da multissolução usado para determinação das fases.

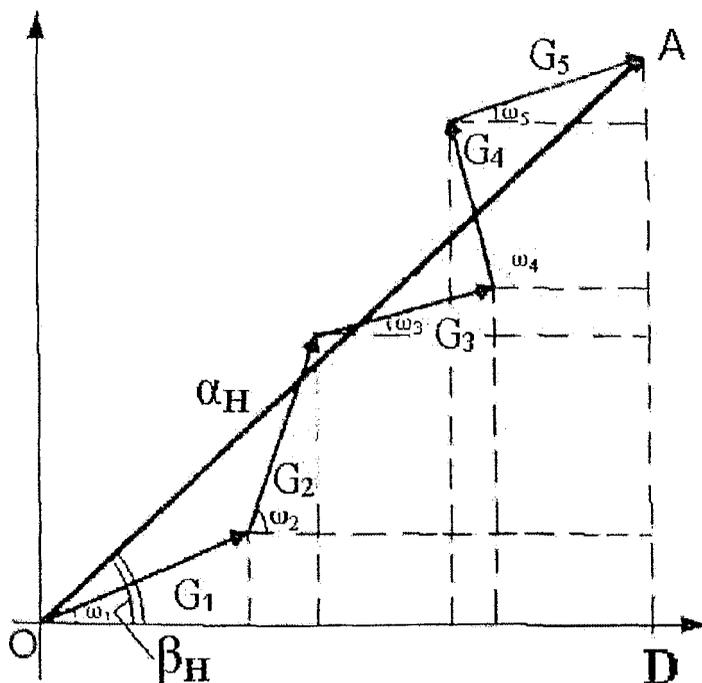


Figura 16 – Representação vetorial da combinação de cinco tripletezes do tipo $\varphi_{\text{H}} \cong \varphi_{\text{K}} + \varphi_{\text{H-K}}$, envolvendo uma mesma reflexão H.

Para estruturas centrossimétricas, a probabilidade da relação de sinais, dada pela equação (37), estar correta é:

$$P^+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{tgh}(\sigma_3 \sigma_2^{-3/2} |E_{\text{H}} E_{\text{K}} E_{\text{H-K}}|) \quad (46)$$

Pode-se observar que $P^+ > 1/2$ quando $S_K S_{H-K} = +1$ e $P^+ < 1/2$ quando $S_K S_{H-K} = -1$.

Quando existem várias relações para o mesmo S_H

$$S_H \cong S_{K_j} S_{H-K_j} \quad j = 1, 2, \dots \quad (47)$$

a probabilidade P^+ é dada por:

$$P^+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{tgh} \left(\sigma_3 \sigma_2^{-3/2} |E_H| \sum_j E_{K_j} E_{H-K_j} \right) \quad (48)$$

A Figura 17 mostra que a probabilidade de se determinar sinais corretos aumenta usando-se reflexões que tenham as maiores magnitudes de E e tantos termos quanto possível no somatório.

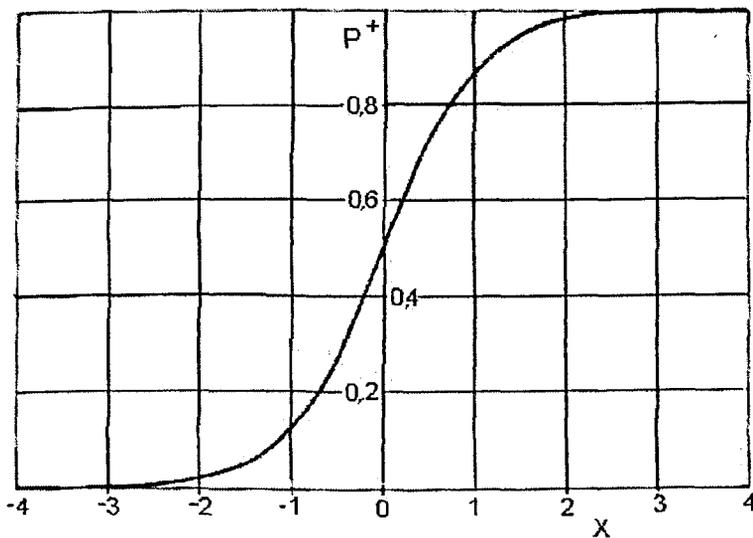


Figura 17 – Curva de $P^+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{tgh}(x)$, em função de x .

A equação (40) pode ser expandida para o caso de *invariantes estruturais* de quatro fases (quartetos), considerando $\Phi_{HK} = Q$, dado por:

$$Q = \varphi_H + \varphi_K + \varphi_L + \varphi_{H-K-L} \quad (49)$$

A distribuição de probabilidade para este caso indica que $Q \cong 0$ com variância dependente de

$$B = (2/N) |E_H E_K E_L E_{H+K+L}| \quad (50)$$

sendo N o número de átomos da cela unitária.

Devido ao fator $1/N$, algumas estruturas de tamanho razoável terão um valor de B muito pequeno; desta forma, a estimativa dos quartetos não poderá ser usada na prática. A solução encontrada por Schenk foi considerar os quartetos como a soma de dois tripletes, ou seja:

$$T_1 = \varphi_H + \varphi_K - \varphi_{H+K} \quad (51)$$

e

$$T_2 = \varphi_L + \varphi_{H+K+L} - \varphi_{H+K} \quad (52)$$

Se $|E_{H+K}|$ é grande, teremos $T_1 \cong 0$ e $T_2 \cong 0$ e desta forma $Q = T_1 + T_2 \cong 0$, com maior confiabilidade do que a indicada pela equação (50). Similarmente, o mesmo quarteto pode ser escrito como a soma de outros dois pares de tripletes, com Q dependendo de $|E_{H+L}|$ e $|E_{K+L}|$. Assim, pode-se dizer que o quarteto não depende apenas das *quatro magnitudes básicas* ($|E_H|$, $|E_K|$, $|E_L|$ e $|E_{H+K+L}|$), mas também das *três magnitudes combinadas* ($|E_{H+K}|$, $|E_{H+L}|$ e $|E_{K+L}|$). Se os três últimos módulos são também elevados, a indicação de que $Q \cong 0$ é confiável. Empiricamente, foi descoberto que, quando as magnitudes combinadas têm valores pequenos, $Q \approx \pi$ ($\cos Q \approx -1$ e por isso, chamados de *quartetos negativos*).

II.8.3 – FIXAÇÃO DA ORIGEM E DO ENANTIOMORFO (Giacovazzo et al., 1992)

Para se determinar os semi-invariantes estruturais é necessário que a origem da cela unitária seja fixada. A simetria do grupo espacial impõe algumas restrições sobre os pontos onde a origem pode estar localizada. Somente os lugares com mesma simetria pontual serão apropriados e representam as chamadas “*origens possíveis*”.

Para fixar a origem, define-se a fase de três Fatores de Estrutura correspondentes a três vetores do espaço recíproco que cumpram as seguintes condições:

- sejam linearmente independentes;
- possuam valor elevado do módulo do Fator de Estrutura Normalizado (condição necessária em função das relações de probabilidade).

Para grupos centrossimétricos, a origem é escolhida preferencialmente sobre um centro de simetria. Por exemplo, no grupo espacial $P\bar{1}$ as origens permitidas ficam sobre os oito centros de inversão distintos da cela unitária, ilustrados na Figura 18 [(0,0,0); (0,0,½); (0,½,0); (0,½, ½); (½,0,0); (½,0,½); (½,½,0); (½,½,½)]. Quando a origem é translada de (0,0,0) para (½,0,0), por exemplo, a fase $\varphi_{\mathbf{H}}$ da reflexão $\mathbf{H} = (hkl)$ mudará por $-\pi h$; isto equivale a dizer que o sinal da reflexão mudará ou não dependendo se h for ímpar (i) ou par (p).

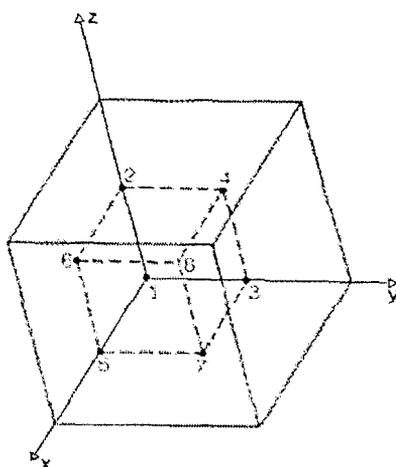


Figura 18 – Posição dos oito centros de inversão numa cela $P\bar{1}$.

A Tabela 3 ilustra as variações de sinais das reflexões, divididas em grupos de paridade, quando a origem é escolhida sobre um dos 8 centros de inversão distintos em uma cela $P\bar{1}$. Reflexões do tipo ppp são semi-invariantes estruturais e não podem ser usadas para distinguir entre as origens possíveis. Se uma reflexão ppi de sinal positivo é escolhida, as origens possíveis ficam restritas a quatro centros de inversão (origens 1, 3, 5, 7 da Tabela 3). Para reduzir a ambiguidade, é necessário fixar o sinal de uma outra reflexão de paridade distinta, por exemplo, uma reflexão ipp de sinal positivo restringirá as origens possíveis aos pontos 1 e 3. Finalmente, para fixar inequivocamente a origem, o sinal de uma terceira reflexão deverá ser fixado. Neste caso, a escolha de um sinal positivo para a reflexão iip fixa a origem em (0,0,0).

Tabela 3 – Variações dos sinais das reflexões, divididas em grupos de paridade, para uma cela $P\bar{1}$.

Origem	paridade da reflexão							
	<i>ppp</i>	<i>ppi</i>	<i>pip</i>	<i>pii</i>	<i>ipp</i>	<i>ipi</i>	<i>iip</i>	<i>iii</i>
(1) 0, 0, 0	+	+	+	+	+	+	+	+
(2) 0, 0, ½	+	-	+	-	+	-	+	-
(3) 0, ½, 0	+	+	-	-	+	+	-	-
(4) 0, ½, ½	+	-	-	+	+	-	-	+
(5) ½, 0, 0	+	+	+	+	-	-	-	-
(6) ½, 0, ½	+	-	+	-	-	+	-	+
(7) ½, ½, 0	+	+	-	-	-	-	+	+
(8) ½, ½, ½	+	-	-	+	-	+	+	-

Procedimentos similares podem ser adotados para outros grupos espaciais. Para o grupo espacial não centrossimétrico $P2_1$, com o eixo b paralelo ao eixo helicoidal de ordem 2, as origens permitidas são todos os pontos sobre os 4 eixos 2_1 em $(0, y, 0)$, $(\frac{1}{2}, y, 0)$, $(0, y, \frac{1}{2})$, $(\frac{1}{2}, y, \frac{1}{2})$, como ilustrado na Figura 19. A escolha dos eixos helicoidais de ordem 2 corresponde àquela de um dos 4 centros de inversão sobre a projeção ao longo de y ; as reflexões $h0l$ projetadas tem fases restritas a 0 ou π . As fases φ_{p0p} são semi-invariantes e de fato os planos cristalinos de paridade ($p0p$) passam através das origens permitidas. Por outro lado, as fases φ_{i0p} terão, por exemplo, um valor zero se a origem for escolhida em $(0, y, 0)$ ou $(0, y, \frac{1}{2})$, e um valor π se a origem está sobre os outros dois eixos helicoidais. Fixando a fase $\varphi_{i0p} = 0^\circ$ as origens ficam restritas aos dois primeiros eixos 2_1 . Uma segunda fase do tipo φ_{p0i} (ou φ_{i0i}) assumirá um valor zero em $(0, y, 0)$ e um valor π em $(0, y, \frac{1}{2})$. Fixando $\varphi_{p0i} = 0^\circ$ as origens ficam restritas sobre o primeiro eixo helicoidal. Para a fixação inequívoca da origem ao longo do eixo y , temos que fixar uma fase do tipo φ_{h1l} , pois os planos $(h1l)$ interceptam o eixo y somente uma vez.

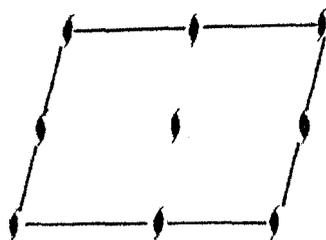


Figura 19 – Projeção ao longo do eixo y de uma cela $P2_1$, com os eixos helicoidais de ordem 2 paralelos ao eixo b .

Para grupos espaciais centrados, o número de fases utilizadas para fixar a origem é menor, pois algumas origens permitidas estão relacionadas por simetria translacional e são indistinguíveis.

Em grupos não-centrossimétricos é necessário também escolher entre as duas formas enantioméricas possíveis. A mudança de uma forma enantiomérica para a outra, provoca uma mudança no sinal das fases individuais e, como conseqüência, nos sinais de todas as combinações lineares de fases. Em geral, a fixação do enantiomorfo consiste na restrição adequada dos invariantes ou semi-invariantes estruturais num intervalo entre 0 e π .

A Figura 20 resume as etapas envolvidas no processo de determinação das fases usando os Métodos Diretos.

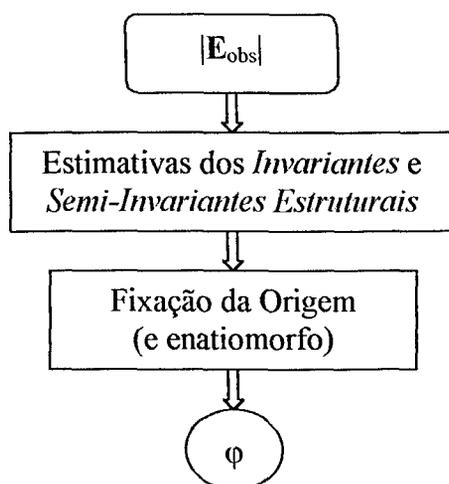


Figura 20 – Fluxograma do processo de determinação das fases por Métodos Diretos.

II.8.4 – OBTENÇÃO DO CONJUNTO INICIAL DE FASES (Giacovazzo et al., 1992)

O método mais usado para a obtenção do conjunto de fases é o Método da Multissolução da fórmula da tangente (equação 44).

Em geral, as únicas fases conhecidas (as que definem a origem e fixam o enantiomorfo) não são suficientes para iniciar o processo de determinação das fases dos Fatores de Estrutura. A obtenção de novas fases, que comporão o conjunto inicial de fases, pode ser efetuada através do método da convergência. Este método inicia por calcular os valores de φ_{H} para todas as reflexões

envolvidas nas relações (36) e (37). Valores elevados de φ_{H} significam que uma fase está envolvida em um grande número de relações, provavelmente corretas.

O procedimento utilizado é a eliminação das reflexões com menores valores de φ_{H} , uma a uma. Cada reflexão é eliminada juntamente com as relações de fase nas quais ela está envolvida e novos valores de φ_{H} são calculados para as reflexões restantes.

Eliminada uma reflexão, deve-se verificar se entre as que permaneceram encontram-se as necessárias para definir a origem. Quando não, a última reflexão a ser eliminada deve ser usada para determinação da origem, caso contrário a convergência continua. O número total de combinações de valores a ser desenvolvido pela fórmula da tangente será

$$n = 4^{ng} \times 2^{ns} \quad (53)$$

sendo ng e ns o número de reflexões gerais e especiais do conjunto inicial.

Este número cresce com o aumento de ns e ng e apenas com a diminuição do número de reflexões do conjunto inicial de fases pode-se manter o tempo computacional dentro de parâmetros razoáveis. O tempo de processamento pode ser minimizado pela utilização de *Mágicos Inteiros* (White & Woolfson, 1975), os quais permitem uma redução do número de combinações com a mínima adição de erro às fases.

II.8.5 – FIGURAS DE MÉRITO (Giacovazzo et al., 1992; Woolfson, 1997)

Os conjuntos finais de fases obtidos como resultado da aplicação do Método da Multissolução, devem ser analisados, separadamente, segundo critérios que permitam a escolha do conjunto mais adequado cujas fases possam levar à solução correta da estrutura. Para este propósito, utilizam-se funções denominadas *Figuras de Mérito*, que se baseiam em propriedades que o conjunto final de fases correto deve possuir. Várias figuras de mérito são propostas atualmente, mas sua utilização prática varia em função do programa usado na determinação da estrutura.

Algumas figuras de mérito são baseadas na concordância entre os valores estimados e atribuídos aos invariantes e semi-invariantes de estrutura. Uma forma geral é dada por:

$$SSFOM(j) = \frac{\sum_r G_{jr} \cos(\Phi_{jr})}{\sum_r |G_{jr}| D_1(|G_{jr}|)} = \frac{T_j}{B_j} \quad (54)$$

Para $j = 1$ e 2 , SSFOM denota os semi-invariantes estruturais de uma fase e de duas fases, respectivamente. Para $j = 3$, SSFOM é calculada para triplete negativos e $j = 4$ envolve os quartetos negativos. r é calculado sobre todas as relações estimadas para cada tipo. $D_1(|G_{jr}|)$ é o valor esperado de $\cos\Phi_{jr}$ (no caso dos quartetos negativos é $\cos Q$) dado por $I_1(G_j)/I_0(G_j)$.

A informação contida nas várias figuras de mérito SSFOM podem ser combinadas da seguinte forma:

$$CPHASE = \frac{T_1 + T_2 + T_3 + T_4}{B_1 + B_2 + B_3 + B_4} \quad (55)$$

A figura de mérito combinada CPHASE pondera, automaticamente, a importância das figuras de mérito individuais. Por exemplo, em estruturas para as quais há pequeno número de semi-invariantes de estrutura de uma fase e com baixa confiabilidade, a contribuição de T_1 e B_1 para CPHASE será negligenciada.

II.9 – MAPA DE DENSIDADE ELETRÔNICA E REFINAMENTO DA ESTRUTURA (Giacovazzo et al., 1992; Drenth, 1994; Cullity & Stock, 2001)

O melhor conjunto de fases, indicado pelas figuras de mérito, é utilizado para a construção do mapa de densidade eletrônica do modelo, usando a série de Fourier ilustrada na equação (56).

$$\rho_{uvw} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} |E_{hkl}| e^{\varphi_{hkl}} \cdot e^{-2\pi i(hu+kv+lw)} \quad (56)$$

Os máximos do mapa de densidade correspondem às coordenadas fracionárias dos átomos na cela unitária. Sua interpretação consiste na análise das distâncias e ângulos de ligação, que permitirá a diferenciação e identificação dos átomos da molécula.

A obtenção do modelo inicial é realizada considerando-se todos os átomos iguais e com mesmo fator de temperatura isotrópico. Esta aproximação é adequada para a resolução da estrutura por métodos diretos, contudo deve-se melhorar o modelo indicando os fatores de espalhamento atômico e de temperatura anisotrópico para cada átomo. O refinamento do modelo consiste também na mudança dos parâmetros posicionais e do fator de temperatura com a finalidade de se buscar uma melhor descrição do modelo em relação aos dados experimentais.

II.9.1 – SÍNTESE DE FOURIER DIFERENÇA (Giacovazzo et al., 1992)

Através da Síntese de Fourier Diferença pode-se localizar átomos que ainda não foram incluídos no modelo, bem como, observar erros decorrentes do posicionamento dos átomos, parâmetro de deslocamento térmico e identificação incorreta de átomos. O método baseia-se na observação da diferença entre os Fatores de Estrutura observados e calculados:

$$\Delta F = F_{(obs)} - F_{(calc)} \quad (57).$$

Utilizando-se a equação (14) pode-se determinar a densidade eletrônica calculada (modelo) e observada (estrutura real):

$$\rho_{uvw(calc)} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} F_{hkl(calc)} e^{-2\pi i(hu+kv+lw)} \quad (58)$$

$$\rho_{uvw(\text{obs})} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} F_{hkl(\text{obs})} e^{-2\pi i(hu+kv+lw)} \quad (59)$$

A diferença entre as equações (58) e (59) fornece os desvios entre as estruturas observadas e calculadas:

$$\Delta\rho_{uvw} = \rho_{(\text{obs})} - \rho_{(\text{calc})} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} (F_{hkl(\text{obs})} - F_{hkl(\text{calc})}) e^{-2\pi i(hu+kv+lw)} \quad (60)$$

Contudo, como as fases da estrutura real não são conhecidas, pode-se assumir que $\varphi_{\text{real}} \cong \varphi_{\text{calc}}$. A equação (60) pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$\Delta\rho_{uvw} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} |F_{hkl(\text{obs})} - F_{hkl(\text{calc})}| e^{i\{\varphi_{hkl} - 2\pi i(hu+kv+lw)\}} \quad (61)$$

Se um átomo não foi identificado, a densidade eletrônica calculada sobre sua posição será zero, enquanto que a densidade eletrônica observada terá um ponto de máximo. A Síntese de Fourier-Diferença mostrará o pico da posição do átomo e então pode-se corrigir o modelo.

II.9.2 – MÉTODOS DOS MÍNIMOS QUADRADOS (Giacovazzo et al., 1992; Drenth, 1994)

O Método dos Mínimos Quadrados é a principal técnica de refinamento para estruturas pequenas. É um método iterativo, onde a cada ciclo do refinamento os parâmetros refinados mudam, provocando a aproximação dos valores calculados e experimentais. O refinamento estará encerrado quando os parâmetros não mais variarem. A função a ser minimizada é dada por:

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} \left(|F_{hkl(\text{obs})}| - |F_{hkl(\text{calc})}| \right)^2 \quad (62)$$

sendo w o fator de ponderação (peso) atribuído aos dados observados.

As *figuras de mérito* chamadas de índices de discordância avaliam o modelo refinado. As mais importantes são:

$$R = \frac{\sum \| |F_{(obs)}| - |F_{(calc)}| \|}{\sum |F_{(obs)}|} \quad (63)$$

$$R_w = \left\{ \frac{\sum [w(F_{(obs)}^2 - F_{(calc)}^2)]^2}{\sum w(F_{(obs)}^2)^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (64)$$

A verificação da adequação do sistema de pesos utilizados, na etapa de refinamento, é dada pelo índice “goodness of fit” (GooF ou S)

$$GooF = S = \left\{ \frac{\sum [w(F_{(obs)}^2 - F_{(calc)}^2)]^2}{(n - p)} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (65)$$

sendo:

n o número de reflexões observadas;

p o número total de parâmetros refinados.

Esse índice é usado para medir o grau de adequação entre a distribuição encontrada pela diferença $|F_{obs}|$ e $|F_{calc}|$, e as distribuições esperadas com os pesos usados no refinamento. Verifica-se a confiabilidade do modelo estrutural e do sistema de pesos utilizados, quando o valor de *GooF* tende a 1,0. *GooF* também indica a necessidade de refinamento do *Coefficiente de Extinção*.

III - Metodologia

Os compostos estudados, derivados nitrogenados do ADV, foram sintetizados pelo grupo de pesquisa da Profª. Dra. Dorila Piló-Veloso do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais (Rubinger et al., 1991; Castelo-Branco, 2001).

O composto AVHX foi recristalizado no Laboratório de Química Orgânica do Grupo de Fotoquímica e Química da Madeira do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. Monocristais de AVHX foram obtidos por evaporação lenta da mistura benzeno (P.A. INLAB) e etanol (Grau espectroscópico VETEC) na proporção 1:6 (v/v). O frasco foi acondicionado em um dessecador, com a válvula aberta, à temperatura ambiente. Os demais compostos foram fornecidos na forma de monocristais.

O procedimento adotado para a determinação das estruturas cristalinas e moleculares foi:

1. **Coleta de Dados:** Monocristais, adequados à técnica de difração de raios-X, foram colocados em um difratômetro Bruker Nonius Kappa CCD (Nonius, 2003) para coleta dos dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados. Utilizando o programa *DENZO-SMN* (Otwinowski & Minor, 1997), os parâmetros cristalinos iniciais foram obtidos. Os picos foram indexados e os parâmetros cristalinos refinados.
2. **Redução de Dados:** As intensidades foram convertidas em módulos de Fatores de Estrutura através dos programas *Denzo-SMN* e *Scalepack* (Otwinowski & Minor, 1997). Nesta etapa, realizou-se a análise estatística de $|E|$ e a análise das ausências sistemáticas, para determinação do grupo espacial no qual o composto cristaliza.
3. **Resolução da Estrutura:** Utilizando métodos diretos, determinou-se o modelo inicial das estruturas cristalinas dos compostos, usando o Programa SIR-2002 (Burla et al., 2003).
4. **Refinamento da Estrutura:** Aplicou-se no refinamento o método dos Mínimos Quadrados, usando matriz completa, através do programa

SHELXL-97 (Sheldrick, 1997). O refinamento foi acompanhado por cálculos de sínteses de Fourier-diferença e de distâncias e ângulos de ligação.

A sobreposição das estruturas foi realizada usando o programa HYPERCHEMISTRY 5.11 (Hypercube, 1999). As representações gráficas das estruturas cristalinas foram efetuadas utilizando os programas ORTEP-3 (Farugia, 1997) e MERCURY-1.12 (CCDC, 2003).

Todas as etapas foram realizadas em um microcomputador Pentium PRO 200MHz com 64 Mb de memória RAM.

III.1 – COLETA DE DADOS

A Figura 21 ilustra o difratômetro Bruker Nonius Kappa CCD, usado no presente trabalho, para a coleta de dados dos feixes de raios-X difratados. O equipamento consiste de uma fonte de raios-X, um goniostato *kappa* e um detetor de área tipo CCD (“*Charge Couple Device*”). O goniostato *kappa* possui um sistema de quatro graus de liberdade (teta, ômega, Kappa e phi). A cabeça goniométrica é montada na direção do eixo phi, que se apoia sobre o bloco kappa. O terceiro movimento de rotação do cristal é efetuado pelo bloco ômega que está conectado ao bloco Kappa e à base do difratômetro. Existe um quarto eixo rotacional, 2 teta, que realiza o movimento do detetor. Têm-se, então, três possibilidades de rotação para a amostra e uma para o detetor. O ângulo entre os eixos kappa e ômega e entre os eixos kappa e phi é aproximadamente de 50°. O detetor também pode movimentar-se através do eixo translacional DX, que determina a distância do mesmo ao cristal.

No detetor tipo CCD (Figura 22), os feixes de raios-X difratados atravessam a janela de berílio e são transformados em luz visível por um agente fosforescente (Gd_2O_2S dopado com Têrbio). As fibras óticas no “taper” conduzem a luz até o CCD, que a converte em um sinal elétrico. O sinal lido é amplificado no detetor, digitalizado e segue diretamente ao computador. A grande vantagem do uso do detetor de área é a alta velocidade e exatidão da coleta de dados, permitindo a medida de intensidade de milhares de reflexões em poucas horas (Nonius, 2003).

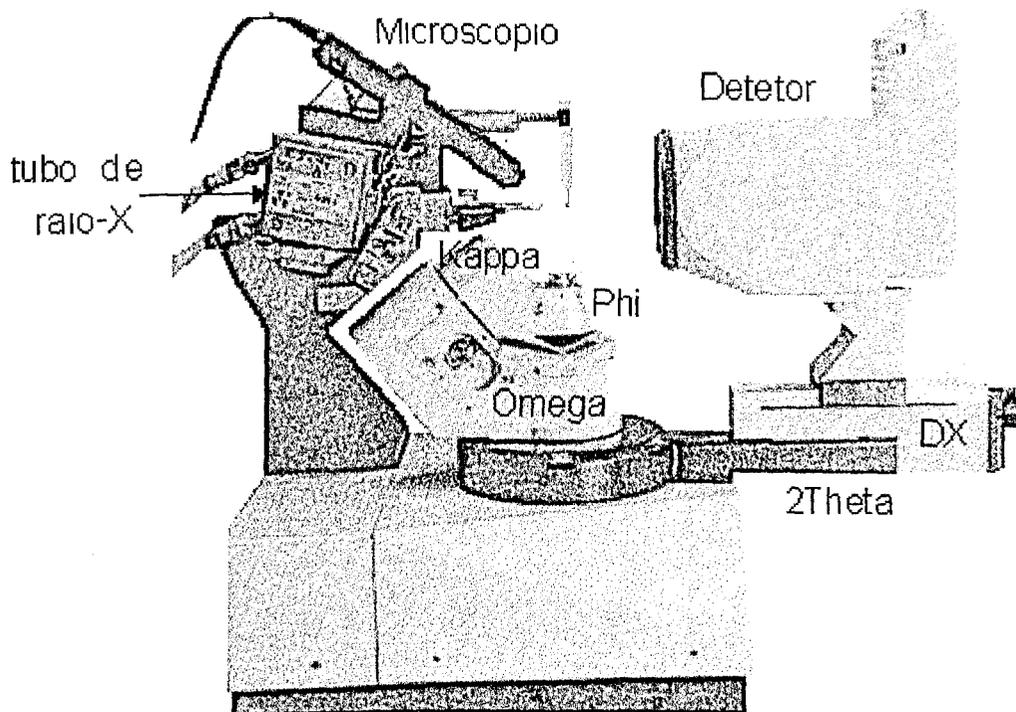


Figura 21: Ilustração do difratômetro Kappa CCD.

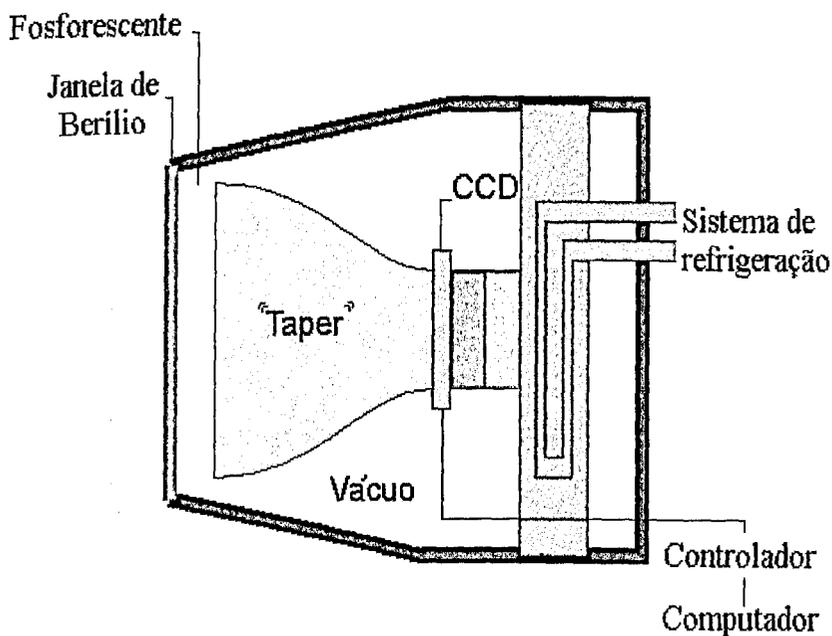


Figura 22: Representação do detector CCD.

III.2 – REDUÇÃO DE DADOS

As intensidades dos feixes de raios-X difratados, coletadas no difratômetro Kappa CCD, foram transformadas em módulos de Fatores de Estrutura observados utilizando-se os programas *Xdisplay*, *Denzo-SMN* e *Scalepack* (Otwinowski & Minor, 1997).

O tratamento dos dados seguiu as seguintes etapas:

- (1) visualização e análise preliminar dos dados não-processados;
- (2) indexação do padrão de difração;
- (3) refinamento dos parâmetros do cristal e do detetor;
- (4) integração dos máximos de difração;
- (5) determinação dos fatores de escala entre as medidas;
- (6) refinamento preciso dos parâmetros, usando todo o conjunto de dados;
- (7) análise estatística e cálculo da média das intensidades das reflexões relacionadas pela simetria do grupo espacial.

A visualização dos dados foi realizada pelo programa *Xdisplayf*. As etapas de (1) a (4) foram efetuados usando o programa *Denzo-SMN*. Para a indexação dos picos, primeiramente determinou-se os parâmetros do detetor e do cristal. Os parâmetros do detetor referem-se à orientação do feixe de raios-X, à distância do cristal ao detetor, ao comprimento de onda da radiação usada e à determinação das coordenadas consideradas como o centro do detetor (placa). Os parâmetros do cristal referem-se à orientação do cristal e à cela unitária utilizada para indexação dos dados. Após as primeiras fotos de difração, realizou-se uma busca automática de todos os possíveis índices. Encontrar valores (números inteiros) para um índice em todas as reflexões (por exemplo, h) é equivalente a encontrar a direção, no espaço real, de um eixo cristalino (no caso a). Determinar um vetor no espaço real é equivalente a encontrar a periodicidade do retículo recíproco. Os valores encontrados para o índice h são independentes dos encontrados para outro índice (por exemplo, k).

A indexação dos picos observados foi realizada utilizando-se três vetores linearmente independentes do espaço-real, que apresentavam determinante mínimo (menor volume da cela unitária).

No procedimento de redução da cela, calculou-se todas as possíveis celas unitárias e suas distorções foram ilustradas em comparação ao retículo triclinico utilizado na indexação dos dados. A cela unitária mais adequada para descrever o cristal foi a que apresentou mais alta simetria e distorção mínima.

As intensidades foram medidas somando-se os valores registrados por cada “*pixel*” do detetor. A radiação de fundo (*Background*) também foi levada em consideração. A integração dos picos de intensidade foi realizada utilizando-se a equação:

$$I = \frac{\sum \frac{p_i(M_i - B_i)}{V_i}}{\sum \frac{p_i}{V_i}} \quad (66)$$

sendo:

M_i a soma do pico de Bragg e da radiação de fundo;

B_i o valor da radiação de fundo;

p_i o valor do perfil previsto;

V_i a variância (σ^2) de M_i .

As correções de *Lorentz-polarização* aos valores das intensidades foram aplicadas utilizando as equações (16) e (18) implementadas no programa *Denzo-SMN*.

Os dados de intensidade coletados em detetor de área são, em geral, observados em diversas imagens, fazendo-se necessário o escalonamento e a média das reflexões equivalentes. Estas etapas foram realizadas usando o programa *Scalepack*, juntamente com o refinamento global dos parâmetros do cristal (etapas de 5 a 7).

A análise da qualidade dos dados coletados e da escolha do sistema cristalino foi realizada através do fator R_{interno} :

$$R_{\text{int}} = \frac{\sum |I_{(obs)}^2 - \langle I_{(obs)}^2 \rangle|}{\sum I_{(obs)}^2} \quad (67)$$

III.3 – RESOLUÇÃO DA ESTRUTURA

As estruturas foram resolvidas por métodos diretos utilizando-se o programa *SIR-2002* (“*Semi-Invariants Representation*”) (Burla et al., 2002; Burla

et al., 2003). O programa determina a origem e fixa o enantiomorfo automaticamente.

Os seguintes passos foram realizados utilizando-se o programa:

- a) *NORMAL*: Através do método de Wilson, determina-se os fatores de escala (k) e de temperatura (B); calcula-se os Fatores de Estrutura Normalizados;
- b) *INVARIANTS*: Tripletes relacionados às reflexões com valores elevados de Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$ e quartetos negativos são estocados para o uso no processo de determinação das fases. Quartetos negativos são gerados pela combinação de tripletes psizero em pares (relação de dois Fatores de Estruturas de elevados valores de $|E|$ com outro onde $|E|$ é próximo a zero);
- c) *PHASE*: Os conjuntos de fases são completados pelo uso do método de multissolução da fórmula da tangente, utilizando tripletes e quartetos negativos.

No programa SIR2002 (Burla et al., 2002), aproximadamente 70 % das reflexões medidas (aquelas com valores elevados de $|E|$) são utilizadas no procedimento de obtenção das fases, com fator de confiabilidade W dado pelo coeficiente:

$$W = D_1(R_{(obs)} \cdot R_{(calc)} / 2) \quad (68)$$

sendo:

R o módulo do fator de estrutura normalizado;

D_1 a razão entre as funções de Bessel modificadas de ordem 0 e 1 [$D_1(x) = I_1(x)/I_0(x)$].

Devido às suas características de pequenos valores de $R_{(obs)}$, as reflexões restantes não são utilizadas no processo de obtenção das fases. A figura de mérito implementada no programa é uma razão entre o coeficiente de correlação (CC) e o valor médio $\langle R_{(calc)}^2 \rangle$ das reflexões de fraca intensidade:

$$\text{RAT} = \frac{\text{CC}}{\langle R_{(calc)}^2 \rangle} \quad (69)$$

sendo:

$$\text{CC} = \frac{\left(\langle R_{(obs)}^2 \cdot W^2 \rangle - \langle R_{(obs)}^2 \rangle \cdot \langle W^2 \rangle \right)}{\left(\langle R_{(obs)}^4 \rangle \cdot \langle R_{(obs)}^2 \rangle^2 \right)^{1/2} \cdot \left(\langle W^4 \rangle \cdot \langle W^2 \rangle^2 \right)^{1/2}}$$

e $0,1 < R_{(obs)} < 1,2$.

O numerador de RAT envolve W e as reflexões ativamente usadas no processo de obtenção das fases e seu valor deve ser máximo para a solução correta. O denominador de RAT depende das reflexões que não estão envolvidas no processo e deve ser mínimo para a solução correta. Desta maneira, o conjunto de fases mais promissor apresenta valor máximo da figura de mérito RAT.

III.4 – REFINAMENTO DA ESTRUTURA

As estruturas foram refinadas pelo Método dos Mínimos Quadrados (equação 62), através do programa SHELXL-97 (Sheldrick, 1997), até que as alterações nos parâmetros atômicos não mais variassem. O programa adota o seguinte sistema de peso:

$$w = \frac{1}{\left[\sigma^2(F_{obs}^2) + (aP)^2 + bP \right]} \quad (70)$$

sendo:

a e b parâmetros empíricos;

$$P = \frac{2F_{calc}^2 + \text{Max}(F_{obs}^2, 0)}{3}$$

Os parâmetros de deslocamento térmico dos átomos não-hidrogenóides foram refinados de acordo com o modelo de deslocamento anisotrópico. Os fatores de temperatura isotrópicos dos átomos de hidrogênio dos grupamentos metila e hidroxila foram estabelecidos como sendo 1,5 vezes o valor do fator de temperatura isotrópico equivalente do átomo ao qual se ligam; e dos demais

átomos de hidrogênio, 1,2 vezes o fator de temperatura isotrópico equivalente do átomo ao qual se ligam.

Os átomos de hidrogênio tiveram suas posições identificadas nos mapas de Fourier-Diferença (AVHX, POLAM e POLCHA) ou foram gerados a partir da geometria dos átomos ao qual se ligam, com distâncias de ligação fixadas (POLPIPA).

IV – Resultados e Discussões

IV.1 – DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS

IV.1.1 – DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DO ÁCIDO 6 α ,7 β -DIIDROXIVOUACAPAN-17 β -HIDROXÂMICO MONOHIDRATADO (AVHX)

Um cristal de AVHX, com dimensões de 0,20 x 0,20 x 0,20 mm, foi submetido à coleta de dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados em um difratômetro Bruker Nonius Kappa CCD, alocado no Departamento de Química da Universidade Federal de Alagoas. O experimento foi realizado a 293 K, utilizando radiação de MoK α (0,71073 Å) monocromatizada por cristal de grafite. Foram coletadas 7.466 reflexões com intervalo de θ de 3,16 a 27,57°.

Os dados de intensidades foram indexados. A análise dos dados revelou simetria de Laue 2/m (retículo monoclinico). As intensidades dos feixes de raios-X difratados foram transformadas em módulos de Fatores de estrutura observados ($|F_{obs}|$).

A simetria de Laue 2/m apresenta reflexões independentes correspondentes a um quarto da esfera de reflexão, uma vez que:

$$I_{hkl} = I_{h-kl} = I_{-hk-l} = I_{-h-k-l};$$

$$I_{-hkl} = I_{hk-l} = I_{h-k-l} = I_{-h-kl};$$

$$I_{hkl} \neq I_{-hkl} .$$

Dessa forma, das 7.466 reflexões coletadas, 4.057 reflexões correspondem ao conjunto de dados independente ($R_{int} = 0,028$).

A curva experimental da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados ($|E|$) aproxima-se da curva esperada para estruturas não-centrossimétricas, como ilustrado na Figura 23, indicando que a estrutura do composto em estudo era não-centrossimétrica.

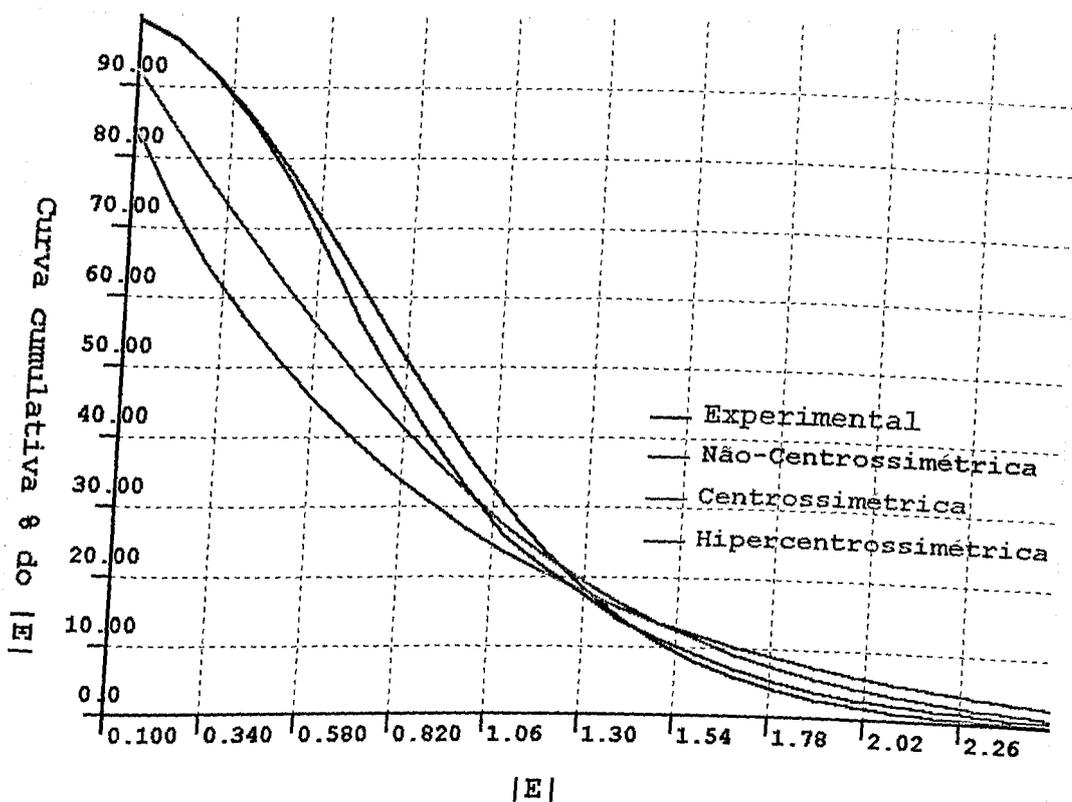


Figura 23 – Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, para o composto AVHX.

A análise das ausências sistemáticas permite concluir que o grupo espacial é $P2_1$, pois:

- Não ocorrem ausências sobre as reflexões do tipo hkl (retículo primitivo);
- As reflexões do tipo $0k0$ estão ausentes quando $k = 2n+1$ (eixo 2_1 paralelo à direção de \mathbf{b}).

O grupo espacial $P2_1$, representado na Figura 24, apresenta duas posições equivalentes por simetria $[(x, y, z); (-x, \frac{1}{2}+y, -z)]$ e a origem da cela unitária é fixada sobre o eixo helicoidal de ordem 2 (2_1).

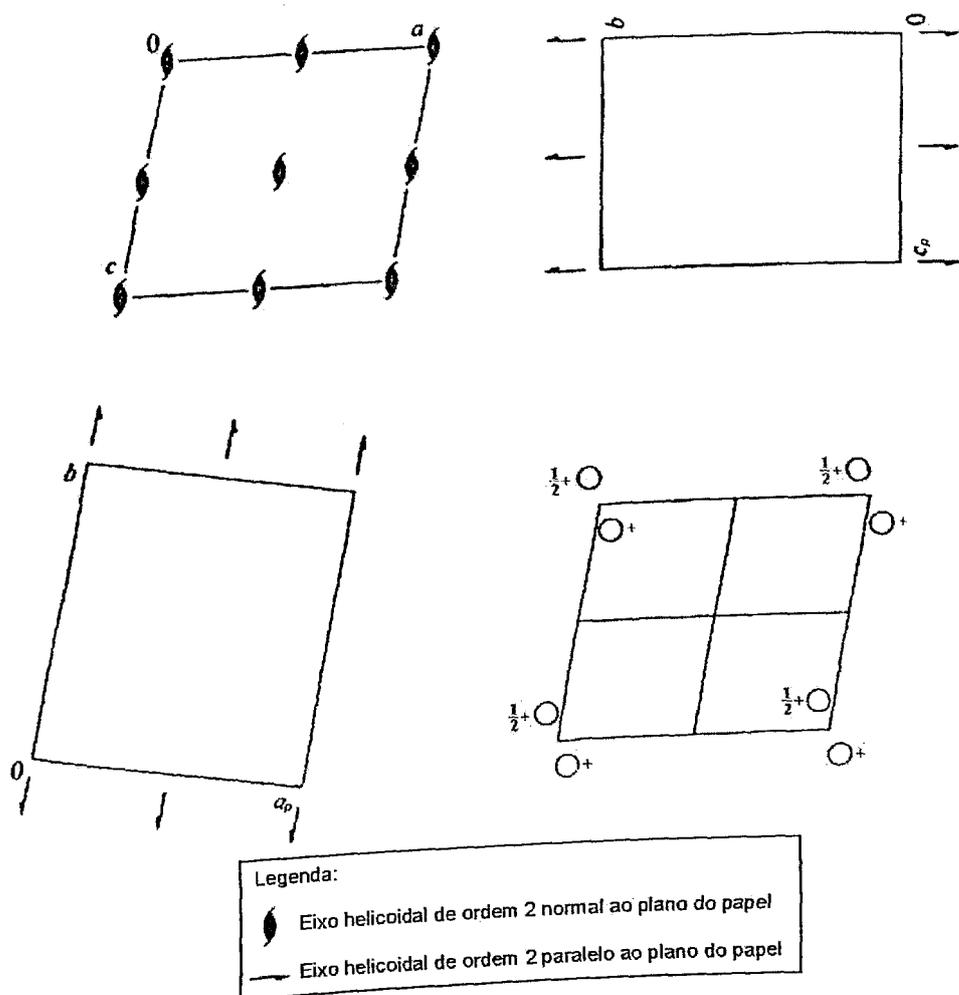


Figura 24 – Representação do grupo espacial $P2_1$, com suas operações de simetria e posições equivalentes (Hahn, 1996).

A partir dos módulos dos Fatores de Estrutura normalizados foram gerados 2.840 tripletes e 5.941 quartetos negativos utilizando 263 reflexões mais fortes ($E_{\min} = 1,506$). Os conjuntos de fases foram obtidos através do método da multissolução da fórmula da tangente e o melhor conjunto de fases apresentou uma figura de mérito (RAT) igual a 1,959.

O mapa de densidade eletrônica obtido, usando o melhor conjunto de fases, possibilitou a identificação das posições de todos os átomos não-hidrogenóides da molécula, inclusive do átomo de oxigênio da molécula de água de cristalização.

As posições dos átomos de hidrogênio foram encontradas através de sínteses de Fourier-Diferença e refinadas. Avaliou-se a concordância entre os dados experimentais e o modelo proposto através dos índices de discordância R e R_w , os quais foram de 4,23% e 9,70%, respectivamente. Os parâmetros

posicionais, os fatores de temperatura anisotrópicos, o fator de escala e o peso atribuído aos dados observados foram refinados, totalizando 337 parâmetros. A boa confiabilidade dos resultados é ilustrada pela razão entre o número de reflexões com $I > 2\sigma(I)$ e o número de parâmetros refinados igual a 10,21.

Um resumo dos dados cristalográficos do composto AVHX é apresentado na Tabela 4. A unidade assimétrica e o empacotamento cristalino do AVHX estão ilustrados nas Figuras 25, 26, 27 e 28, respectivamente.

As coordenadas atômicas fracionárias e os fatores de temperatura isotrópico equivalentes, os parâmetros de vibração térmica anisotrópicos, os comprimentos e ângulos de ligação estão listados nas Tabelas 5, 6, 7 e 8, respectivamente. Os valores das distâncias de ligação (valores médios: $C_{sp3}-C_{sp3} = 1,541 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-C_{ar} = 1,503 \text{ \AA}$; $C_{ar}-C_{ar} = 1,366 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-O = 1,437 \text{ \AA}$; $C_{ar}-O = 1,372 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-H = 1,005 \text{ \AA}$; $C_{ar}-H = 0,955 \text{ \AA}$; $O-H = 0,892 \text{ \AA}$) mostraram boa concordância com os valores médios descritos na literatura (Allen et al., 1987). Os átomos O(1), C(15) e C(16) apresentaram parâmetros de vibração térmica superior aos demais átomos, evidenciando uma pequena desordem vibracional sobre o anel furano.

Tabela 4 – Dados cristalográficos do composto AVHX.

Fórmula Empírica	$C_{20}H_{29}NO_5 \cdot H_2O$
Massa Molecular	$381,46 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	$0,71073 \text{ \AA}$
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1$
Dimensões da Cella Unitária	$a= 6,4892(2); b= 9,7549(3); c= 15,6341(5) \text{ \AA}$ $\beta= 83,472(2)^\circ$.
Volume	$983,25(5) \text{ \AA}^3$
Densidade (calculada)	$1,288 \text{ g cm}^{-3}$
Nº moléculas por cela unitária (Z)	2
Coefficiente de Absorção	$0,094 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	412
Dimensões do Cristal	$0,20 \times 0,20 \times 0,20 \text{ mm}^3$
Coloração do Cristal	Branca
Intervalo de θ	$3,16 \text{ a } 27,57^\circ$,
Intervalo dos Índices de Miller	$-7 \leq h \leq 8, -12 \leq k \leq 11, -20 \leq l \leq 20$
Reflexões Coletadas	7466
Reflexões Independentes	4057 [$R_{\text{int}} = 0,0280$]
Reflexões observadas [$I > 2\sigma(I)$]	3440
Número de parâmetros refinados	337
S	1,024
Índices R [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 4,23\%, R_w = 9,70\%$
Índices R (Todos dados)	$R = 5,36\%, R_w = 10,45\%$
$\Delta\rho_{\text{max}}$ e $\Delta\rho_{\text{min}}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$)	$0,149 \text{ e } -0,146$
Desvio quadrático médio da densidade eletrônica ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0,03

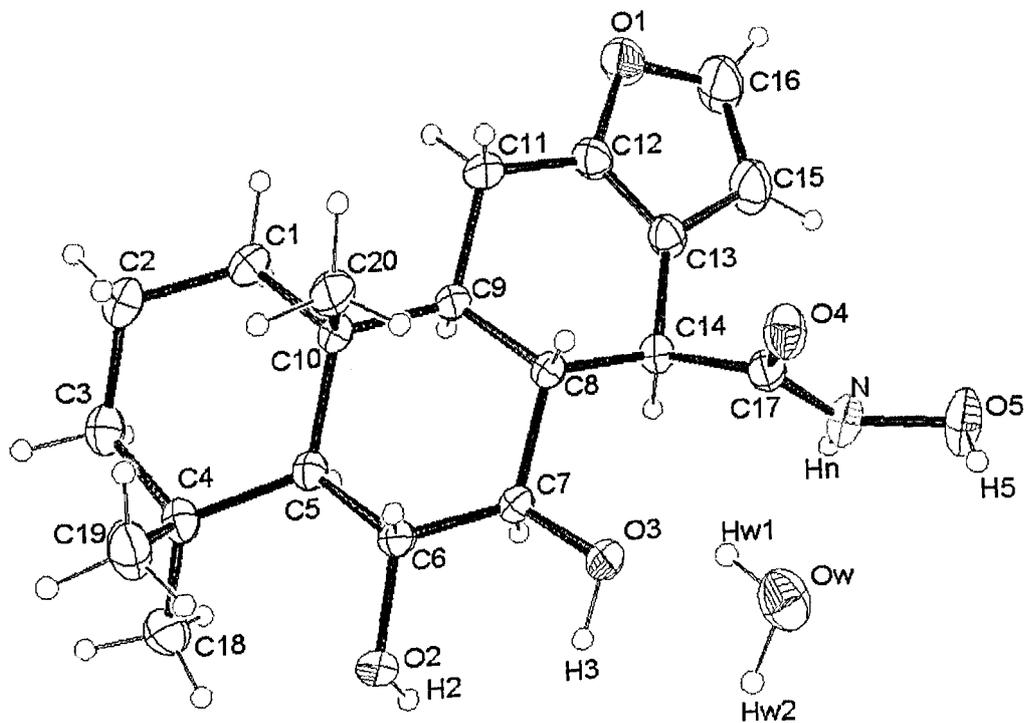


Figura 25 – Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica do AVHX, com elipsóides a 30 % de probabilidade.

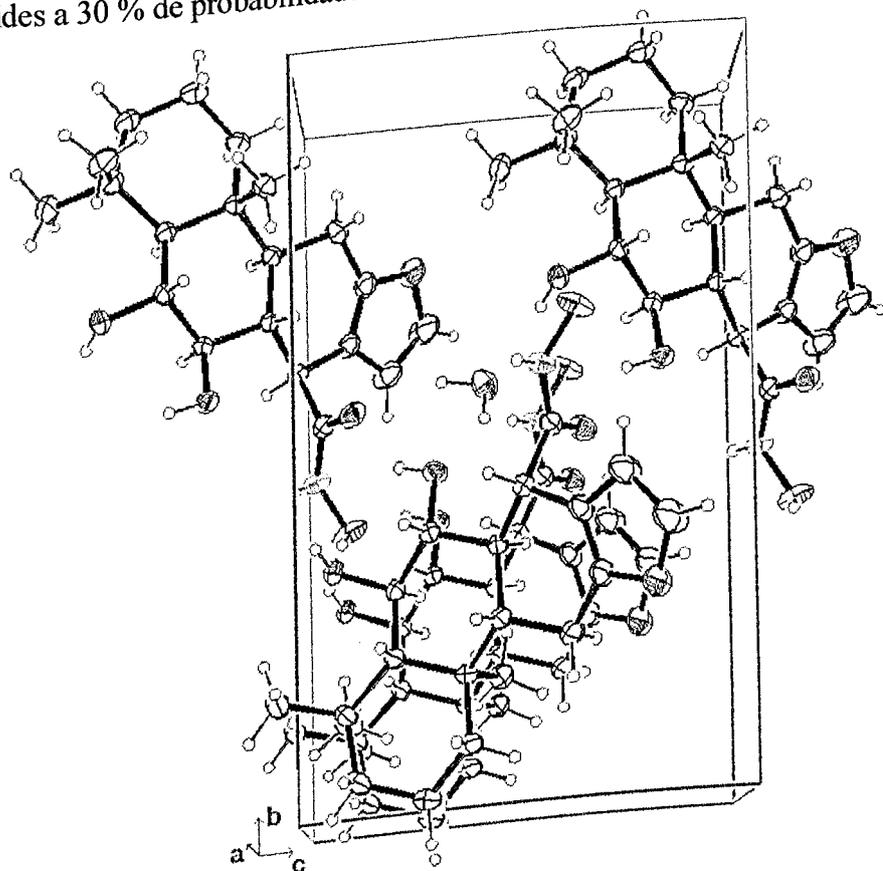


Figura 26 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do AVHX normal à direção [100].

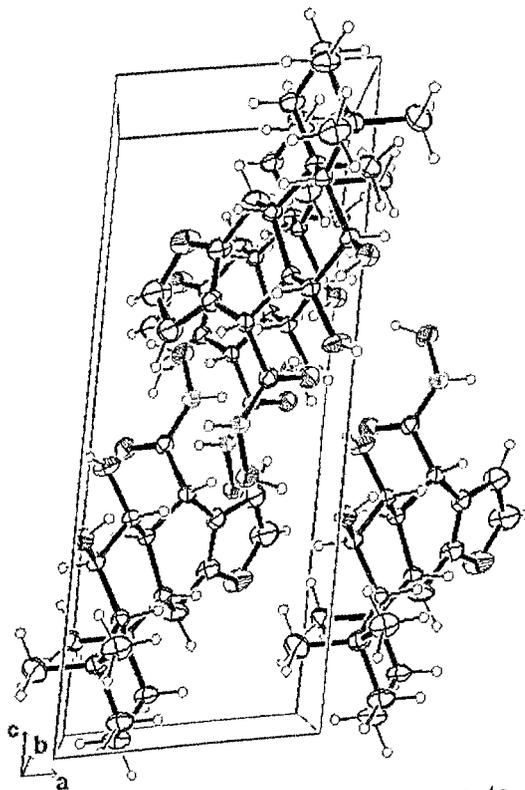


Figura 27 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do AVHX normal à direção [010].

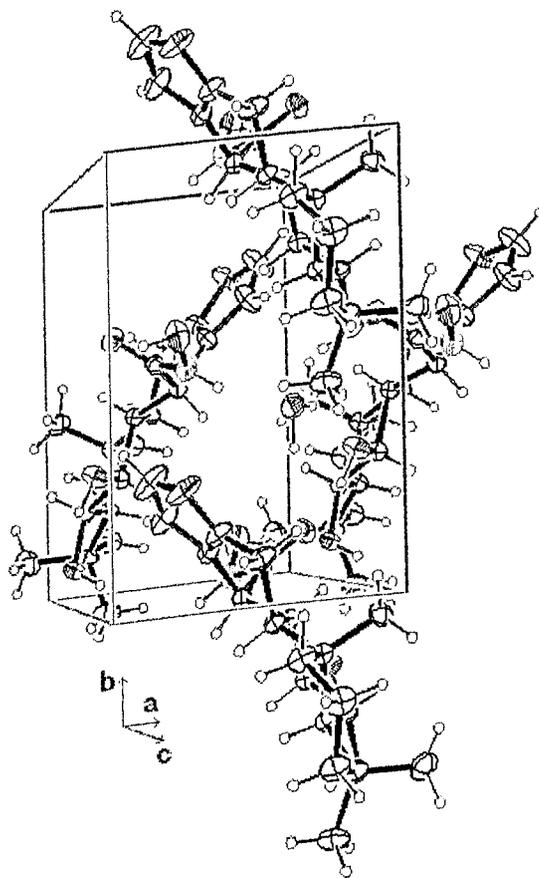


Figura 28 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do AVHX normal à direção [001].

Tabela 5 – Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) do AVHX.

Átomos	x/a	y/b	z/c	U(eq)*
O(1)	0,6784(4)	0,7580(2)	0,2361(1)	75(1)
O(2)	0,0314(2)	0,0852(2)	0,3208(1)	41(1)
O(3)	0,0919(3)	0,3084(2)	0,4312(1)	53(1)
O(4)	0,1555(2)	0,6266(2)	0,4646(1)	50(1)
O(5)	0,3571(3)	0,6111(2)	0,6075(1)	66(1)
N	0,4114(3)	0,5363(2)	0,5318(1)	47(1)
C(1)	0,3325(4)	0,3736(3)	0,0706(1)	50(1)
C(2)	0,2290(5)	0,2822(3)	0,0099(2)	60(1)
C(3)	0,2380(5)	0,1350(3)	0,0399(1)	57(1)
C(4)	0,1278(3)	0,1085(2)	0,1317(1)	44(1)
C(5)	0,2039(3)	0,2166(2)	0,1951(1)	34(1)
C(6)	0,0855(3)	0,2191(2)	0,2856(1)	33(1)
C(7)	0,2075(3)	0,2955(2)	0,3481(1)	34(1)
C(8)	0,2732(3)	0,4404(2)	0,3193(1)	31(1)
C(9)	0,3654(3)	0,4429(2)	0,2235(1)	35(1)
C(10)	0,2233(3)	0,3694(2)	0,1639(1)	35(1)
C(11)	0,4216(5)	0,5902(3)	0,1946(2)	54(1)
C(12)	0,5461(4)	0,6508(2)	0,2582(1)	50(1)
C(13)	0,5575(3)	0,6103(2)	0,3388(1)	43(1)
C(14)	0,4261(3)	0,4956(2)	0,3807(1)	35(1)
C(15)	0,7082(5)	0,6963(3)	0,3721(2)	67(1)
C(16)	0,7729(6)	0,7832(4)	0,3087(2)	84(1)
C(17)	0,3151(3)	0,5562(2)	0,4634(1)	37(1)
C(18)	0,1994(5)	-0,0367(3)	0,1548(2)	61(1)
C(19)	-0,1086(4)	0,1070(4)	0,1310(2)	62(1)
C(20)	0,0150(4)	0,4450(3)	0,1659(2)	48(1)
Ow	-0,2015(3)	0,4207(2)	0,5602(1)	59(1)
H(N)	0,5240(50)	0,4830(30)	0,5314(19)	71
H(2)	0,1280(60)	0,0470(40)	0,3480(20)	88
H(3)	0,0220(60)	0,2310(40)	0,4480(20)	88
H(5)	0,2250(60)	0,5960(40)	0,6280(20)	88
H(w1)	-0,1060(60)	0,4180(40)	0,5090(20)	88
H(w2)	-0,2060(60)	0,3380(40)	0,5720(20)	88

$$* U(\text{eq}) = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Tabela 6 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do AVHX.

Átomos	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	103(1)	60(1)	57(1)	-2(1)	8(1)	-46(1)
O(2)	49(1)	34(1)	41(1)	5(1)	-4(1)	-10(1)
O(3)	77(1)	48(1)	30(1)	-3(1)	9(1)	-21(1)
O(4)	50(1)	54(1)	48(1)	-13(1)	-4(1)	13(1)
O(5)	54(1)	99(2)	43(1)	-31(1)	0(1)	-9(1)
N	47(1)	62(1)	33(1)	-10(1)	-4(1)	3(1)
C(1)	69(2)	50(1)	30(1)	4(1)	1(1)	-10(1)
C(2)	89(2)	59(2)	30(1)	-4(1)	-7(1)	-6(1)
C(3)	80(2)	53(2)	36(1)	-12(1)	-1(1)	-6(1)
C(4)	55(1)	39(1)	37(1)	-9(1)	-4(1)	-4(1)
C(5)	37(1)	34(1)	30(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
C(6)	36(1)	30(1)	32(1)	2(1)	-1(1)	-2(1)
C(7)	41(1)	33(1)	28(1)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(8)	35(1)	30(1)	28(1)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(9)	42(1)	34(1)	29(1)	2(1)	-1(1)	-7(1)
C(10)	43(1)	36(1)	26(1)	0(1)	-3(1)	-1(1)
C(11)	80(2)	44(1)	37(1)	9(1)	-6(1)	-22(1)
C(12)	62(1)	42(1)	45(1)	-2(1)	4(1)	-19(1)
C(13)	41(1)	43(1)	43(1)	-7(1)	1(1)	-10(1)
C(14)	36(1)	35(1)	33(1)	-3(1)	-4(1)	0(1)
C(15)	68(2)	78(2)	55(2)	-12(1)	-4(1)	-32(2)
C(16)	97(2)	86(2)	67(2)	-10(2)	4(2)	-56(2)
C(17)	38(1)	36(1)	36(1)	-4(1)	-2(1)	-2(1)
C(18)	89(2)	37(1)	54(1)	-8(1)	2(1)	1(1)
C(19)	66(2)	61(2)	61(2)	-17(1)	-17(1)	-11(1)
C(20)	55(1)	44(1)	47(1)	4(1)	-17(1)	7(1)
Ow	52(1)	55(1)	68(1)	-15(1)	-2(1)	4(1)

Tabela 7 – Distâncias interatômicas (Å) para o AVHX, com respectivos desvios-padrão entre parênteses.

Átomos	Distância	Átomos	Distância
C(1)-C(2)	1,514(4)	C(13)-C(15)	1,431(3)
C(1)-C(10)	1,548(3)	C(13)-C(14)	1,510(3)
C(2)-C(3)	1,513(4)	C(14)-C(17)	1,526(3)
C(3)-C(4)	1,551(3)	C(15)-C(16)	1,334(5)
C(4)-C(19)	1,535(3)	O(1)-C(12)	1,372(4)
C(4)-C(18)	1,546(4)	O(1)-C(16)	1,372(3)
C(4)-C(5)	1,566(3)	O(2)-C(6)	1,444(2)
C(5)-C(6)	1,532(3)	O(2)-H(2)	0,87(4)
C(5)-C(10)	1,569(3)	O(3)-C(7)	1,430(2)
C(6)-C(7)	1,520(3)	O(3)-H(3)	0,91(4)
C(7)-C(8)	1,530(3)	O(4)-C(17)	1,241(2)
C(8)-C(9)	1,549(2)	O(5)-N	1,400(2)
C(8)-C(14)	1,552(3)	O(5)-H(5)	0,89(4)
C(9)-C(11)	1,538(3)	N-C(17)	1,313(3)
C(9)-C(10)	1,558(3)	N-H(N)	0,90(3)
C(10)-C(20)	1,537(3)	Ow-H(w1)	0,96(4)
C(11)-C(12)	1,474(3)	Ow-H(w2)	0,83(4)
C(12)-C(13)	1,332(3)		

Tabela 8 – Ângulos de ligação (°) para o AVHX, com respectivos desvios-padrão entre parênteses.

Átomos	Ângulos de Ligação	Átomos	Ângulos de Ligação
C(2)-C(1)-C(10)	112,8(2)	C(12)-C(11)-C(9)	107,84(19)
C(3)-C(2)-C(1)	109,2(2)	C(13)-C(12)-C(11)	127,8(2)
C(2)-C(3)-C(4)	114,6(2)	C(12)-C(13)-C(15)	106,5(2)
C(19)-C(4)-C(18)	108,7(2)	C(12)-C(13)-C(14)	122,76(18)
C(19)-C(4)-C(3)	110,52(19)	C(15)-C(13)-C(14)	130,8(2)
C(18)-C(4)-C(3)	104,5(2)	C(13)-C(14)-C(17)	105,61(16)
C(19)-C(4)-C(5)	113,46(18)	C(13)-C(14)-C(8)	110,97(15)
C(18)-C(4)-C(5)	110,19(19)	C(17)-C(14)-C(8)	112,63(15)
C(3)-C(4)-C(5)	109,14(17)	C(16)-C(15)-C(13)	105,8(3)
C(6)-C(5)-C(4)	115,74(16)	O(2)-C(6)-C(7)	108,70(14)
C(6)-C(5)-C(10)	106,64(15)	O(2)-C(6)-C(5)	114,36(15)
C(4)-C(5)-C(10)	117,62(16)	O(3)-C(7)-C(6)	111,65(15)
C(7)-C(6)-C(5)	110,95(15)	O(3)-C(7)-C(8)	106,57(15)
C(6)-C(7)-C(8)	114,41(14)	C(13)-C(12)-O(1)	111,3(2)
C(7)-C(8)-C(9)	111,26(14)	O(1)-C(12)-C(11)	120,8(2)
C(7)-C(8)-C(14)	108,40(15)	C(15)-C(16)-O(1)	111,6(2)
C(9)-C(8)-C(14)	112,87(14)	C(16)-O(1)-C(12)	104,7(2)
C(11)-C(9)-C(8)	110,58(17)	O(4)-C(17)-N	122,89(18)
C(11)-C(9)-C(10)	113,03(16)	O(4)-C(17)-C(14)	122,66(17)
C(8)-C(9)-C(10)	112,40(14)	N-C(17)-C(14)	114,26(18)
C(20)-C(10)-C(1)	108,28(18)	C(17)-N-O(5)	120,9(2)
C(20)-C(10)-C(9)	110,27(17)	C(6)-O(2)-H(2)	114(3)
C(1)-C(10)-C(9)	108,20(16)	C(7)-O(3)-H(3)	113(2)
C(20)-C(10)-C(5)	114,23(18)	N-O(5)-H(5)	111(2)
C(1)-C(10)-C(5)	109,24(16)	C(17)-N-H(N)	122,9(19)
C(9)-C(10)-C(5)	106,47(14)	O(5)-N-H(N)	115,8(19)

O empacotamento cristalino é estabilizado pela molécula de água, que realiza quatro das sete ligações de hidrogênio, como mostrado na Tabela 9. Uma ligação de hidrogênio intramolecular é formada pelos átomos de oxigênio O(3) e O(2), enquanto as intermoleculares orientam o empacotamento cristalino nas direções [010] {O(w)...O(3), O(5)...O(2)ⁱ, O(3)...O(4)ⁱⁱ, O(2)...O(w)ⁱⁱ e O(w)...O(4)ⁱⁱ} e [100] {Ow...O3 e N...Owⁱⁱⁱ}, como ilustrado na Figura 29.

As ligações de hidrogênio envolvendo o átomo de hidrogênio H(3) (Figura 30) são do tipo bifurcada, uma vez que o átomo de hidrogênio interage com dois átomos de oxigênio receptores (Jeffrey & Maluszynska, 1982; Yang, Christianson, Gellman, 1999).

Tabela 9 – Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto AVHX, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses.

D-H...R	d(D-H)	d(H...R)	d(D...R)	<(DHR)
O(3)-H(3)...O(2)	0,91(4)	2,44(4)	2,832(2)	106(3)
O(3)-H(3)...O(4) ⁱⁱ	0,91(4)	1,96(4)	2,790(2)	151(3)
O(5)-H(5)...O(2) ⁱ	0,89(4)	1,77(4)	2,652(2)	171(4)
Ow-H(w1)...O(3)	0,96(4)	1,98(4)	2,833(2)	148(3)
N-HN...Ow ⁱⁱⁱ	0,90(3)	1,98(3)	2,834(3)	158(3)
O(2)-H(2)...Ow ⁱⁱ	0,87(4)	2,00(4)	2,779(2)	148(3)
Ow-H(w2)...O(4) ⁱⁱ	0,83(4)	2,15(4)	2,906(3)	150(4)

Operações de simetria: i = -x,y+1/2,-z+1; ii = -x,y-1/2,-z+1; iii = x+1,y,z
(D = átomo doador; R = átomo receptor)

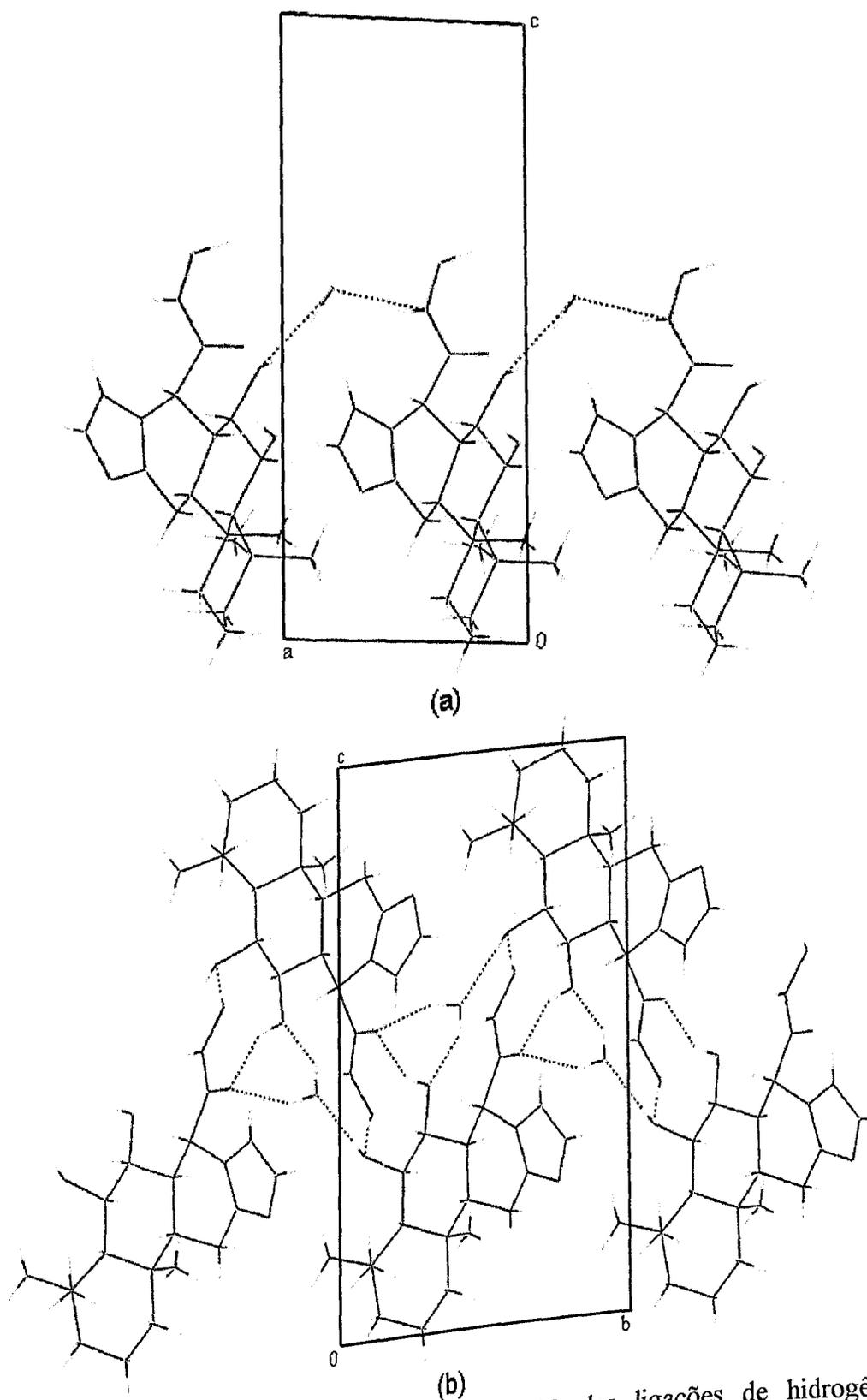


Figura 29 – Representações MERCURY 1.12 das ligações de hidrogênio presentes no cristal de AVHX nas direções: (a) [100]; (b) [010].

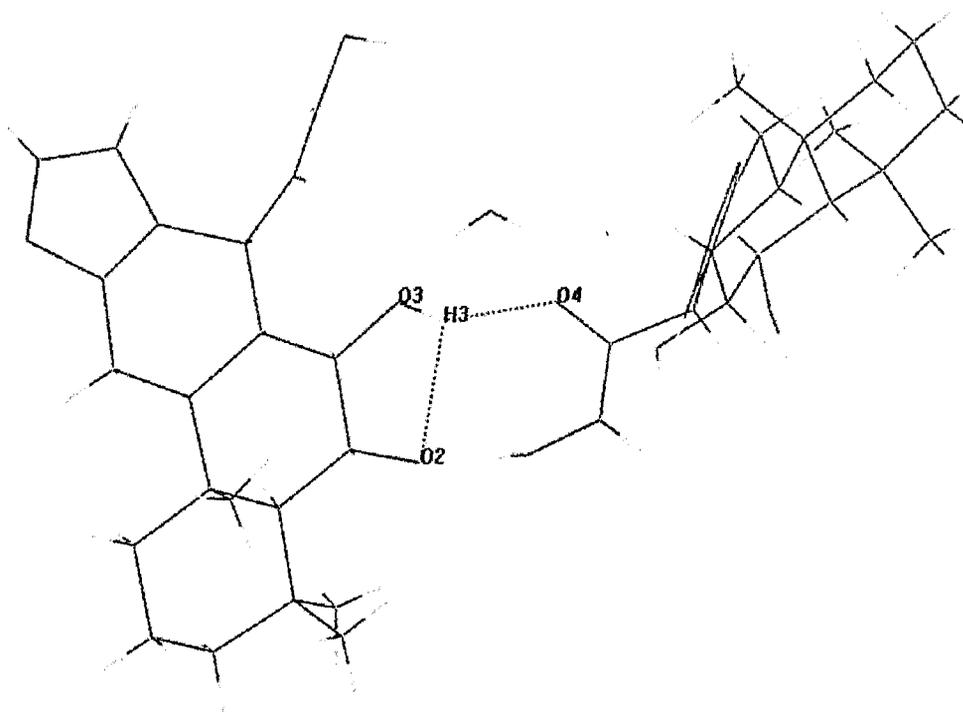


Figura 30 – Representação MERCURY-1.12 da ligação de hidrogênio bifurcada presente no empacotamento cristalino do AVHX.

IV.1.2 – DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DO 7 β -HIDROXI-6 α -OXOVOUACAPAN-17 β -AMIDA MONOHIDRATADA (POLAM)

No difratômetro Bruker Nonius Kappa CCD, instalado no Laboratório de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, um cristal de POLAM de dimensões 0,14 x 0,09 x 0,04 mm foi submetido à coleta de dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados usando radiação de MoK α (0,71073 Å) monocromatizada por cristal de grafite, a temperatura de 120K. Foram coletadas 10.395 reflexões com intervalo de θ de 1,32 a 27,49°.

As reflexões foram indexadas e observou-se que o cristal possuía simetria monoclinica (classe de Laue 2/m). Assim como para o AVHX, das 10.395 reflexões coletadas somente 4.095 reflexões correspondem ao conjunto de reflexões independentes ($R_{int} = 0,0841$). As intensidades dos feixes de raios-X difratados foram transformadas em módulos de Fatores de estrutura observados ($|F_{obs}|$).

Através da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados ($|E|$), observou-se que a estrutura do composto era não-centrossimétrica (Figura 31).

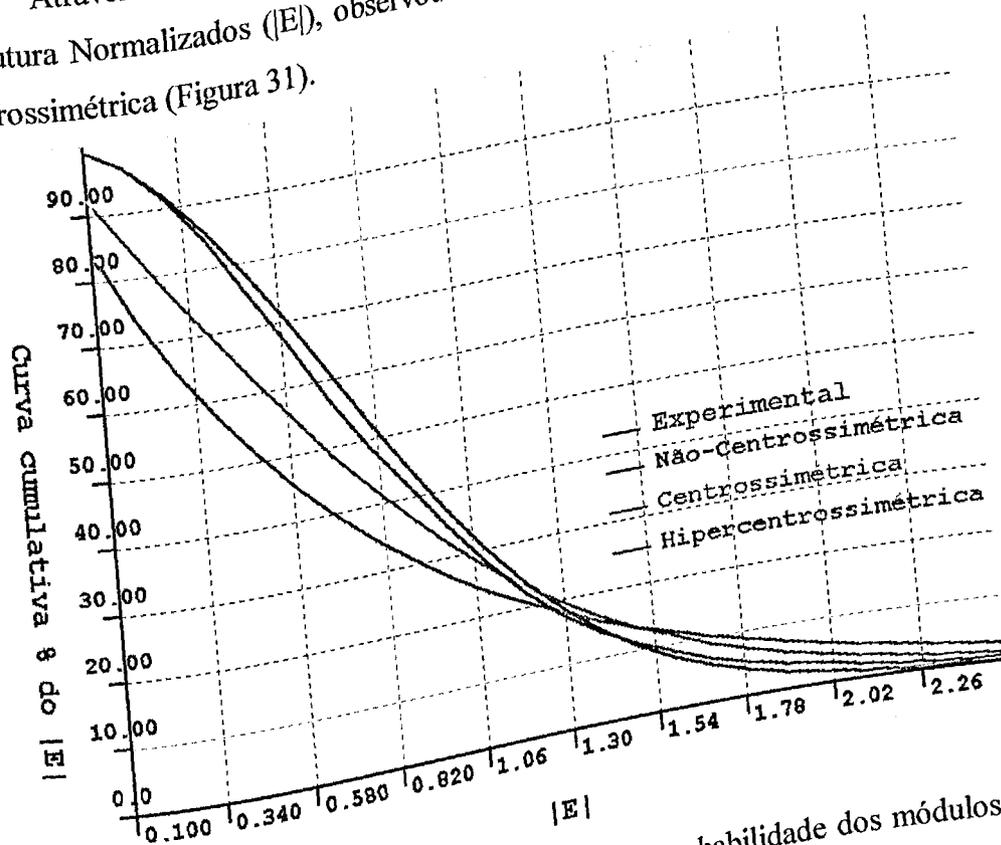


Figura 31 – Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, para o composto POLAM.

A análise do conjunto de dados coletados evidenciou que:

- As reflexões do tipo hkl não possuem restrições (retículo primitivo);
- As reflexões do tipo $0k0$, quando $k = 2n+1$, estão ausentes (eixo 2_1 paralelo à direção de \mathbf{b});

indicando que o cristal pertence ao grupo espacial $P2_1$, eixo único \mathbf{b} (Figura 23).

Os módulos dos Fatores de Estrutura normalizados foram utilizados para gerar 2.720 tripletes e 6.491 quartetos negativos, a partir das 267 reflexões mais fortes ($E_{\min} = 1,481$). O método da multissolução da fórmula da tangente foi usado para a obtenção dos conjuntos de fases. O melhor conjunto de fases resultou em uma figura de mérito (RAT) igual a 3,009.

O mapa de densidade eletrônica inicial resultou no modelo completo. A presença de uma molécula de água de cristalização na unidade assimétrica foi observada.

Através de sínteses de Fourier-Diferença, os átomos de hidrogênio tiveram suas posições identificadas. Após o refinamento, os índices de discordância R e R_w , para reflexões com $I > 2\sigma(I)$, obtidos foram de 4,79% e 12,66%, respectivamente. Foram refinados 318 parâmetros (posições xyz , deslocamento térmico dos átomos, peso atribuído aos dados observados, fator de escala). A razão entre o número de reflexões com $I > 2\sigma(I)$ e o número de parâmetros refinados igual a 11,03 mostra a boa confiabilidade dos resultados.

Os dados cristalográficos do composto POLAM estão resumidos na Tabela 10. As Figuras 32, 33, 34 e 35 ilustram a unidade assimétrica e o empacotamento cristalino do composto POLAM, respectivamente.

As Tabelas 11, 12, 13 e 14 ilustram as coordenadas atômicas fracionárias e os fatores de temperatura isotrópicos equivalentes, os parâmetros de vibração térmica anisotrópicos, os comprimentos e ângulos de ligação, respectivamente. Os valores das distâncias de ligação (valores médios: $C_{sp3}-C_{sp3} = 1,545 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-C_{ar} = 1,511 \text{ \AA}$; $C_{ar}-C_{ar} = 1,375 \text{ \AA}$; $C_{sp2}-O = 1,228 \text{ \AA}$; $C_{ar}-O = 1,378 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-H = 1,019 \text{ \AA}$; $C_{ar}-H = 0,960 \text{ \AA}$; $O-H = 0,847 \text{ \AA}$; $N-H = 0,875 \text{ \AA}$) apresentaram boa concordância com os valores médios descritos na literatura (Allen et al., 1987).

Tabela 10 – Dados cristalográficos do POLAM

Fórmula Empírica	$C_{20}H_{27}NO_4 \cdot H_2O$
Massa Molecular	363,44 g mol ⁻¹
Temperatura	120(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁
Dimensões da Cella Unitária	a = 6,1540(2); b = 9,7450(3); c = 15,5560(5) Å; β = 96,139(1)°.
Volume	927,55(5) Å ³
Densidade (calculada)	1,301 g cm ⁻³
Z	2
Coefficiente de Absorção	0,093 mm ⁻¹
F(000)	392
Tamanho do Cristal	0,14 x 0,09 x 0,04 mm ³
Coloração do Cristal	Amarela
Intervalo de θ	1,32 a 27,49°
Intervalo dos Índices de Miller	-7 ≤ h ≤ 7, -11 ≤ k ≤ 12, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexões Coletadas	10395
Reflexões Independentes	4095 [R(int) = 0,0841]
Reflexões observadas [I > 2σ(I)]	3508
Parâmetros Refinados	322
S	1,119
Índices R [I > 2σ(I)]	R = 4,79%, Rw = 12,65%
Índices R (Todos os dados)	R = 6,29%, Rw = 15,03%
Δρ _{max} e Δρ _{min} (e/ Å ³)	0,343 e -0,496
Desvio quadrático médio da densidade eletrônica (e/ Å ³)	0,13

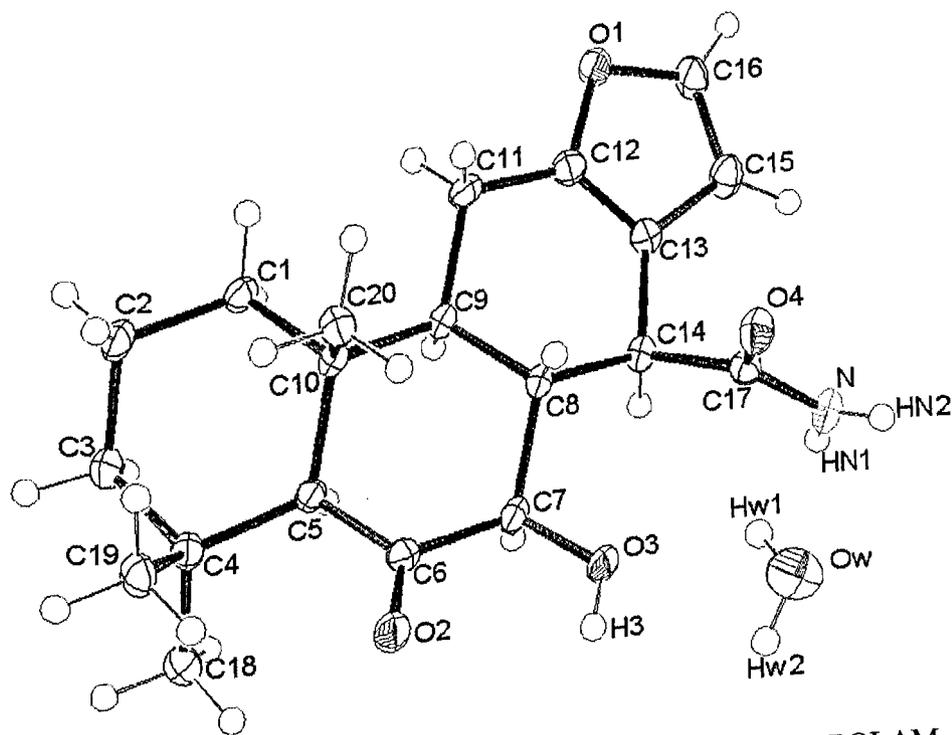


Figura 32 – Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica do POLAM, com elipsóides a 30 % de probabilidade.

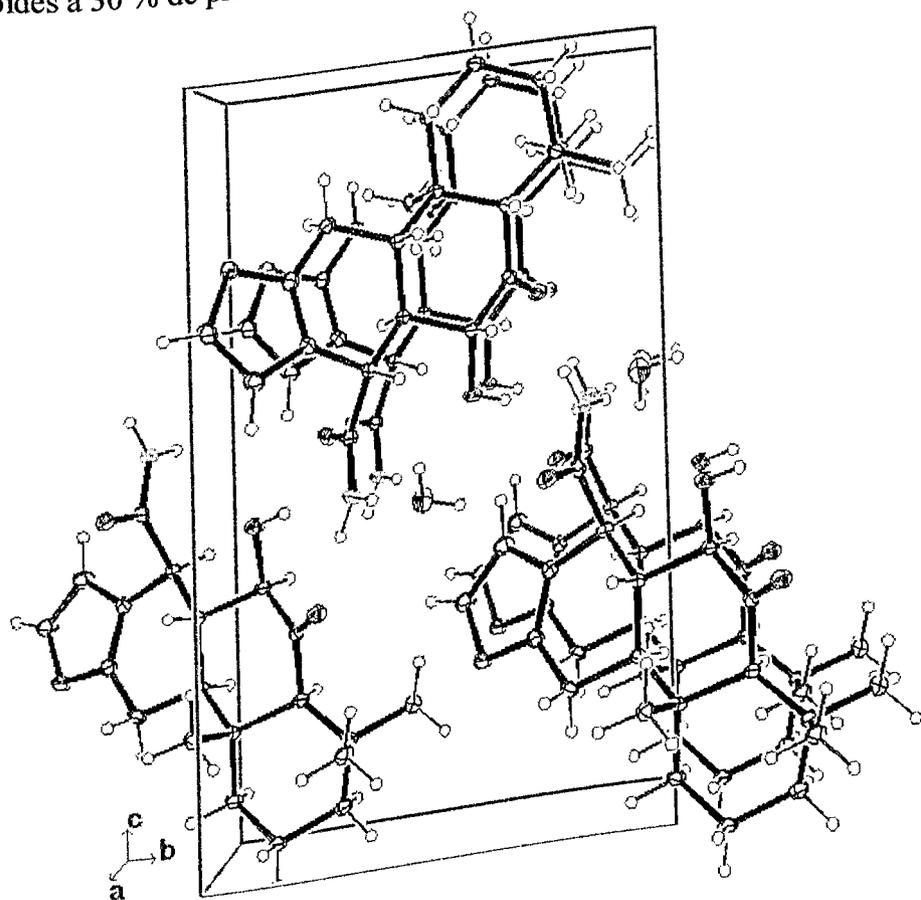


Figura 33 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do composto POLAM normal à direção [100].

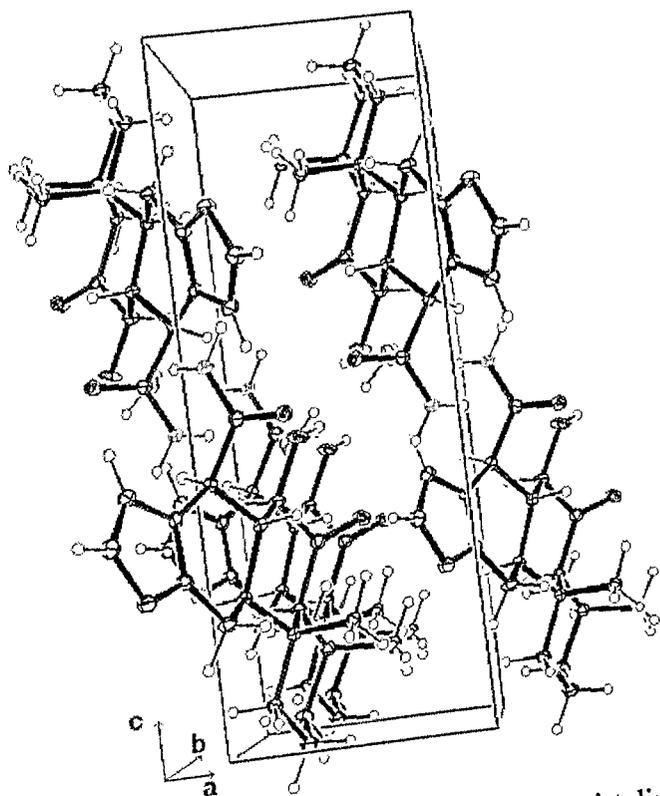


Figura 34 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do composto POLAM normal à direção [010].

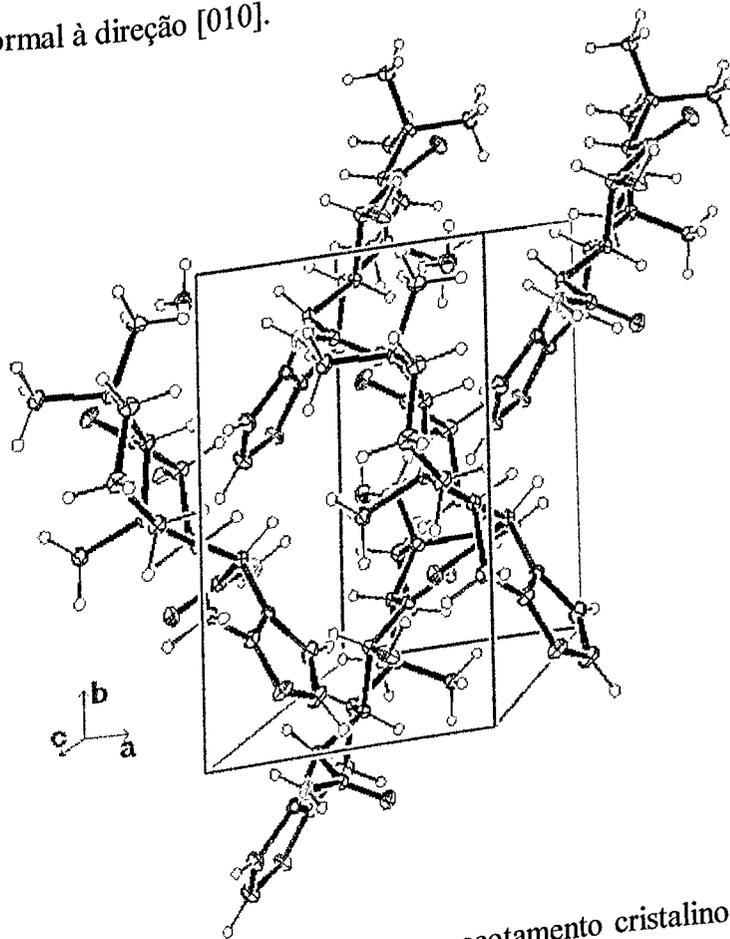


Figura 35 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do composto POLAM normal à direção [001].

Tabela 11 – Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) do POLAM.

Átomos	x/a	y/b	z/c	U(eq)*
O(1)	0,8535(3)	0,5956(2)	0,2322(1)	26(1)
O(2)	1,5733(3)	1,2207(2)	0,3141(1)	26(1)
O(3)	1,3848(4)	1,0750(2)	0,4342(1)	31(1)
O(4)	1,3827(3)	0,7554(2)	0,4597(1)	23(1)
N	1,1120(4)	0,8249(2)	0,5360(1)	23(1)
C(1)	1,1900(4)	1,0020(3)	0,0696(2)	21(1)
C(2)	1,2863(4)	1,1043(3)	0,0098(2)	23(1)
C(3)	1,2630(5)	1,2499(3)	0,0429(2)	24(1)
C(4)	1,3796(4)	1,2734(3)	0,1345(2)	20(1)
C(5)	1,2989(4)	1,1628(2)	0,1953(2)	17(1)
C(6)	1,4037(4)	1,1627(2)	0,2883(2)	19(1)
C(7)	1,2764(4)	1,0828(3)	0,3500(2)	20(1)
C(8)	1,2286(4)	0,9339(2)	0,3192(1)	16(1)
C(9)	1,1405(4)	0,9309(2)	0,2224(1)	16(1)
C(10)	1,2930(4)	1,0086(2)	0,1646(2)	16(1)
C(11)	1,0928(5)	0,7833(3)	0,1907(2)	23(1)
C(12)	0,9717(4)	0,7118(3)	0,2546(2)	21(1)
C(13)	0,9571(4)	0,7464(3)	0,3375(2)	18(1)
C(14)	1,0751(4)	0,8678(2)	0,3803(1)	17(1)
C(15)	0,8199(5)	0,6445(3)	0,3714(2)	26(1)
C(16)	0,7633(5)	0,5567(3)	0,3064(2)	28(1)
C(17)	1,2050(4)	0,8140(3)	0,4627(2)	19(1)
C(18)	1,3062(5)	1,4143(3)	0,1658(2)	25(1)
C(19)	1,6292(4)	1,2775(3)	0,1294(2)	23(1)
C(20)	1,5226(4)	0,9444(3)	0,1725(2)	21(1)
Ow	1,7002(3)	0,9455(3)	0,5673(2)	35(1)
H(3)	1,4510(80)	1,1410(50)	0,4460(30)	52
H(N1)	0,9950(70)	0,8790(40)	0,5360(20)	42
H(N2)	1,1890(70)	0,7950(40)	0,5810(30)	42
H(w1)	1,5840(70)	0,9370(40)	0,5270(30)	52
H(w2)	1,7070(80)	1,0280(50)	0,5740(30)	52

$$* U(\text{eq}) = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Tabela 12 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do POLAM.

Átomos	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	33(1)	25(1)	20(1)	0(1)	2(1)	-12(1)
O(2)	28(1)	30(1)	20(1)	0(1)	-2(1)	-12(1)
O(3)	48(1)	30(1)	13(1)	0(1)	-4(1)	-19(1)
O(4)	23(1)	28(1)	19(1)	3(1)	2(1)	5(1)
N	23(1)	30(1)	15(1)	3(1)	3(1)	2(1)
C(1)	23(1)	25(1)	14(1)	-3(1)	1(1)	-3(1)
C(2)	29(1)	27(1)	13(1)	1(1)	2(1)	-4(1)
C(3)	29(1)	24(1)	17(1)	4(1)	-1(1)	-1(1)
C(4)	21(1)	20(1)	17(1)	2(1)	2(1)	-1(1)
C(5)	19(1)	18(1)	14(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(6)	21(1)	18(1)	18(1)	-1(1)	4(1)	-2(1)
C(7)	26(1)	21(1)	13(1)	-1(1)	1(1)	-5(1)
C(8)	17(1)	18(1)	13(1)	0(1)	2(1)	-1(1)
C(9)	18(1)	18(1)	12(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(10)	16(1)	21(1)	13(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(11)	32(1)	23(1)	15(1)	-5(1)	5(1)	-7(1)
C(12)	22(1)	21(1)	20(1)	0(1)	1(1)	-5(1)
C(13)	16(1)	20(1)	19(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(14)	17(1)	20(1)	15(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(15)	25(1)	31(1)	23(1)	4(1)	4(1)	-6(1)
C(16)	31(1)	29(1)	23(1)	2(1)	2(1)	-14(1)
C(17)	21(1)	19(1)	17(1)	0(1)	2(1)	-2(1)
C(18)	30(1)	21(1)	25(1)	1(1)	4(1)	1(1)
C(19)	22(1)	26(1)	22(1)	2(1)	7(1)	-5(1)
C(20)	20(1)	23(1)	22(1)	2(1)	4(1)	2(1)
Ow	25(1)	34(1)	44(1)	0(1)	-5(1)	2(1)

Tabela 13 – Distâncias interatômicas (Å) para o POLAM, com respectivos desvios-padrão entre parênteses.

Átomos	Distância	Átomos	Distância
C(1)-C(2)	1,526(3)	C(12)-C(13)	1,345(3)
C(1)-C(10)	1,547(3)	C(13)-C(15)	1,439(4)
C(2)-C(3)	1,522(4)	C(13)-C(14)	1,505(3)
C(3)-C(4)	1,541(3)	C(14)-C(17)	1,530(3)
C(4)-C(18)	1,541(4)	C(15)-C(16)	1,342(4)
C(4)-C(19)	1,548(4)	O(1)-C(12)	1,371(3)
C(4)-C(5)	1,551(3)	O(1)-C(16)	1,386(3)
C(5)-C(6)	1,520(3)	O(2)-C(6)	1,217(3)
C(5)-C(10)	1,576(3)	O(3)-C(7)	1,407(3)
C(6)-C(7)	1,516(3)	O(4)-C(17)	1,239(3)
C(7)-C(8)	1,547(3)	N-C(17)	1,333(3)
C(8)-C(14)	1,545(3)	O(3)-H(3)	0,78(5)
C(8)-C(9)	1,551(3)	N-H(N1)	0,89(4)
C(9)-C(11)	1,539(3)	N-H(N2)	0,85(4)
C(9)-C(10)	1,562(3)	Ow-H(w1)	0,90(4)
C(10)-C(20)	1,538(3)	Ow-H(w2)	0,81(5)
C(11)-C(12)	1,480(3)		

Tabela 14 – Ângulos de ligação (°) para o POLAM, com respectivos desvios-padrão entre parênteses.

Átomos	Ângulos de Ligação	Átomos	Ângulos de Ligação
			108,5(2)
C(2)-C(1)-C(10)	114,2(2)	C(12)-C(11)-C(9)	128,1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	110,2(2)	C(13)-C(12)-C(11)	106,3(2)
C(2)-C(3)-C(4)	113,6(2)	C(12)-C(13)-C(15)	122,8(2)
C(3)-C(4)-C(18)	107,6(2)	C(12)-C(13)-C(14)	130,9(2)
C(3)-C(4)-C(19)	108,9(2)	C(15)-C(13)-C(14)	106,57(19)
C(18)-C(4)-C(19)	108,7(2)	C(13)-C(14)-C(17)	110,65(18)
C(3)-C(4)-C(5)	108,2(2)	C(13)-C(14)-C(8)	111,00(19)
C(18)-C(4)-C(5)	107,6(2)	C(17)-C(14)-C(8)	106,2(2)
C(19)-C(4)-C(5)	115,7(2)	C(16)-C(15)-C(13)	111,3(2)
C(6)-C(5)-C(4)	116,8(2)	C(13)-C(12)-O(1)	120,7(2)
C(6)-C(5)-C(10)	106,32(18)	O(1)-C(12)-C(11)	105,26(19)
C(4)-C(5)-C(10)	118,46(19)	C(12)-O(1)-C(16)	111,0(2)
C(7)-C(6)-C(5)	114,0(2)	C(15)-C(16)-O(1)	120,9(2)
C(6)-C(7)-C(8)	112,28(19)	O(2)-C(6)-C(7)	125,1(2)
C(7)-C(8)-C(14)	107,94(18)	O(2)-C(6)-C(5)	113,0(2)
C(7)-C(8)-C(9)	110,83(18)	O(3)-C(7)-C(6)	107,1(2)
C(14)-C(8)-C(9)	114,60(18)	O(3)-C(7)-C(8)	122,1(2)
C(11)-C(9)-C(8)	111,43(18)	O(4)-C(17)-N	120,7(2)
C(11)-C(9)-C(10)	112,03(19)	O(4)-C(17)-C(14)	117,1(2)
C(8)-C(9)-C(10)	112,41(18)	N-C(17)-C(14)	111(3)
C(20)-C(10)-C(1)	109,78(19)	C(7)-O(3)-H(3)	118(2)
C(20)-C(10)-C(9)	111,1(2)	C(17)-N-H(N1)	115(3)
C(1)-C(10)-C(9)	108,63(18)	C(17)-N-H(N2)	125(3)
C(20)-C(10)-C(5)	111,85(19)	H(N1)-N-H(N2)	102(4)
C(1)-C(10)-C(5)	108,85(19)	H(w1)-Ow-H(w2)	
C(9)-C(10)-C(5)	106,51(18)		

A molécula de água é fundamental ao empacotamento cristalino, participando de quatro das sete ligações de hidrogênio presentes no cristal, conforme pode ser verificado na Tabela 15. Os átomos de oxigênio O(3) e O(2) realizam uma ligação de hidrogênio intramolecular, enquanto as demais formam uma cadeia unidimensional na direção [100] e um zig-zag na direção [010] (Figura 36).

A figura 37(a) ilustra as ligações de hidrogênio envolvendo os átomos de hidrogênio H(w1) e H(3), que podem ser consideradas como do tipo bifurcada. (Jeffrey & Maluszynska, 1982; Yang, Christianson, Gellman, 1999). A Figura 37 (b) representa o conjunto de ligações de hidrogênio no qual o átomo de oxigênio O(4) participa, que pode ser caracterizado como do tipo “múltiplo receptor”, pois esse átomo está envolvido em três interações (Taylor & Kennard, 1984).

Tabela 15 – Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto POLAM, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses.

D-H...R	d(D-H)	d(H...R)	d(D...R)	<(DHR)
Ow-H(w1)...O(3)	0,90(4)	2,24(4)	2,964(3)	137(4)
Ow-H(w1)...O(4)	0,90(4)	2,35(4)	3,058(3)	136(4)
O(3)-H(3)...O(2)	0,78(5)	2,39(4)	2,705(3)	106(4)
O(3)-H(3)...O(4) ⁱ	0,78(5)	2,03(5)	2,712(3)	147(4)
Ow-H(w2)...O(4) ⁱ	0,81(5)	2,34(5)	3,084(3)	154(4)
N-H(N2)...O(2) ⁱⁱ	0,85(4)	2,20(4)	3,043(3)	172(4)
N-H(N1)...OW ⁱⁱⁱ	0,89(4)	2,03(4)	2,882(3)	159(4)

Operações de simetria: i = $-x+3, y+1/2, -z+1$; ii = $-x+3, y-1/2, -z+1$; iii = $x-1, y, z$

(D = átomo doador; R = átomo receptor)

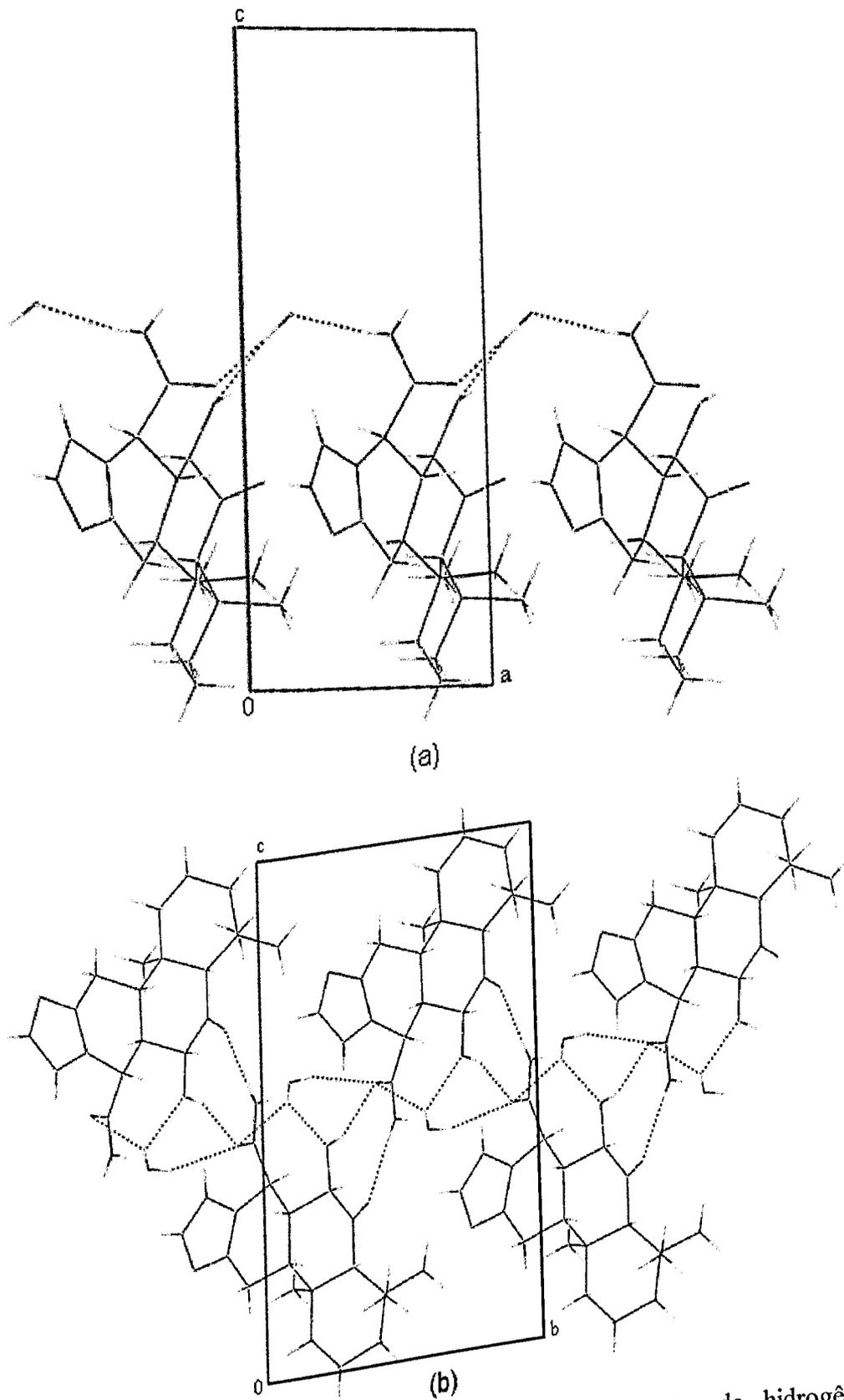


Figura 36 – Representações MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio presentes no cristal do POLAM nas direções: (a) [100]; (b) [010].

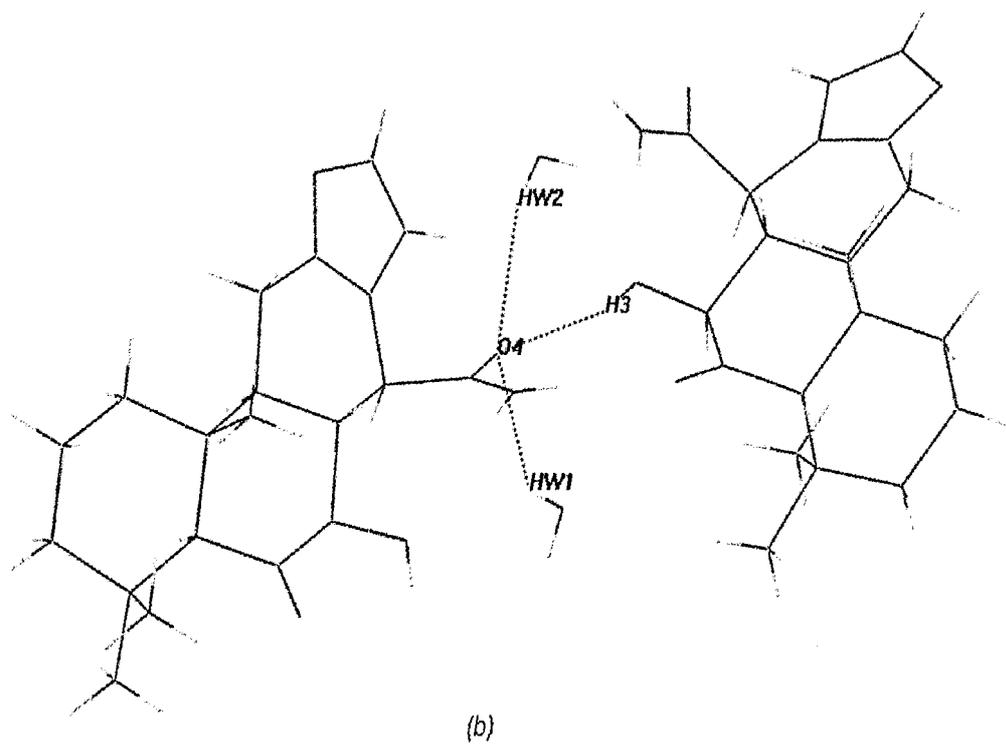
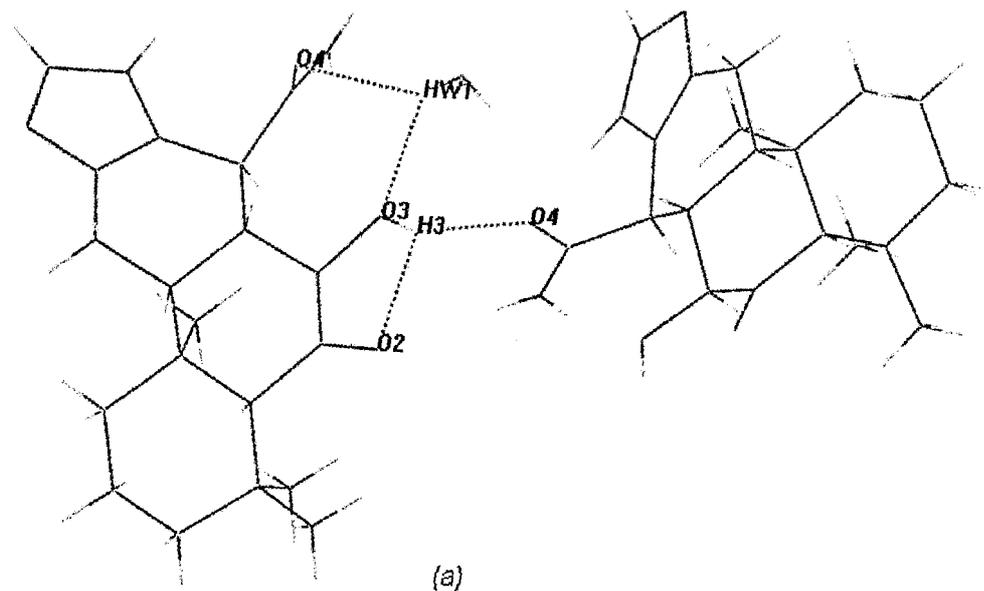


Figura 37 – Representações MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio:
(a) Ligações bifurcadas; (b) Ligação tipo “múltiplo receptor”.

IV.1.3 – DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DO N-CICLOEXIL-7β-HIDROXI-6α-OXOVOUACAPAN-17β-AMIDA (POLCHA)

O cristal de POLCHA submetido à coleta de dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados possuía dimensões 0,24 x 0,08 x 0,04 mm. A coleta foi efetuada em um difratômetro Bruker Nonius Kappa CCD, a temperatura de 120 K, usando radiação de MoK_α (0,71073 Å) monocromatizada por cristal de grafite, instalado no Laboratório de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo. Foram coletadas 54.880 reflexões com intervalo de θ de 1,28 a 27,49°.

Estas reflexões foram indexadas e sua análise indicou que o cristal possuía simetria de Laue *mmm* (retículo ortorrômbico), que apresenta as reflexões independentes correspondentes a um oitavo da esfera de reflexão, uma vez que:

$$I_{hkl} = I_{h-k-l} = I_{-hk-l} = I_{-h-k-l} = I_{-hkl} = I_{hk-l} = I_{h-k-l} = I_{-h-kl}$$

Assim, das 54.880 reflexões coletadas, 10.622 eram reflexões independentes ($R_{\text{int}} = 0,1074$).

As intensidades dos feixes de raios-X difratados foram transformadas em módulos de Fatores de estrutura observados ($|F_{\text{obs}}|$).

A análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, ilustrada na Figura 38, revelou que o cristal era não-centrossimétrico.

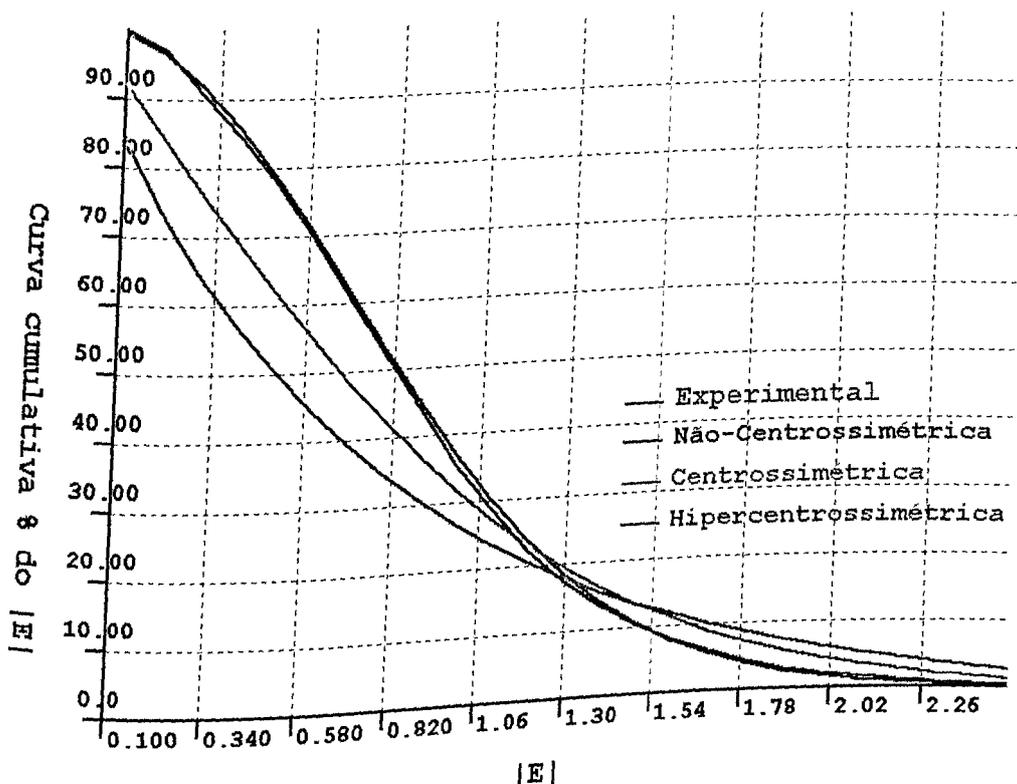


Figura 38 – Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, para o composto POLCHA.

A análise das reflexões coletadas revelou que:

- não existem restrições em hkl (retículo primitivo);
- as seguintes ausências sistemáticas foram observadas:
 - $h00 \rightarrow h = 2n+1$ (eixo 2_1 , na direção de a);
 - $0k0 \rightarrow k = 2n+1$ (eixo 2_1 , na direção de b);
 - $00l \rightarrow l = 2n+1$ (eixo 2_1 , na direção de c),

indicando que o cristal pertence ao grupo espacial $P2_12_12_1$.

O grupo espacial $P2_12_12_1$ possui quatro posições equivalentes por simetria $[(x, y, z); (\frac{1}{2}-x, -y, \frac{1}{2}+z); (\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -z)]$ e $(-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z)]$ originadas pelos três eixos helicoidais nas direções $[100]$, $[010]$ e $[001]$ que interceptam os eixos cristalográficos normais em $\frac{1}{4}$ (Figura 39). Para este grupo espacial, a origem da cela unitária é fixada no ponto médio entre os três pares de eixos 2_1 paralelos.

O ADV e seus derivados possuem densidade próxima a $1,2 \text{ g cm}^{-3}$; o cristal de POLCHA apresenta densidade calculada de $1,217 \text{ g cm}^{-3}$ para a cela unitária determinada contendo oito moléculas, ou seja, o composto cristaliza com duas moléculas por unidade assimétrica.

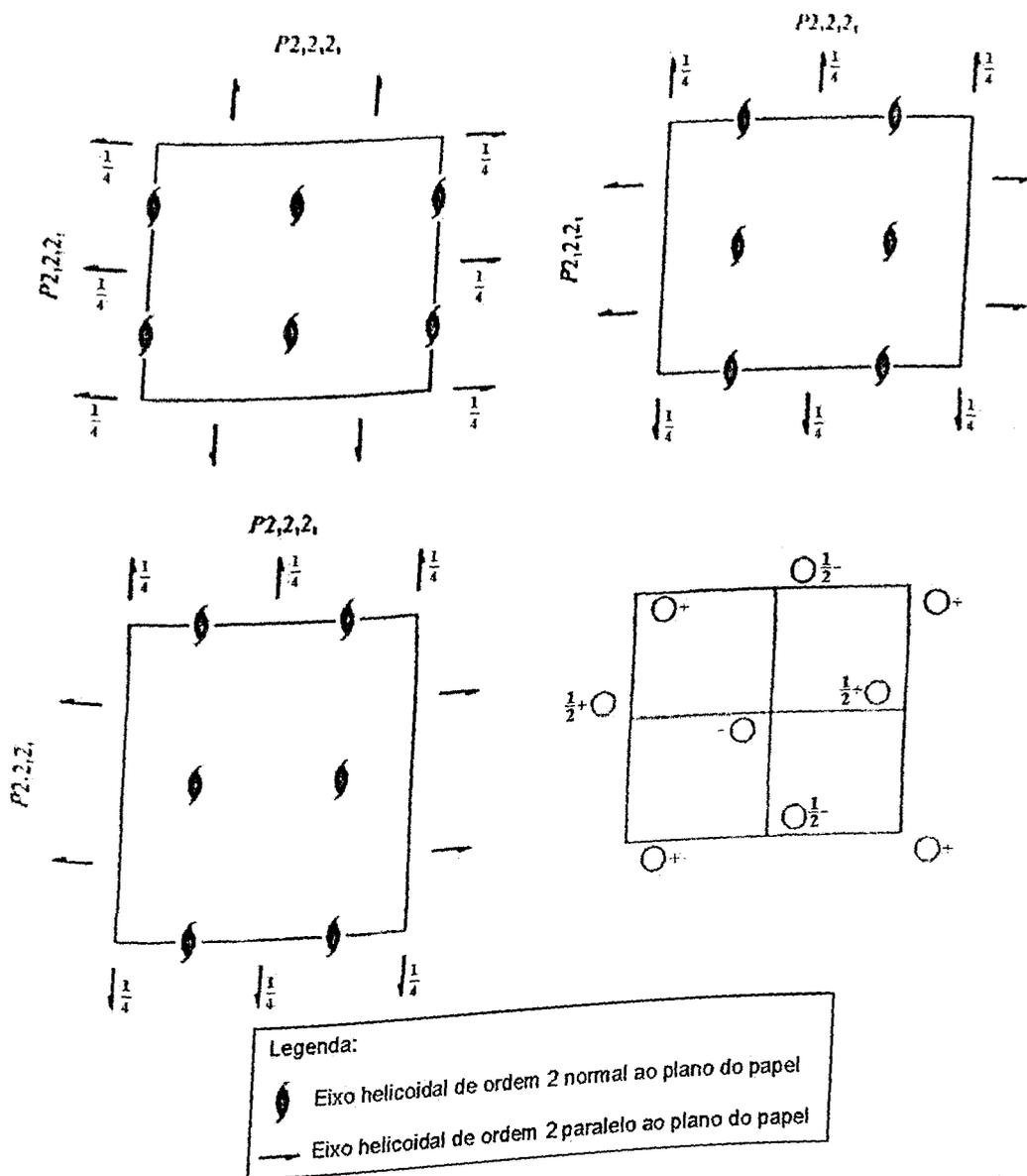


Figura 39 – Representação do grupo espacial $P2_12_12_1$, com suas operações de simetria e posições equivalentes (Hahn, 1996).

A partir de 429 reflexões mais fortes ($|E|_{\min} = 1,679$) foram gerados 6.786 tripletes e 1.976 quartetos negativos, utilizados no método de multissolução para a obtenção dos conjuntos de fases. O melhor conjunto de fases resultou em uma figura de mérito (RAT) igual a 3,753. O modelo inicial obtido no mapa de densidade eletrônica foi completo, ou seja, as posições dos átomos não-hidrogenóides das duas moléculas independentes de POLCHA (POLCHA_A e POLCHA_B) foram identificadas.

As posições dos átomos de hidrogênio foram encontrados através de sínteses de Fourier-Diferença e suas coordenadas posicionais refinadas. A concordância entre os dados experimentais e o modelo proposto, no final do

refinamento, foi avaliada através dos índices de discordância R e R_w , para reflexões com $I > 2\sigma(I)$, e resultaram nos valores 4,68% e 9,07%, respectivamente. Foram refinados 782 parâmetros (posições xyz, deslocamento térmicos dos átomos, peso, fator de escala). A razão parâmetros refinados/reflexões únicas foi de 9,25, o que ilustra a boa confiabilidade dos resultados.

Os dados cristalográficos do composto POLCHA estão resumidos na Tabela 16. As Figuras 40, 41, 42, 43, 44 e 45 ilustram as duas moléculas independentes, a unidade assimétrica e o empacotamento cristalino do POLCHA, respectivamente.

As Tabelas 17, 18, 19, 20, 21 e 22 ilustram as coordenadas atômicas fracionárias e os fatores de temperatura isotrópicos equivalentes, os parâmetros de vibração térmica anisotrópicos, os comprimentos e ângulos de ligação, respectivamente. Os valores das distâncias de ligação (valores médios: $C_{sp3}-C_{sp3} = 1,536 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-C_{ar} = 1,499 \text{ \AA}$; $C_{ar}-C_{ar} = 1,372 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-O = 1,414 \text{ \AA}$; $C_{sp2}-O = 1,229 \text{ \AA}$; $C_{ar}-O = 1,381 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-N = 1,459 \text{ \AA}$; $C_{sp2}-N = 1,337 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-H = 1,002 \text{ \AA}$; $C_{ar}-H = 0,970 \text{ \AA}$; $O-H = 0,945 \text{ \AA}$; $N-H = 0,885 \text{ \AA}$) mostraram boa concordância com os valores médios descritos na literatura (Allen et al., 1987).

Tabela 16 – Dados cristalográficos do composto POLCHA.

Fórmula Empírica	$C_{26}H_{37}NO_4$
Massa Molar	422,56 g
Temperatura	120(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	$P2_12_12_1$
Dimensões da Cella Unitária	$a= 8,9936(1); b= 20,5344(3); c= 25,2649(4)$ Å
Volume	4665,88(11) Å ³
Densidade (calculada)	1,217 g cm ⁻³
Z	8
Coefficiente de Absorção	0,081 mm ⁻¹
F(000)	1856
Coloração do Cristal	Branca
Tamanho do Cristal	0,24 x 0,08 x 0,04 mm ³
Intervalo de θ	1,28 a 27,49°
Intervalo dos Índices de Miller	$-10 \leq h \leq 11, -26 \leq k \leq 26, -32 \leq l \leq 32$
Reflexões Coletadas	54880
Reflexões Independentes	10622 [R(int) = 0,1074]
Reflexões observadas [$I > 2\sigma$ (I)]	7239
Número de parâmetros refinados	782
S	1,057
Índices R [$I > 2\sigma$ (I)]	R = 4,68%, Rw = 9,07%
Índices R (Todos dados)	R = 9,34%, Rw = 11,31%
Coefficiente de Extinção	0,0209(10)
$\Delta\rho_{\max}$ e $\Delta\rho_{\min}$ (e/ Å ³)	0,329 e -0,403
Desvio quadrático médio da densidade eletrônica (e/ Å ³)	0,11

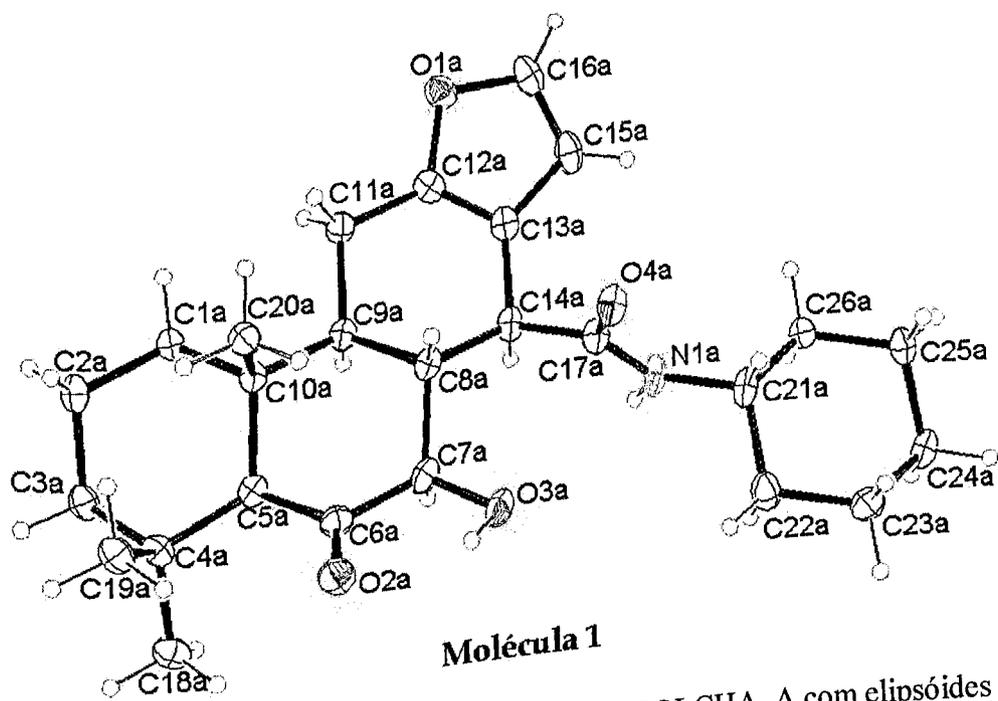


Figura 40 – Representação ORTEP-3 da molécula POLCHA_A com elipsóides a 30% de probabilidade.

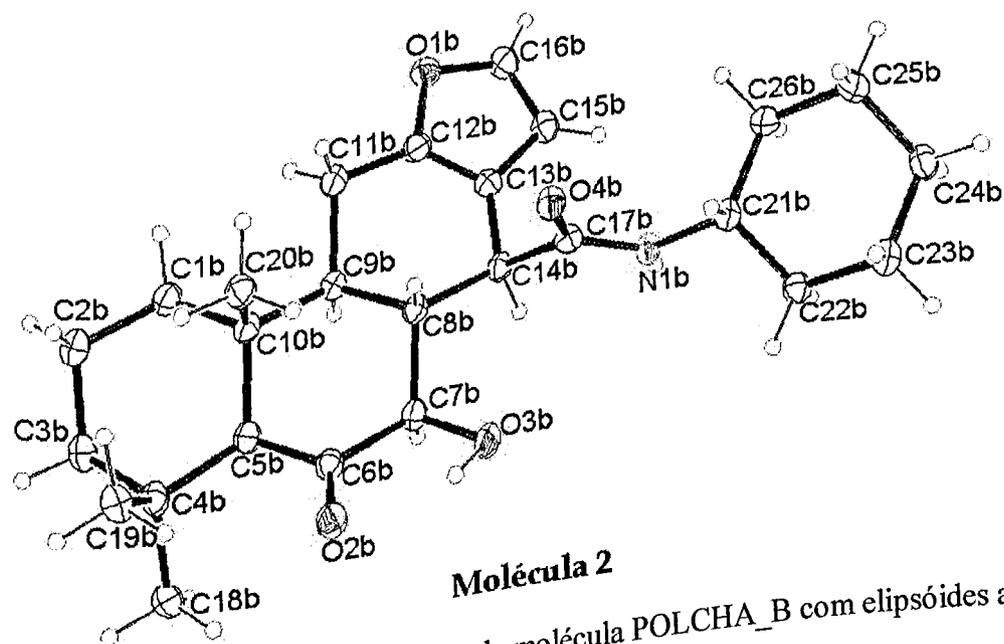


Figura 41 – Representação ORTEP-3 da molécula POLCHA_B com elipsóides a 30% de probabilidade.

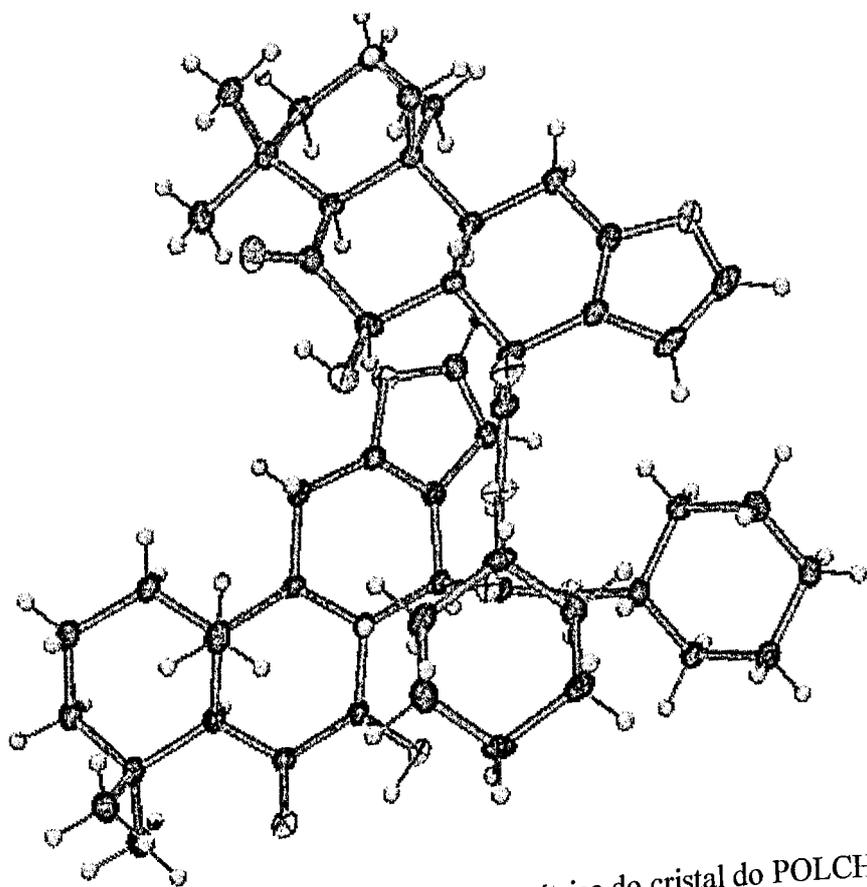


Figura 42 – Representação da unidade assimétrica do cristal do POLCHA.

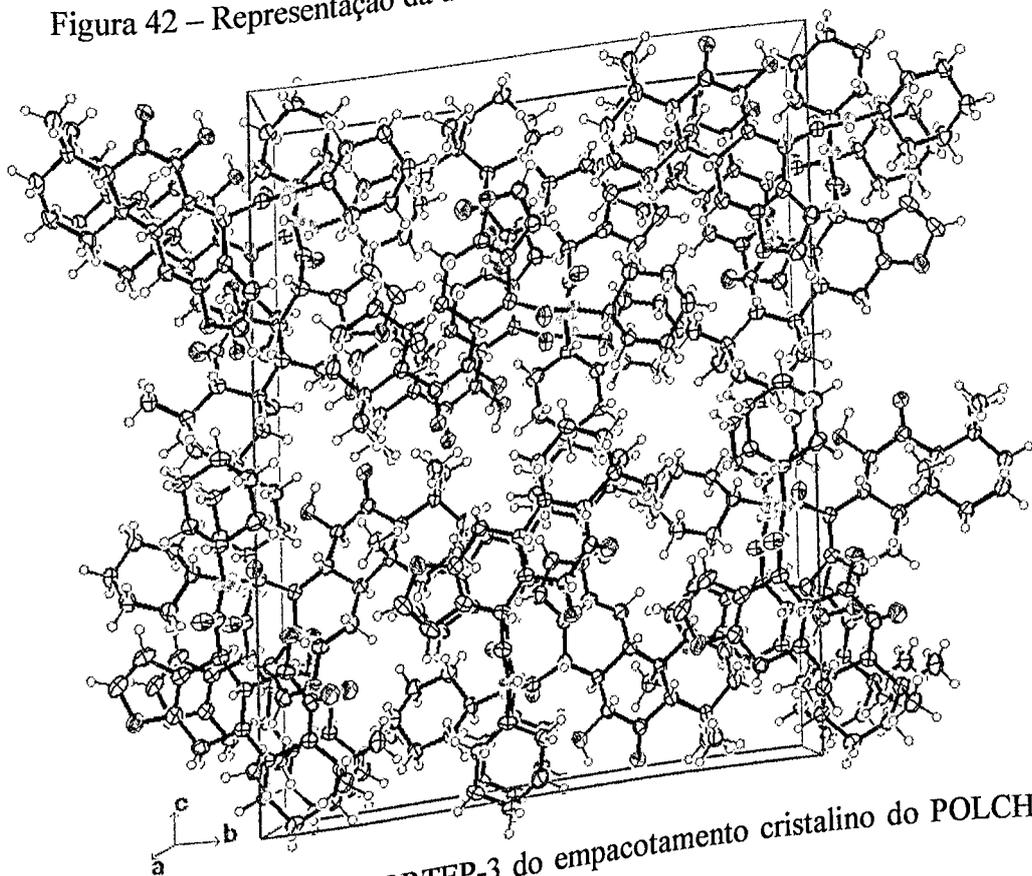


Figura 43 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLCHA normal à direção [100].

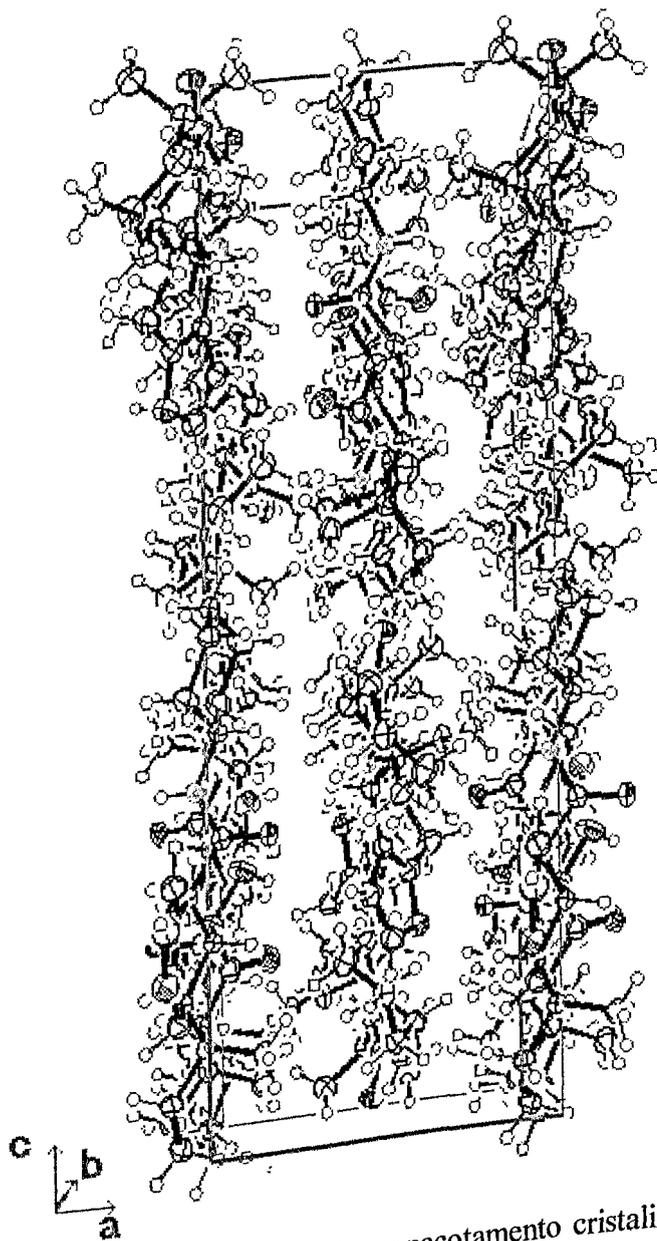


Figura 44 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLCHA normal à direção [010].

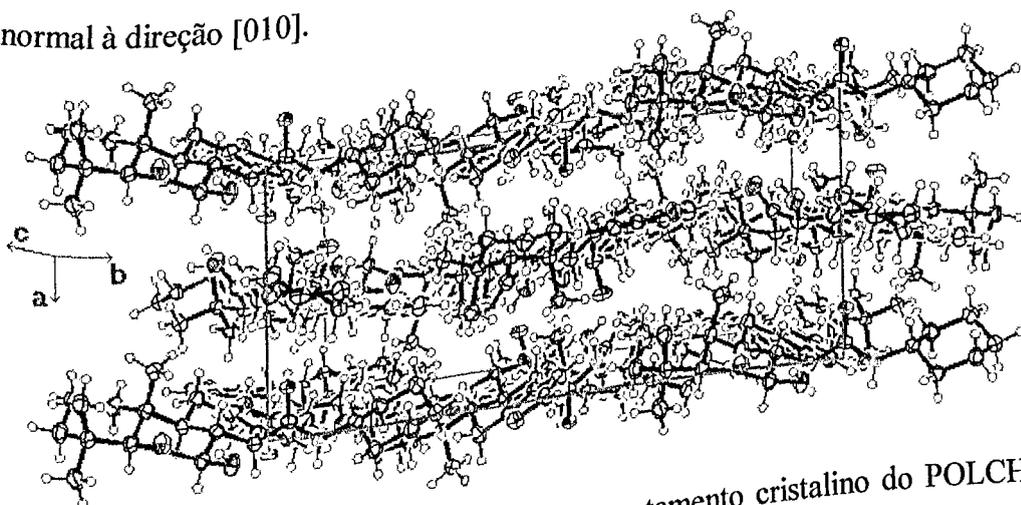


Figura 45 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLCHA normal à direção [001].

Tabela 17 – Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes (Å²x10⁻³) da molécula POLCHA_A.

Átomos	x/a	y/b	z/c	U(eq)*
O(1A)	0,1070(2)	0,2849(1)	0,3320(1)	41(1)
O(2A)	-0,1617(2)	0,6284(1)	0,3184(1)	46(1)
O(3A)	-0,0966(2)	0,5597(1)	0,2346(1)	44(1)
O(4A)	-0,1757(2)	0,4161(1)	0,2054(1)	37(1)
N(1A)	0,0305(2)	0,4427(1)	0,1578(1)	37(1)
C(1A)	0,1069(3)	0,5029(1)	0,4446(1)	31(1)
C(2A)	0,0861(3)	0,5553(1)	0,4865(1)	36(1)
C(3A)	0,1158(3)	0,6224(1)	0,4635(1)	34(1)
C(4A)	0,0131(2)	0,6398(1)	0,4168(1)	31(1)
C(5A)	0,0306(2)	0,5844(1)	0,3754(1)	29(1)
C(6A)	-0,0573(2)	0,5921(1)	0,3250(1)	33(1)
C(7A)	-0,0092(3)	0,5477(1)	0,2801(1)	34(1)
C(8A)	-0,0125(2)	0,4756(1)	0,2971(1)	29(1)
C(9A)	0,0723(2)	0,4672(1)	0,3501(1)	28(1)
C(10A)	0,0108(2)	0,5125(1)	0,3945(1)	27(1)
C(11A)	0,0812(3)	0,3956(1)	0,3694(1)	32(1)
C(12A)	0,0888(2)	0,3511(1)	0,3239(1)	32(1)
C(13A)	0,0747(2)	0,3643(1)	0,2722(1)	33(1)
C(14A)	0,0537(2)	0,4326(1)	0,2526(1)	31(1)
C(15A)	0,0842(3)	0,3031(1)	0,2452(1)	44(1)
C(16A)	0,1036(3)	0,2573(1)	0,2820(1)	47(1)
C(17A)	-0,0424(2)	0,4311(1)	0,2030(1)	33(1)
C(18A)	0,0682(3)	0,7030(1)	0,3918(1)	41(1)
C(19A)	-0,01450(3)	0,6517(1)	0,4376(1)	37(1)
C(20A)	-0,01527(2)	0,4971(1)	0,4063(1)	32(1)
C(21A)	-0,0340(2)	0,4373(1)	0,1051(1)	33(1)
C(22A)	-0,0332(3)	0,5015(1)	0,0765(1)	42(1)
C(23A)	-0,0992(3)	0,4939(1)	0,0212(1)	42(1)
C(24A)	-0,0166(3)	0,4424(1)	-0,0105(1)	36(1)
C(25A)	-0,0147(3)	0,3780(1)	0,0185(1)	37(1)
C(26A)	0,0495(3)	0,3852(1)	0,0740(1)	34(1)
H(NA)	0,1240(30)	0,4579(11)	0,1593(10)	41
H(O3A)	-0,1710(30)	0,5865(13)	0,2466(12)	51

$$* U(eq) = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Tabela 18 – Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) da molécula POLCHA_B.

Átomos	x/a	y/b	z/c	U(eq)*
O(1B)	0,4038(2)	0,5790(1)	0,3060(1)	38(1)
O(2B)	0,4854(2)	0,6762(1)	0,0190(1)	39(1)
O(3B)	0,5834(2)	0,5675(1)	0,0612(1)	41(1)
O(4B)	0,3287(2)	0,4810(1)	0,1357(1)	34(1)
N(1B)	0,5485(2)	0,4289(1)	0,1472(1)	29(1)
C(1B)	0,3631(3)	0,7825(1)	0,1818(1)	37(1)
C(2B)	0,3356(3)	0,8462(1)	0,1525(1)	42(1)
C(3B)	0,4575(3)	0,8598(1)	0,1123(1)	39(1)
C(4B)	0,4698(3)	0,8064(1)	0,0701(1)	34(1)
C(5B)	0,4920(3)	0,7406(1)	0,0997(1)	31(1)
C(6B)	0,5126(2)	0,6808(1)	0,0661(1)	32(1)
C(7B)	0,5693(3)	0,6215(1)	0,0955(1)	31(1)
C(8B)	0,4692(3)	0,6047(1)	0,1430(1)	28(1)
C(9B)	0,4475(3)	0,6658(1)	0,1774(1)	30(1)
C(10B)	0,3788(2)	0,7230(1)	0,1451(1)	32(1)
C(11B)	0,3586(3)	0,6510(1)	0,2285(1)	38(1)
C(12B)	0,4212(2)	0,5914(1)	0,2526(1)	34(1)
C(13B)	0,5011(2)	0,5447(1)	0,2293(1)	30(1)
C(14B)	0,5330(2)	0,5436(1)	0,1711(1)	29(1)
C(15B)	0,5386(3)	0,4986(1)	0,2701(1)	37(1)
C(16B)	0,4779(3)	0,5217(1)	0,3150(1)	39(1)
C(17B)	0,4621(2)	0,4817(1)	0,1486(1)	28(1)
C(18B)	0,6096(3)	0,8194(1)	0,0362(1)	41(1)
C(19B)	0,3357(3)	0,8098(1)	0,0328(1)	41(1)
C(20B)	0,2255(3)	0,7037(1)	0,1226(1)	37(1)
C(21B)	0,4915(2)	0,3645(1)	0,1331(1)	31(1)
C(22B)	0,6016(3)	0,3285(1)	0,0979(1)	32(1)
C(23B)	0,5434(3)	0,2611(1)	0,0830(1)	35(1)
C(24B)	0,5058(3)	0,2212(1)	0,1322(1)	37(1)
C(25B)	0,3953(3)	0,2569(1)	0,1678(1)	43(1)
C(26B)	0,4547(3)	0,3249(1)	0,1824(1)	38(1)
H(NB)	0,6390(30)	0,4327(12)	0,1589(11)	45
H(03B)	0,5400(30)	0,5835(13)	0,0286(12)	56

$$* U(\text{eq}) = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Tabela 19 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do POLCHA_A.

Átomos	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1A)	44(1)	35(1)	43(1)	-6(1)	0(1)	6(1)
O(2A)	48(1)	44(1)	46(1)	1(1)	-13(1)	12(1)
O(3A)	55(1)	50(1)	27(1)	4(1)	-10(1)	5(1)
O(4A)	22(1)	58(1)	31(1)	-3(1)	0(1)	-4(1)
N(1A)	24(1)	66(1)	22(1)	-4(1)	-1(1)	-10(1)
C(1A)	32(1)	32(1)	28(1)	-4(1)	0(1)	0(1)
C(2A)	32(1)	44(1)	30(2)	-7(1)	-3(1)	1(1)
C(3A)	30(1)	37(1)	34(2)	-10(1)	-2(1)	-3(1)
C(4A)	30(1)	37(1)	34(2)	-10(1)	-2(1)	-1(1)
C(5A)	27(1)	32(1)	35(1)	-3(1)	-2(1)	-1(1)
C(6A)	22(1)	35(1)	28(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(7A)	22(1)	35(1)	28(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(8A)	30(1)	32(1)	36(1)	5(1)	1(1)	0(1)
C(9A)	32(1)	45(1)	26(1)	5(1)	-5(1)	0(1)
C(10A)	32(1)	45(1)	26(1)	5(1)	0(1)	0(1)
C(11A)	22(1)	39(1)	25(1)	1(1)	0(1)	-1(1)
C(12A)	24(1)	35(1)	24(1)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(13A)	24(1)	35(1)	24(1)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(14A)	23(1)	33(1)	25(1)	1(1)	-1(1)	4(1)
C(15A)	34(1)	35(1)	29(1)	-1(1)	-1(1)	4(1)
C(16A)	27(1)	34(1)	35(2)	-3(1)	-1(1)	4(1)
C(17A)	27(1)	34(1)	35(2)	-8(1)	1(1)	2(1)
C(18A)	24(1)	43(1)	33(2)	-4(1)	-1(1)	-1(1)
C(19A)	23(1)	44(1)	26(1)	-4(1)	-1(1)	-1(1)
C(20A)	23(1)	44(1)	26(1)	-4(1)	-1(1)	-1(1)
C(21A)	39(1)	55(2)	38(2)	-18(1)	2(1)	7(1)
C(22A)	39(1)	55(2)	38(2)	-18(1)	-1(1)	4(1)
C(23A)	49(2)	43(2)	48(2)	-18(1)	0(1)	-2(1)
C(24A)	25(1)	45(1)	28(1)	-3(1)	0(1)	-2(1)
C(25A)	25(1)	45(1)	28(1)	0(1)	-2(1)	-5(1)
C(26A)	40(1)	32(1)	52(2)	-6(1)	0(1)	2(1)
C(27A)	32(1)	39(1)	42(2)	-6(1)	0(1)	2(1)
C(28A)	32(1)	39(1)	42(2)	0(1)	3(1)	-2(1)
C(29A)	32(1)	32(1)	34(2)	0(1)	3(1)	-2(1)
C(30A)	32(1)	32(1)	34(2)	-3(1)	-1(1)	-5(1)
C(31A)	24(1)	54(1)	22(1)	-3(1)	-1(1)	-5(1)
C(32A)	24(1)	54(1)	22(1)	-10(1)	-8(1)	12(1)
C(33A)	42(2)	44(2)	41(2)	-10(1)	-8(1)	12(1)
C(34A)	42(2)	44(2)	41(2)	3(1)	-10(1)	7(1)
C(35A)	43(2)	42(1)	40(2)	3(1)	-10(1)	7(1)
C(36A)	43(2)	42(1)	40(2)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(37A)	29(1)	55(2)	25(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(38A)	29(1)	55(2)	25(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(39A)	38(1)	43(1)	30(1)	-11(1)	-3(1)	1(1)
C(40A)	38(1)	43(1)	30(1)	-11(1)	-3(1)	1(1)
C(41A)	39(1)	33(1)	31(1)	-1(1)	-5(1)	-3(1)
C(42A)	39(1)	33(1)	31(1)	-1(1)	-5(1)	-3(1)

Tabela 20 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do POLCHA_B.

Átomos	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1B)	43(1)	40(1)	31(1)	1(1)	5(1)	1(1)
O(2B)	51(1)	36(1)	32(1)	-4(1)	-3(1)	1(1)
O(3B)	57(1)	31(1)	35(1)	-6(1)	6(1)	8(1)
O(4B)	23(1)	32(1)	46(1)	-1(1)	-5(1)	-1(1)
N(1B)	22(1)	26(1)	40(1)	-2(1)	-5(1)	0(1)
C(1B)	44(1)	33(1)	34(2)	-6(1)	1(1)	6(1)
C(2B)	45(2)	32(1)	47(2)	-10(1)	0(1)	9(1)
C(3B)	45(2)	28(1)	45(2)	-4(1)	-3(1)	1(1)
C(4B)	36(1)	24(1)	42(2)	-4(1)	-1(1)	-1(1)
C(5B)	31(1)	29(1)	34(1)	-3(1)	-4(1)	1(1)
C(6B)	31(1)	30(1)	35(2)	-2(1)	1(1)	-3(1)
C(7B)	34(1)	27(1)	33(1)	-4(1)	2(1)	2(1)
C(8B)	27(1)	27(1)	30(1)	-2(1)	0(1)	1(1)
C(9B)	32(1)	30(1)	29(1)	-4(1)	1(1)	2(1)
C(10B)	32(1)	30(1)	29(1)	-4(1)	1(1)	2(1)
C(10B)	33(1)	27(1)	35(1)	-5(1)	2(1)	4(1)
C(11B)	33(1)	27(1)	35(1)	-5(1)	2(1)	4(1)
C(11B)	45(2)	34(1)	36(2)	-1(1)	7(1)	9(1)
C(12B)	45(2)	34(1)	36(2)	-1(1)	7(1)	9(1)
C(12B)	32(1)	39(1)	30(1)	1(1)	3(1)	2(1)
C(13B)	32(1)	39(1)	30(1)	1(1)	3(1)	2(1)
C(13B)	24(1)	32(1)	34(1)	2(1)	-3(1)	-2(1)
C(14B)	24(1)	32(1)	34(1)	2(1)	-3(1)	-2(1)
C(14B)	25(1)	28(1)	32(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
C(15B)	25(1)	28(1)	32(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
C(15B)	34(1)	36(1)	40(2)	3(1)	-4(1)	2(1)
C(16B)	34(1)	36(1)	40(2)	3(1)	-4(1)	2(1)
C(16B)	37(1)	43(1)	37(2)	3(1)	-2(1)	-1(1)
C(17B)	37(1)	43(1)	37(2)	3(1)	-2(1)	-1(1)
C(17B)	24(1)	33(1)	28(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C(18B)	24(1)	33(1)	28(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C(18B)	44(2)	32(1)	48(2)	0(1)	4(1)	-4(1)
C(19B)	44(2)	32(1)	48(2)	0(1)	4(1)	-4(1)
C(19B)	45(2)	32(1)	45(2)	5(1)	-6(1)	1(1)
C(20B)	45(2)	32(1)	45(2)	5(1)	-6(1)	1(1)
C(20B)	30(1)	35(1)	45(2)	2(1)	-1(1)	3(1)
C(21B)	30(1)	35(1)	45(2)	2(1)	-1(1)	3(1)
C(21B)	27(1)	28(1)	37(1)	-4(1)	-4(1)	0(1)
C(22B)	27(1)	28(1)	37(1)	-4(1)	-4(1)	0(1)
C(22B)	33(1)	31(1)	32(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(23B)	33(1)	31(1)	32(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(23B)	38(1)	30(1)	38(2)	-4(1)	-4(1)	2(1)
C(24B)	38(1)	30(1)	38(2)	-4(1)	-4(1)	2(1)
C(24B)	35(1)	28(1)	48(2)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(25B)	35(1)	28(1)	48(2)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(25B)	38(1)	36(1)	55(2)	0(1)	9(1)	-8(1)
C(26B)	38(1)	36(1)	55(2)	0(1)	9(1)	-8(1)
C(26B)	37(1)	36(1)	41(2)	-2(1)	10(1)	-4(1)

Tabela 21 – Comprimentos de Ligação (Å) para as moléculas independentes do composto POLCHA.

Átomos	POLCHA_A	POLCHA_B
C(1)-C(2)	1,521(3)	1,523(4)
C(1)-C(10)	1,545(3)	1,540(3)
C(2)-C(3)	1,518(3)	1,521(4)
C(3)-C(4)	1,541(3)	1,534(3)
C(4)-C(18)	1,525(3)	1,544(3)
C(4)-C(19)	1,535(3)	1,532(3)
C(4)-C(5)	1,553(3)	1,556(3)
C(5)-C(6)	1,507(3)	1,505(3)
C(5)-C(10)	1,564(3)	1,575(3)
C(6)-C(7)	1,518(3)	1,514(3)
C(7)-C(8)	1,542(3)	1,538(3)
C(8)-C(9)	1,549(3)	1,539(3)
C(8)-C(14)	1,549(3)	1,553(3)
C(9)-C(11)	1,550(3)	1,549(3)
C(9)-C(10)	1,560(3)	1,558(3)
C(10)-C(20)	1,534(3)	1,543(3)
C(11)-C(12)	1,471(3)	1,477(3)
C(12)-C(13)	1,340(3)	1,336(3)
C(13)-C(15)	1,433(3)	1,440(3)
C(13)-C(14)	1,499(3)	1,497(3)
C(14)-C(17)	1,522(3)	1,530(3)
C(15)-C(16)	1,336(4)	1,345(4)
C(21)-C(22)	1,503(4)	1,521(3)
C(21)-C(26)	1,526(3)	1,525(3)
C(22)-C(23)	1,526(4)	1,528(3)
C(23)-C(24)	1,521(4)	1,526(4)
C(24)-C(25)	1,513(4)	1,527(4)
C(25)-C(26)	1,523(4)	1,541(3)
O(1)-C(12)	1,384(3)	1,372(3)
O(1)-C(16)	1,384(3)	1,383(3)
O(2)-C(6)	1,211(3)	1,220(3)
O(3)-C(7)	1,415(3)	1,413(3)
O(4)-C(17)	1,240(3)	1,243(3)
N(1)-C(17)	1,338(3)	1,336(3)
N(1)-C(21)	1,457(3)	1,461(3)
O(3)-H(O3)	0,92(3)	0,97(3)
N(1)-H(N)	0,90(3)	0,87(3)

Tabela 22 – Ângulos de Ligação (°) para as moléculas independentes do composto

Átomos	POLCHA		Átomos	POLCHA	POLCHA
	A	B		A	B
C(12)-O(1)-C(16)	105,4(2)	105,4(2)	C(20)-C(10)-C(1)	110,5(2)	110,1(2)
C(7)-O(3)-H(O3)	104(2)	103(2)	C(20)-C(10)-C(9)	110,9(2)	110,7(2)
C(17)-N(1)-C(21)	124,9(2)	122,6(2)	C(1)-C(10)-C(9)	108,4(2)	108,6(2)
C(17)-N(1)-H(N)	119(2)	117(2)	C(20)-C(10)-C(5)	111,3(2)	111,6(2)
C(21)-N(1)-H(N)	116(2)	119(2)	C(1)-C(10)-C(5)	108,0(2)	108,4(2)
C(2)-C(1)-C(10)	114,3(2)	113,8(2)	C(9)-C(10)-C(5)	107,5(2)	107,4(2)
C(3)-C(2)-C(1)	110,7(2)	111,4(2)	C(12)-C(11)-C(9)	110,2(2)	107,9(2)
C(2)-C(3)-C(4)	113,5(2)	112,6(2)	C(13)-C(12)-O(1)	110,8(2)	111,0(2)
C(18)-C(4)-C(19)	107,9(2)	108,7(2)	C(13)-C(12)-C(11)	129,2(2)	128,2(2)
C(18)-C(4)-C(3)	108,7(2)	107,0(2)	O(1)-C(12)-C(11)	120,0(2)	120,8(2)
C(19)-C(4)-C(3)	109,2(2)	109,7(2)	C(12)-C(13)-C(15)	106,3(2)	106,4(2)
C(18)-C(4)-C(5)	108,2(2)	108,2(2)	C(12)-C(13)-C(14)	121,6(2)	123,2(2)
C(19)-C(4)-C(5)	116,1(2)	115,9(2)	C(15)-C(13)-C(14)	132,1(2)	130,4(2)
C(3)-C(4)-C(5)	106,5(2)	107,2(2)	C(13)-C(14)-C(17)	108,9(2)	107,3(2)
C(6)-C(5)-C(4)	116,0(2)	116,9(2)	C(13)-C(14)-C(8)	109,9(2)	111,5(2)
C(6)-C(5)-C(10)	107,5(2)	107,6(2)	C(17)-C(14)-C(8)	113,0(2)	110,3(2)
C(4)-C(5)-C(10)	118,2(2)	117,8(2)	C(16)-C(15)-C(13)	107,1(2)	106,2(2)
O(2)-C(6)-C(5)	126,0(2)	126,1(2)	C(15)-C(16)-O(1)	110,4(2)	111,1(2)
O(2)-C(6)-C(7)	119,2(2)	119,0(2)	O(4)-C(17)-N(1)	124,0(2)	122,9(2)
C(5)-C(6)-C(7)	114,8(2)	115,0(2)	O(4)-C(17)-C(14)	121,0(2)	120,7(2)
O(3)-C(7)-C(6)	110,2(2)	111,2(2)	N(1)-C(17)-C(14)	114,9(2)	116,3(2)
O(3)-C(7)-C(8)	112,5(2)	110,8(2)	N(1)-C(21)-C(22)	111,8(2)	110,7(2)
C(6)-C(7)-C(8)	111,3(2)	111,4(2)	N(1)-C(21)-C(26)	109,2(2)	111,0(2)
C(7)-C(8)-C(14)	109,7(2)	108,8(2)	C(22)-C(21)-C(26)	111,4(2)	111,1(2)
C(7)-C(8)-C(9)	109,8(2)	109,4(2)	C(21)-C(22)-C(23)	110,5(2)	111,2(2)
C(14)-C(8)-C(9)	112,0(2)	116,5(2)	C(24)-C(23)-C(22)	111,3(2)	111,2(2)
C(8)-C(9)-C(11)	113,8(2)	112,2(2)	C(25)-C(24)-C(23)	111,1(2)	111,5(2)
C(8)-C(9)-C(10)	112,4(2)	111,6(2)	C(24)-C(25)-C(26)	111,4(2)	110,6(2)
C(11)-C(9)-C(10)	110,9(2)	112,3(2)	C(25)-C(26)-C(21)	110,8(2)	111,2(2)

A sobreposição dos átomos não-hidrogenóides das duas moléculas independentes do composto POLCHA, ilustrada na Figura 46, resulta num desvio quadrático médio (RMS) de 1,412 Å. Observa-se que a diferença entre as duas moléculas da unidade assimétrica concentra-se, principalmente, sobre a disposição espacial do anel furano e do substituinte em C14.

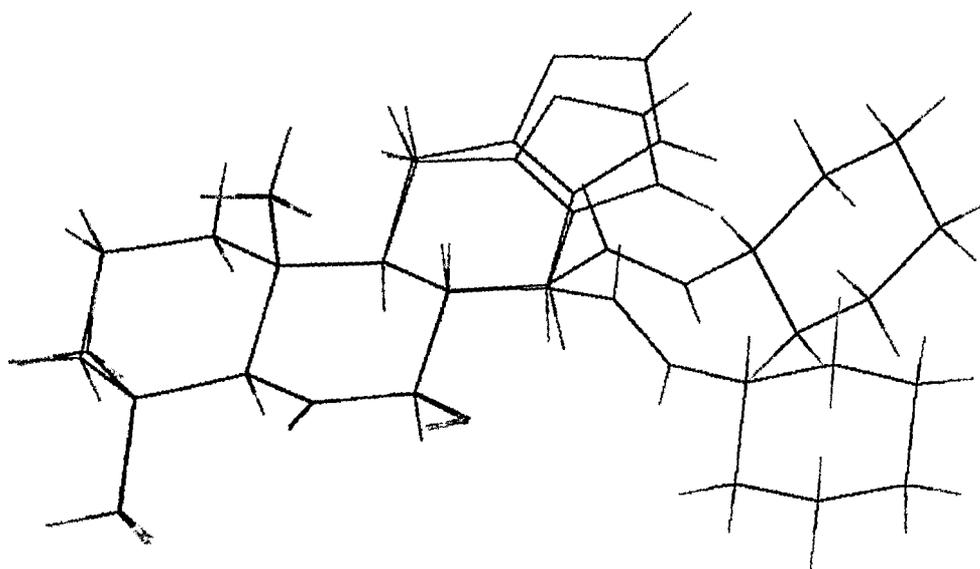


Figura 46 – Sobreposição das moléculas independentes do POLCHA.

Os ângulos diedros, ilustrados na Tabela 23, ressaltam as diferenças entre as moléculas independentes da unidade assimétrica. Os ângulos diedros em torno da ligação C(14)-C(17) na molécula de POLCHA_B são sistematicamente maiores do que na molécula de POLCHA_A. Comportamento similar foi observado em outras amidas derivadas do ADV, que cristalizam com duas moléculas por unidade assimétrica (Resende et al., 2000; Branco, 1997).

Os valores dos ângulos diedros em torno da ligação N-C(21) evidenciam a disposição espacial distinta dos anéis cicloexil das duas moléculas. Este fato ocorre devido à existência de interações intermoleculares envolvendo os átomos C(23A)-H(231)...O3(B)¹, C(24B)-H(24A)...O1(B)² e C25(B)-H(25A)...O2(A)³, bem como à acomodação dos átomos de carbono do anel em

¹ x+1, y, z; ² 1-x, ½+y, 1,5-z; ³ 2-x, ½+y, 1,5-z

distâncias em torno de 4 Å de seus vizinhos não hidrogenóides de moléculas adjacentes, como mostrado na Figura 47.

Tabela 23 – Principais ângulos diedros que diferenciam as moléculas da unidade assimétrica do cristal do composto POLCHA.

Átomos	POLCHA_A	POLCHA_B
C(13)-C(14)-C(17)-O(4)	68,6(3)	84,4(2)
C(8)-C(14)-C(17)-O(4)	-53,5(3)	-37,1(3)
C(8)-C(14)-C(17)-N	130,9(2)	147,15(19)
C(13)-C(14)-C(17)-N	-106,9(2)	-91,4(2)
C(17)-N-C(21)-C(22)	117,7(2)	139,5(2)
C(17)-N-C(21)-C(26)	-118,7(2)	-96,7(2)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	33,0(2)	46,5(2)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	160,84(17)	173,2(2)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-7,3(3)	-21,6(3)
C(9)-C(11)-C(12)-O(1)	175,8(2)	156,7(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-23,5(3)	2,9(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(17)	-147,8(2)	-117,7(2)
C(15)-C(13)-C(14)-C(8)	156,5(2)	179,9(2)
C(15)-C(13)-C(14)-C(17)	32,3(3)	59,2(3)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	170,6(2)	149,1(2)
C(7)-C(8)-C(14)-C(17)	-67,7(2)	-92,1(3)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	48,6(2)	24,9(4)
C(9)-C(8)-C(14)-C(17)	170,3(2)	143,9(2)

O empacotamento cristalino é mantido por ligações de hidrogênio intermoleculares N-H...O(4), que formam uma cadeia infinita na direção [100] (ilustrado na Figura 48), e pelas interações C-H...O mencionadas anteriormente. Verifica-se também a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares entre os átomos O(3) e O(2) (Tabela 24).

Tabela 24 – Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio intra e intermoleculares presentes no cristal do POLCHA, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses.

D-H...R	D(D-H)	D(H...R)	d(D...R)	<(DHR)
O(3A)-H(3A)...O(2A)	0,92(3)	2,01(3)	2,611(3)	122(2)
O(3B)-H(3B)...O(2B)	0,97(3)	1,98(3)	2,626(2)	122(2)
N(1A)-H(NA)...O(4B)	0,90(3)	1,99(3)	2,851(2)	159(2)
N(1B)-H(NB)...O(4A) ⁱ	0,87(3)	2,07(3)	2,896(2)	159(2)

Operações de simetria: $i = 1+x,y,z$; (D = átomo doador, R = átomo receptor)

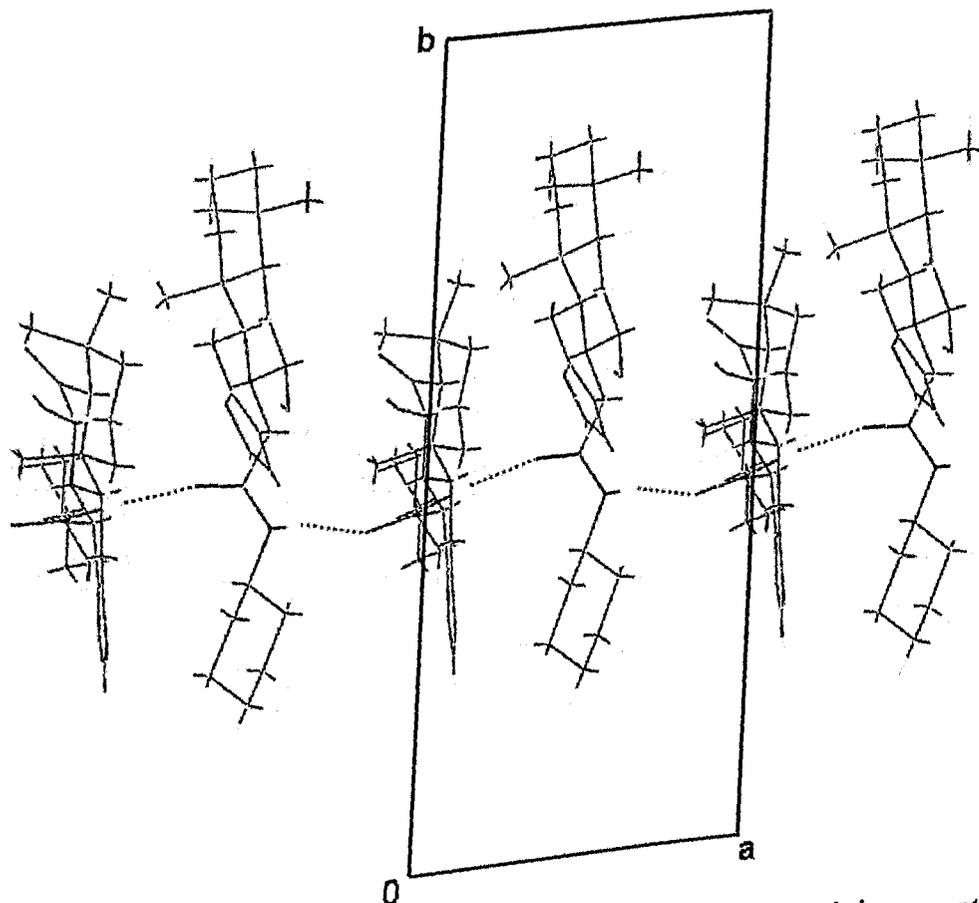


Figura 48 – Representação MERCURY-1.12 das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do POLCHA.

IV.1.4 - DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DO N-(7 β -HIDROXI-6 α -OXOVOUACAPAN-17 β -OIL)PIPERIDINA (POLPIPA)

Um cristal de POLPIPA de dimensões 0,20 x 0,15 x 0,15 mm foi submetido a coleta de dados dos feixes de raios-X difratados. A coleta foi efetuada no difratômetro Bruker Nonius Kappa CCD, a temperatura ambiente, usando radiação de MoK α (0,71073 Å) monocromatizada por cristal de grafite, instalado no Departamento de Química da Universidade Federal de Alagoas. Foram coletadas 6.942 reflexões com intervalo de θ de 2,03 a 26,09°.

Estas reflexões foram indexadas e sua análise indicou que o cristal possuía simetria *mmm* (retículo ortorrômbico). Assim como no cristal de POLCHA, das 6.942 reflexões coletadas, 4.315 correspondem as reflexões independentes ($R_{int} = 0,0477$). As intensidades dos feixes de raios-X difratados foram transformadas em módulos de Fatores de estrutura observados ($|F_{obs}|$).

A análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, ilustrada na Figura 49, revelou que o cristal era não-centrossimétrico.

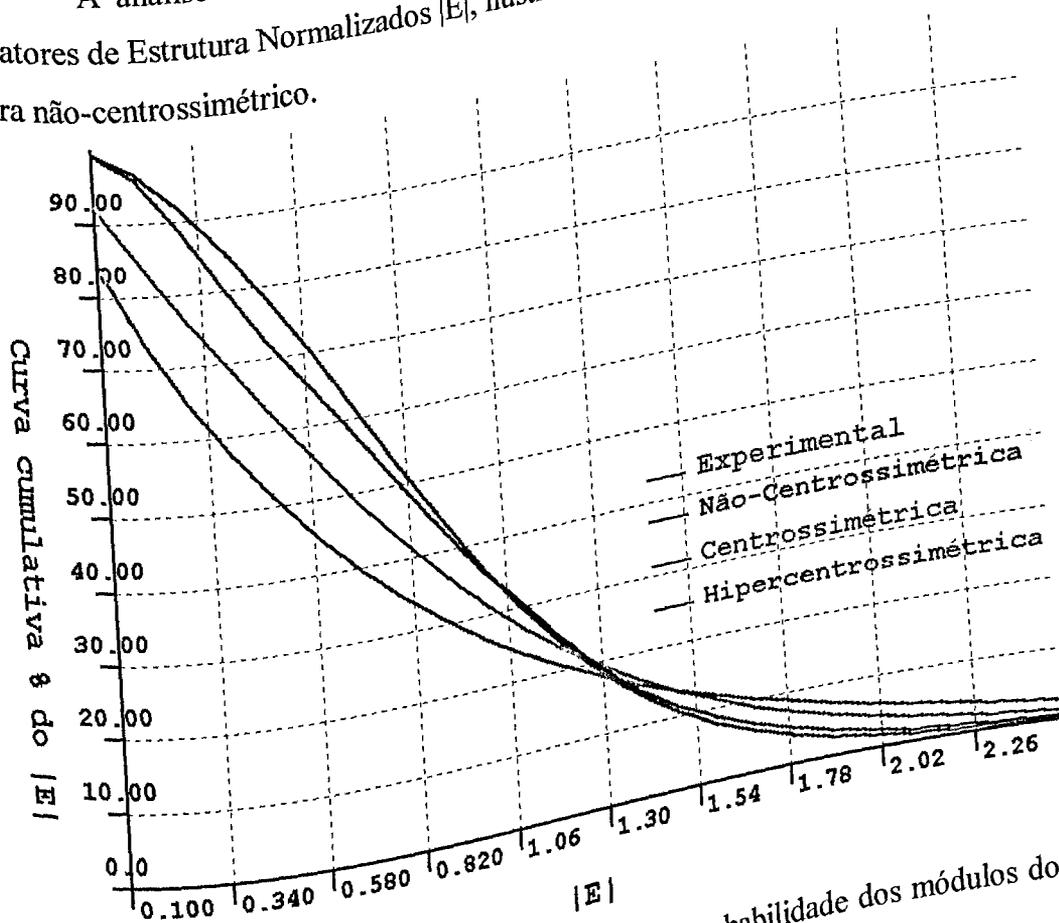


Figura 49 - Análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, para o composto POLPIPA.

A análise das reflexões coletadas revelou que:

- não existem restrições em hkl (retículo primitivo);
- as seguintes ausências sistemáticas foram observadas:

$$h00 \rightarrow h = 2n+1 \text{ (eixo } 2_1, \text{ na direção de } \mathbf{a});$$

$$0k0 \rightarrow k = 2n+1 \text{ (eixo } 2_1, \text{ na direção de } \mathbf{b});$$

$$00l \rightarrow l = 2n+1 \text{ (eixo } 2_1, \text{ na direção de } \mathbf{c}),$$

indicando que o cristal pertence ao grupo espacial $P2_12_12_1$ (Figura 38).

A partir de 285 reflexões mais fortes ($|E|_{\min} = 1,507$) foram gerados 4.467 tripletes e 3.592 quartetos negativos, utilizados no método de multissolução para a obtenção dos conjuntos de fases. O melhor conjunto de fases resultou em uma figura de mérito (RAT) igual a 2,163. O modelo inicial obtido no mapa de densidade eletrônica foi completo, ou seja, foi possível a identificação das posições dos átomos não-hidrogenóides da molécula de POLPIPA.

Devido ao menor número de reflexões coletadas, em relação aos demais compostos, os átomos de hidrogênio foram gerados mediante critérios geométricos associados aos átomos ao qual se ligam. Após o refinamento, os índices de discordância R e R_w obtidos foram de 7,41% e 16,65%, respectivamente, para reflexões com $I > 2\sigma(I)$. Foram refinados 271 parâmetros (posições xyz , deslocamento térmicos dos átomos, peso, fator de escala). A razão parâmetros refinados/reflexões observadas foi de 8,63, o que representa um bom valor para a resolução de estruturas.

Os dados cristalográficos do composto POLPIPA estão resumidos na Tabela 25. As Figuras 50, 51, 52 e 53 ilustram a molécula de POLPIPA e o empacotamento cristalino, respectivamente.

As Tabelas 26, 27, 28 e 29 ilustram as coordenadas atômicas fracionárias e os fatores de temperatura isotrópicos equivalentes, os parâmetros de vibração térmica anisotrópicos, os comprimentos e ângulos de ligação, respectivamente. Os parâmetros de vibração térmica dos átomos de carbono do anel piperidina apresentaram valores superiores aos dos demais átomos evidenciando uma desordem vibracional. Os valores das distâncias de ligação (valores médios: $C_{sp3}-C_{sp3} = 1,527 \text{ \AA}$; $C_{sp3}-C_{ar} = 1,5089 \text{ \AA}$; $C_{ar}-C_{ar} = 1,363 \text{ \AA}$; $C_{sp2}-O = 1,218 \text{ \AA}$;

$C_{ar}-O = 1,369 \text{ \AA}$; $C_{sp^3}-N = 1,471 \text{ \AA}$) mostraram boa concordância com os valores médios descritos na literatura (Allen et al., 1987).

Tabela 25 – Dados cristalográficos do composto POLPIPA.

Fórmula Empírica	$C_{25}H_{35}NO_4$
Massa Molar	413,54 g
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 \AA
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	$P2_12_12_1$
Dimensões da Cella Unitária	$a = 6,303(1)$; $b = 10,544(1)$; $c = 33,416(1) \text{ \AA}$
Volume	2220,8(4) \AA^3
Densidade (calculada)	1,237 g cm^{-3}
Z	4
Coefficiente de Absorção	0,083 mm^{-1}
F(000)	896
Dimensões do Cristal	0,20 x 0,15 x 0,15 mm
Coloração do Cristal	Branca
Intervalo de θ	2,03 a 26,09°
Intervalo dos Índices de Miller	$-7 \leq h \leq 5$, $-12 \leq k \leq 12$, $-41 \leq l \leq 41$
Reflexões Coletadas	6942
Reflexões Independentes	4315 [$R_{int} = 0,0477$]
Reflexões observadas [$I > 2\sigma(I)$]	2348
Número de parâmetros refinados	271
S	1,100
Índices R [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 7,41\%$, $R_w = 16,65\%$
Índices R (Todos dados)	$R = 16,05\%$, $R_w = 22,37\%$
$\Delta\rho_{max}$ e $\Delta\rho_{min}$ ($e/\text{\AA}^3$)	0,357 e -0,480
Desvio quadrático médio da densidade eletrônica ($e/\text{\AA}^3$)	0,16

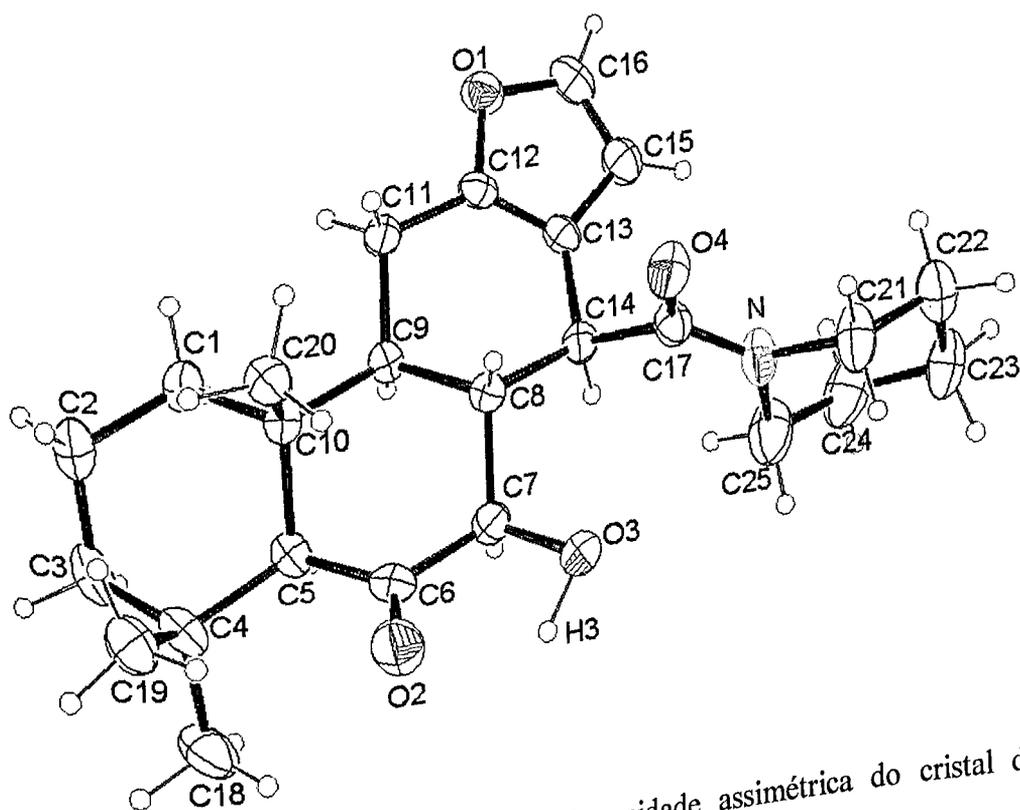


Figura 50 – Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica do cristal do composto POLPIPA, com elipsóides a 30% de probabilidade.

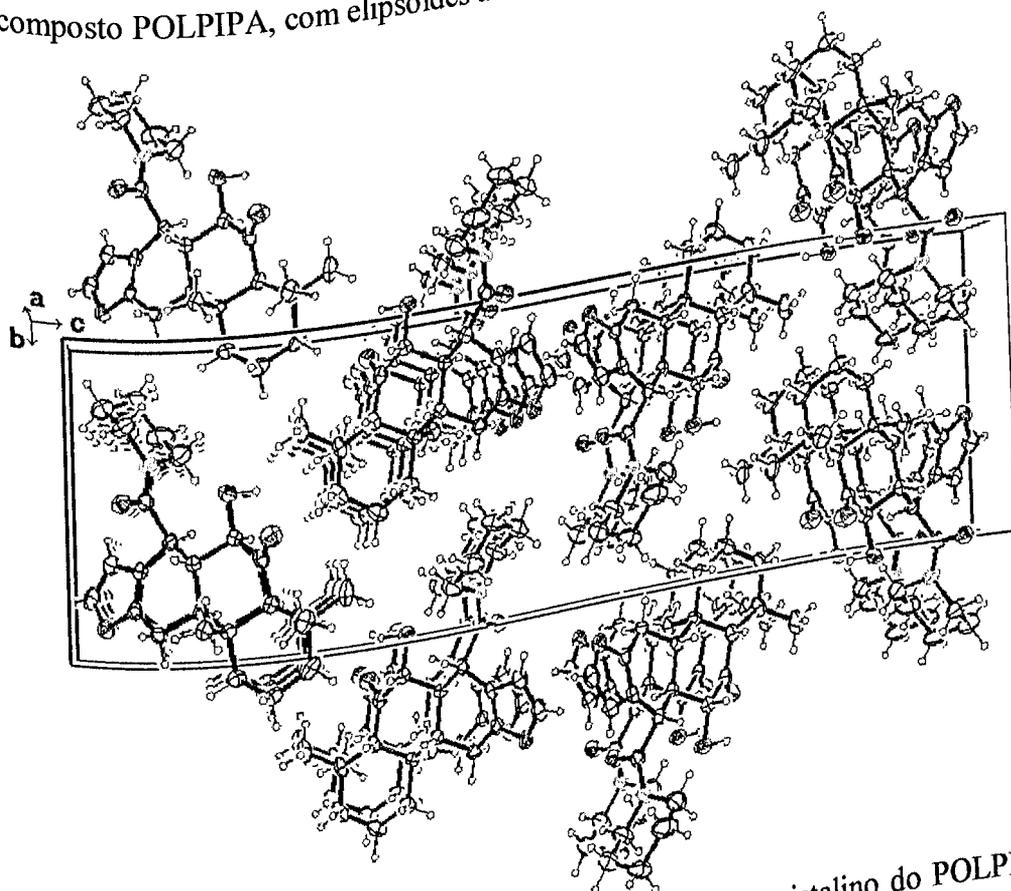


Figura 51 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLPIPA normal à direção [100].

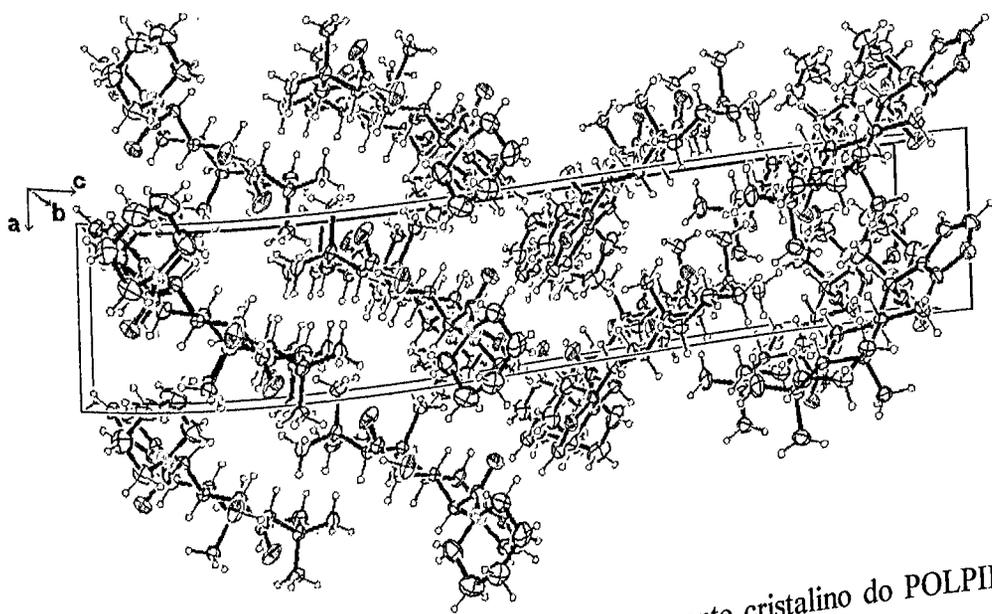


Figura 52 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLPIPA normal à direção [010].

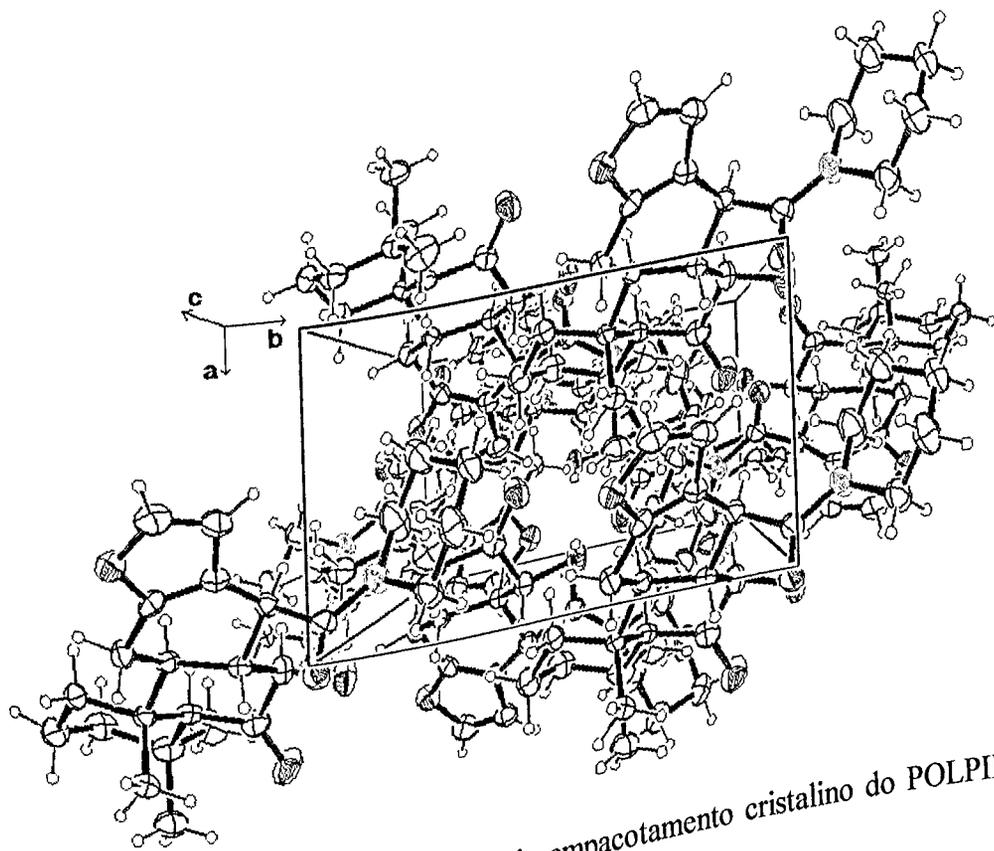


Figura 53 – Representação ORTEP-3 do empacotamento cristalino do POLPIPA normal à direção [001].

Tabela 26 – Coordenadas atômicas fracionárias (Å) e fatores de temperatura isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^{-3}$) do composto POLPIPA.

Átomos	x/a	y/b	z/c	U(eq)*
O(1)	0,1741(5)	0,8805(3)	0,0367(1)	58(1)
O(2)	0,8745(7)	0,6202(4)	0,1968(1)	83(1)
O(3)	0,5953(7)	0,4831(3)	0,1577(1)	73(1)
O(4)	0,5472(5)	0,5059(3)	0,0571(1)	61(1)
N	0,2846(7)	0,3878(4)	0,0828(1)	62(1)
C(1)	0,6133(7)	1,0269(4)	0,1612(2)	52(1)
C(2)	0,7477(8)	1,0896(5)	0,1934(2)	66(2)
C(3)	0,7302(9)	1,0180(5)	0,2325(2)	66(2)
C(4)	0,8011(8)	0,8796(5)	0,2299(1)	57(1)
C(5)	0,6752(6)	0,8176(5)	0,1955(1)	42(1)
C(6)	0,7167(8)	0,6793(5)	0,1872(1)	53(1)
C(7)	0,5475(8)	0,6135(4)	0,1631(1)	49(1)
C(8)	0,5109(6)	0,6812(4)	0,1230(1)	38(1)
C(9)	0,4854(6)	0,8245(4)	0,1288(1)	38(1)
C(10)	0,6677(6)	0,8864(4)	0,1542(1)	39(1)
C(11)	0,4508(7)	0,8916(5)	0,0889(1)	49(1)
C(12)	0,2875(7)	0,8215(5)	0,0662(1)	44(1)
C(13)	0,2206(7)	0,7029(5)	0,0717(1)	43(1)
C(14)	0,3197(6)	0,6155(4)	0,1021(1)	41(1)
C(15)	0,0510(7)	0,6846(6)	0,0434(2)	56(1)
C(16)	0,0310(8)	0,7920(6)	0,0236(2)	66(2)
C(17)	0,3955(7)	0,4966(5)	0,0794(1)	48(1)
C(18)	0,7474(10)	0,8107(7)	0,2688(2)	85(2)
C(19)	1,0475(7)	0,8753(6)	0,2255(2)	67(2)
C(20)	0,8788(6)	0,8758(5)	0,1320(1)	50(1)
C(21)	0,3498(9)	0,2753(5)	0,0599(2)	78(2)
C(22)	0,1684(11)	0,2183(6)	0,0390(2)	91(2)
C(23)	-0,0073(10)	0,1845(6)	0,0683(2)	89(2)
C(24)	-0,0647(11)	0,2961(7)	0,0945(3)	104(2)
C(25)	0,1217(11)	0,3551(6)	0,1126(2)	94(2)
H(3)	0,6482	0,4551	0,1780	111

$$* U(\text{eq}) = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Tabela 27 – Parâmetros de vibração térmica anisotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) para os átomos do POLPIPA.

Átomos	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	63(2)	64(2)	47(2)	2(2)	-12(2)	6(2)
O(2)	88(3)	68(3)	92(3)	-4(2)	-44(2)	22(2)
O(3)	115(3)	43(2)	62(2)	6(2)	-25(2)	-1(2)
O(4)	57(2)	55(2)	70(2)	-11(2)	21(2)	-6(2)
N	65(3)	54(3)	67(3)	-22(2)	18(2)	-13(3)
C(1)	47(3)	43(3)	65(3)	-7(2)	-4(2)	-1(2)
C(2)	47(3)	43(3)	65(3)	-7(2)	-4(2)	-1(2)
C(2)	59(3)	56(4)	83(4)	-21(3)	-10(3)	-2(3)
C(3)	54(3)	80(4)	63(3)	-35(3)	-6(3)	-2(3)
C(4)	49(3)	78(4)	42(3)	-14(3)	-9(2)	-1(3)
C(5)	31(2)	54(3)	41(2)	-7(2)	3(2)	-2(2)
C(6)	55(3)	63(3)	40(3)	7(2)	-8(2)	3(3)
C(7)	60(3)	42(3)	44(3)	1(2)	2(2)	0(3)
C(8)	33(2)	43(3)	39(2)	0(2)	1(2)	-1(2)
C(9)	33(2)	39(3)	41(3)	-4(2)	0(2)	3(2)
C(10)	34(2)	38(3)	44(3)	-4(2)	3(2)	0(2)
C(11)	56(3)	42(3)	50(3)	6(2)	-15(2)	-5(2)
C(12)	47(2)	50(3)	35(2)	0(2)	-6(2)	13(3)
C(13)	40(2)	55(3)	35(2)	-7(2)	3(2)	1(2)
C(14)	40(2)	43(3)	42(2)	-3(2)	7(2)	-3(2)
C(15)	48(3)	67(4)	54(3)	-8(3)	-2(3)	-4(3)
C(16)	57(3)	91(5)	50(3)	-12(3)	-16(3)	4(3)
C(17)	47(3)	51(3)	45(3)	-4(2)	3(2)	-2(3)
C(18)	96(4)	119(5)	40(3)	-8(3)	-6(3)	-13(4)
C(19)	48(3)	85(4)	67(4)	-11(3)	-11(3)	-4(3)
C(20)	41(2)	61(3)	47(3)	-4(2)	4(2)	-6(2)
C(21)	76(4)	61(4)	96(5)	-32(3)	21(4)	-13(3)
C(22)	114(5)	68(4)	91(5)	-23(4)	-9(5)	-22(4)
C(23)	88(4)	52(4)	126(6)	-18(4)	2(4)	-24(4)
C(24)	87(4)	70(4)	154(7)	-4(4)	31(5)	-24(4)
C(25)	113(5)	75(4)	94(5)	-17(4)	41(4)	-28(4)

Tabela 28 – Comprimentos de Ligação (Å) para o composto POLPIPA.

Átomos	Distância	Átomos	Distância
C(1)-C(2)	1,521(7)	C(13)-C(15)	1,440(6)
C(1)-C(10)	1,539(6)	C(13)-C(14)	1,507(6)
C(2)-C(3)	1,512(7)	C(14)-C(17)	1,540(6)
C(3)-C(4)	1,529(8)	C(15)-C(16)	1,318(8)
C(4)-C(18)	1,526(7)	C(21)-C(22)	1,469(8)
C(4)-C(5)	1,541(6)	C(22)-C(23)	1,520(9)
C(4)-C(19)	1,561(7)	C(23)-C(24)	1,510(9)
C(5)-C(6)	1,507(7)	C(24)-C(25)	1,461(10)
C(5)-C(10)	1,561(6)	O(1)-C(12)	1,367(5)
C(6)-C(7)	1,507(7)	O(1)-C(16)	1,370(6)
C(7)-C(8)	1,536(6)	O(2)-C(6)	1,217(6)
C(8)-C(9)	1,532(6)	O(3)-C(7)	1,419(6)
C(8)-C(14)	1,555(6)	O(3)-H(3)	0,820
C(9)-C(11)	1,527(6)	O(4)-C(17)	1,217(6)
C(9)-C(10)	1,569(6)	N-C(17)	1,348(6)
C(10)-C(20)	1,527(6)	N-C(21)	1,469(6)
C(11)-C(12)	1,477(6)	N-C(25)	1,473(7)
C(12)-C(13)	1,332(6)		

Tabela 29 – Ângulos de Ligação (°) para o composto POLPIPA.

Átomos	Ângulo de Ligação	Átomos	Ângulo De Ligação
C(2)-C(1)-C(10)	113,8(4)	C(13)-C(12)-C(11)	128,3(4)
C(3)-C(2)-C(1)	110,7(4)	C(12)-C(13)-C(15)	105,7(4)
C(2)-C(3)-C(4)	114,0(4)	C(12)-C(13)-C(14)	122,4(4)
C(18)-C(4)-C(3)	109,9(5)	C(15)-C(13)-C(14)	131,9(5)
C(18)-C(4)-C(5)	108,6(4)	C(13)-C(14)-C(17)	107,2(3)
C(3)-C(4)-C(5)	107,2(4)	C(13)-C(14)-C(8)	110,5(4)
C(18)-C(4)-C(19)	106,7(5)	C(17)-C(14)-C(8)	110,1(3)
C(3)-C(4)-C(19)	108,9(4)	C(16)-C(15)-C(13)	106,6(5)
C(5)-C(4)-C(19)	115,4(4)	C(21)-C(22)-C(23)	110,9(5)
C(6)-C(5)-C(4)	117,3(4)	C(24)-C(23)-C(22)	111,4(5)
C(6)-C(5)-C(10)	106,9(4)	C(25)-C(24)-C(23)	112,3(6)
C(4)-C(5)-C(10)	118,6(4)	O(1)-C(12)-C(11)	120,4(4)
C(7)-C(6)-C(5)	114,9(4)	C(15)-C(16)-O(1)	111,1(5)
C(6)-C(7)-C(8)	111,1(4)	C(12)-O(1)-C(16)	105,4(4)
C(9)-C(8)-C(7)	111,2(4)	O(2)-C(6)-C(7)	119,0(5)
C(9)-C(8)-C(14)	114,6(3)	O(2)-C(6)-C(5)	126,1(5)
C(7)-C(8)-C(14)	107,5(4)	C(7)-O(3)-H(3)	101,0(3)
C(11)-C(9)-C(8)	111,1(4)	O(3)-C(7)-C(6)	111,3(4)
C(11)-C(9)-C(10)	112,6(3)	O(3)-C(7)-C(8)	111,8(4)
C(8)-C(9)-C(10)	113,8(3)	O(4)-C(17)-N	121,8(4)
C(20)-C(10)-C(1)	109,8(4)	O(4)-C(17)-C(14)	118,7(4)
C(20)-C(10)-C(5)	111,7(3)	N-C(17)-C(14)	119,4(4)
C(1)-C(10)-C(5)	108,5(4)	C(22)-C(21)-N	111,1(5)
C(20)-C(10)-C(9)	110,2(3)	C(17)-N-C(21)	119,9(4)
C(1)-C(10)-C(9)	108,7(3)	C(17)-N-C(25)	128,1(4)
C(5)-C(10)-C(9)	107,8(3)	C(21)-N-C(25)	111,0(4)
C(12)-C(11)-C(9)	108,4(4)	C(24)-C(25)-N	112,3(6)
C(13)-C(12)-O(1)	111,2(4)		

Uma ligação de hidrogênio intramolecular é observado entre os átomos de oxigênio O(3) e O(2) (Tabela 30). A Figura 54 mostra as interações intermoleculares do tipo C-H...O que mantêm o empacotamento cristalino nas direções [100] e [010].

Tabela 30 – Distâncias (Å) e ângulo (°) da ligação de hidrogênio intramolecular presente no cristal de POLPIPA.

D-H...R	d(D-H)	D(H...R)	d(D...R)	<(DHR)
O(3)-H(3)...O(2)	0,82	2,33	2,623(5)	101,5

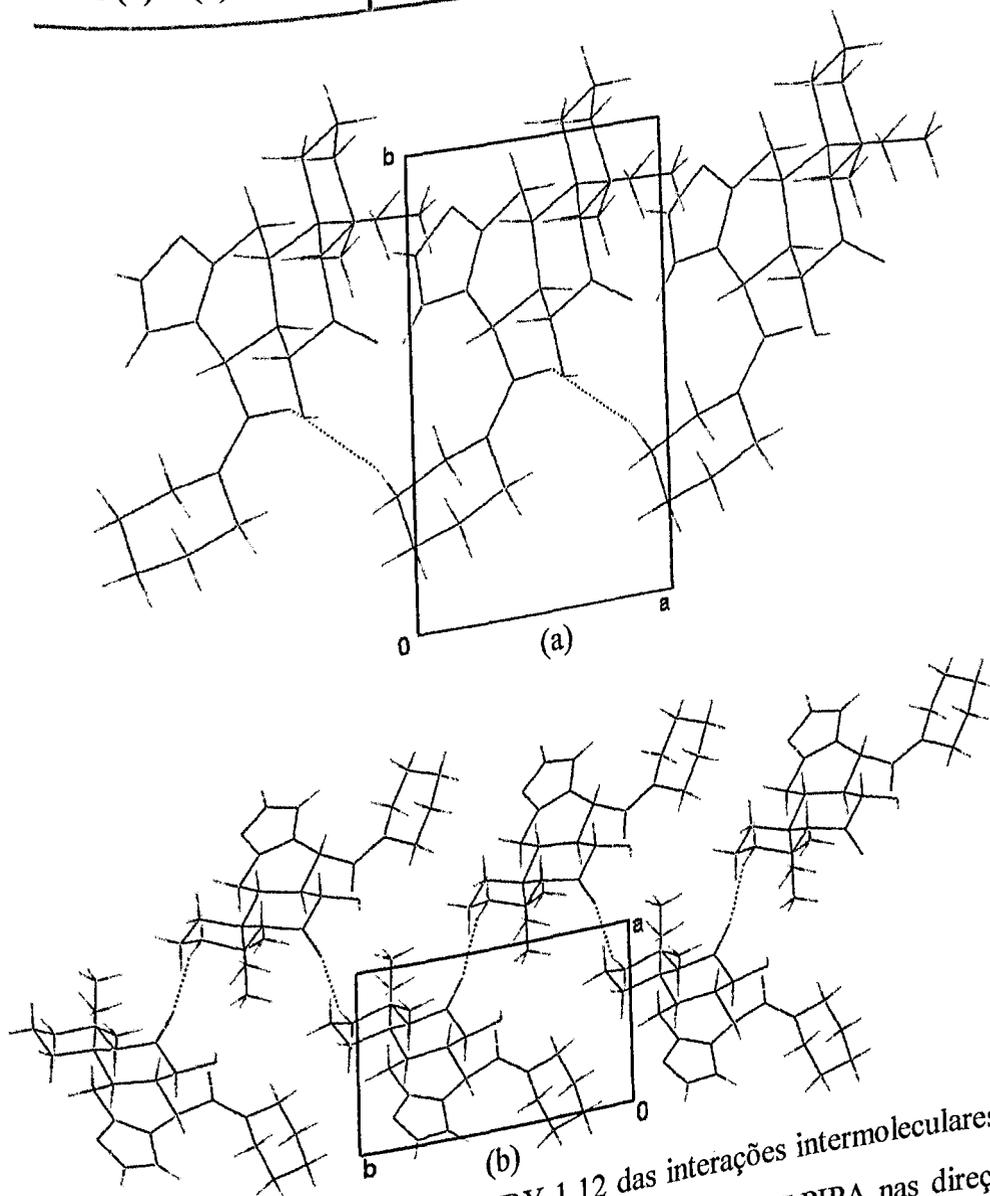


Figura 54 – Representações MERCURY-1.12 das interações intermoleculares do tipo C-H...O presentes no empacotamento cristalino do POLPIPA nas direções: (a) [100]; (b) [010].

IV.2 – ESTUDO CONFORMACIONAL DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS

IV.2.1 – Anéis do esqueleto furanoditerpeno

A análise conformacional dos anéis das estruturas foi realizada pelo método proposto por Cremer e Pople (Cremer & Pople, 1975), implementado no programa CONFORMA (Iulek & Zukerman-Schpector, 1997). Este método indica a conformação de anéis calculando parâmetros de deformação (“puckering”). As posições dos átomos são transformadas em coordenadas polares esféricas, tendo sua origem sobre o centro de gravidade do anel, e os valores dos ângulos θ e ϕ são calculados. A conformação cadeira (C) possui valores de θ próximo a 0° ou 180° ; θ próximo a 90° corresponde à conformação bote (B) ou bote distorcido (TB), que se diferenciam nos valores de ϕ : bote ($\phi = 0, 60, 120, 180, 240, 300^\circ$) e bote distorcido ($\phi = 30, 90, 150, 210, 270, 330^\circ$). Valores intermediários de θ correspondem às conformações meio bote (HB) e meia cadeira (HC). Tais conformações estão ilustradas na Figura 55.

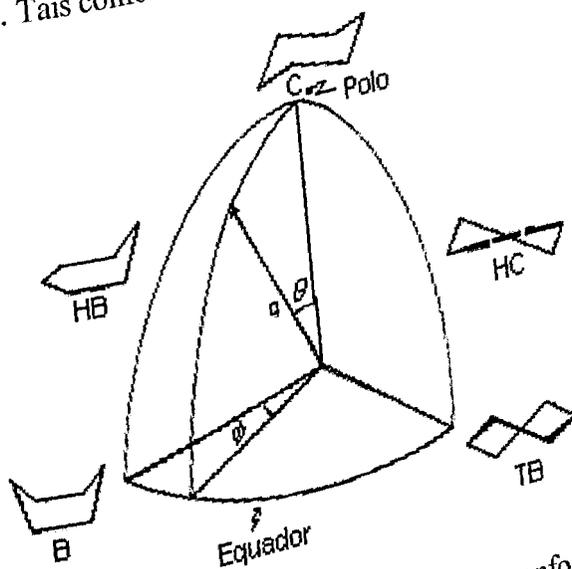
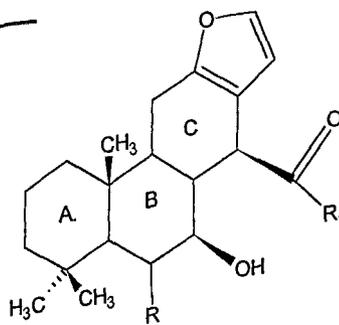


Figura 55 – Representação de 1/8 da esfera na qual as conformações dos anéis de seis membros podem ser mapeadas (Cremer & Pople, 1975).

A Tabela 32 ilustra os valores de θ e ϕ e a conformação dos anéis de seis átomos do esqueleto vouacapano do ADV e de alguns de seus derivados nitrogenados.

Tabela 31 – Conformação dos anéis do ADV e de alguns de seus derivados nitrogenados (compostos estudados no presente trabalho, em negrito).

Anel	Molécula	θ (°)	ϕ (°)	Conformação
A	ADV*	10	28	Cadeira
	META_A**	174	65	Cadeira
	META_B**	169	71	Cadeira
	MEA_A**	172	68	Cadeira
	MEA_B**	10	262	Cadeira
	CHAD***	171	75	Cadeira
	BZAD_A**	9	251	Cadeira
	BZAD_B**	7	258	Cadeira
	AVHX	11	46	Cadeira
	POLAM	9	81	Cadeira
	POLCHA_A	6	100	Cadeira
	POLCHA_B	6	101	Cadeira
	POLPIPA	7	85	Cadeira
B	ADV	11	353	Cadeira
	META_A	172	153	Cadeira
	META_B	169	71	Cadeira
	MEA_A	9	331	Cadeira
	MEA_B	6	321	Cadeira
	CHAD	172	132	Cadeira
	BZAD_A	11	337	Cadeira
	BZAD_B	14	344	Cadeira
	AVHX	14	336	Cadeira
	POLAM	12	325	Cadeira
	POLCHA_A	7	314	Cadeira
	POLCHA_B	7	298	Cadeira
	POLPIPA	9	341	Cadeira
C	ADV	50	37	Meia-Cadeira
	META_A	128	221	Meia-Cadeira
	META_B	130	212	Meia-Cadeira
	MEA_A	50	41	Meia-Cadeira
	MEA_B	49	35	Meia-Cadeira
	CHAD	128	219	Meia-Cadeira
	BZAD_A	51	42	Meia-Cadeira
	BZAD_B	50	24	Meia-Cadeira
	AVHX	54	47	Meio-Bote/ Meia-Cadeira
	POLAM	52	44	Meio-Bote/ Meia-Cadeira
	POLCHA_A	48	10	Meio-Bote
POLCHA_B	57	58	Meio-Bote	
POLPIPA	54	47	Meio-Bote/ Meia-Cadeira	



ADV: R=OH; R₁=OH
 META: R=OH; R₁=NHCH₃
 MEA: R=OH; R₁=NHC₂H₅
 CHAD: R=OH; R₁=NHC₆H₁₁
 BZAD: R=OH; R₁=NH ϕ
 AVHX: R=OH; R₁=NHOH
 POLAM: R=O; R₁=NH₂
 POLCHA: R=O; R₁=NHC₆H₁₁
 POLPIPA: R=O; R₁=NC₅H₁₀

* ADV – ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico (Ruggiero et al, 1997);
 ** META – N-metil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida; MEA – N-etil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida; BZAD – N-benzil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida (Branco, 1997);
 *** CHAD – N-cicloexil-6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -amida (Branco et al, 1999).

Para todos os compostos o anel furano é planar e os anéis A e B apresentam conformação cadeira. O anel C apresenta conformações intermediárias entre meia-cadeira e meio-bote, que possuem pequenas diferenças energéticas e conformacionais. Desta forma, pode-se considerar que a manutenção da conformação dos anéis do esqueleto furanoditerpeno é observada, como ilustrado pelo pequeno valor do desvio quadrático médio (*rms*) obtido como resultado da sobreposição dessa parte das moléculas dos compostos AVHX, POLAM, POLCHA e POLPIPA com o ADV (Figura 56).

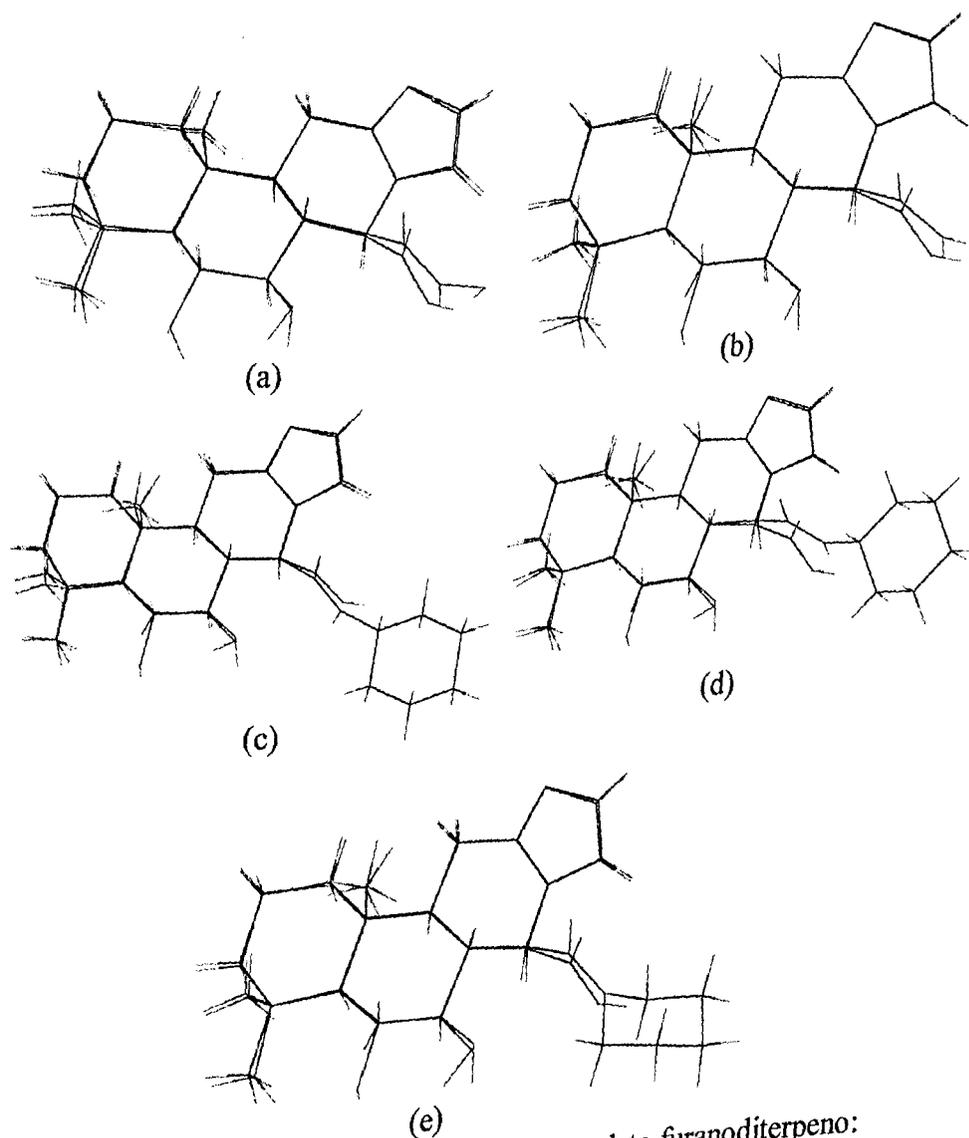


Figura 56 – Sobreposição dos anéis do esqueleto furanoditerpeno:
 (a) ADV e AVHX ($rms = 0,099\text{\AA}$); (b) ADV e POLAM ($rms = 0,074\text{\AA}$);
 (c) ADV e POLCHA_A ($rms = 0,166\text{\AA}$); (d) ADV e POLCHA_B ($rms = 0,121\text{\AA}$);
 (e) ADV e POLPIPA ($rms = 0,073\text{\AA}$).

As duas moléculas de POLCHA apresentam valores distintos de ϕ para anel C, evidenciando adiferença observada na disposição dos átomos e conseqüente alteração da posição relativa do anel furano (Figura 46).

A sobreposição dos anéis do esqueleto furanoditerpeno das moléculas oxidadas no carbono C(6), POLAM e POLCHA, mostra que POLCHA_B apresenta uma maior similaridade estrutural com POLAM do que POLCHA_A, como ilustrado na Figura 57.

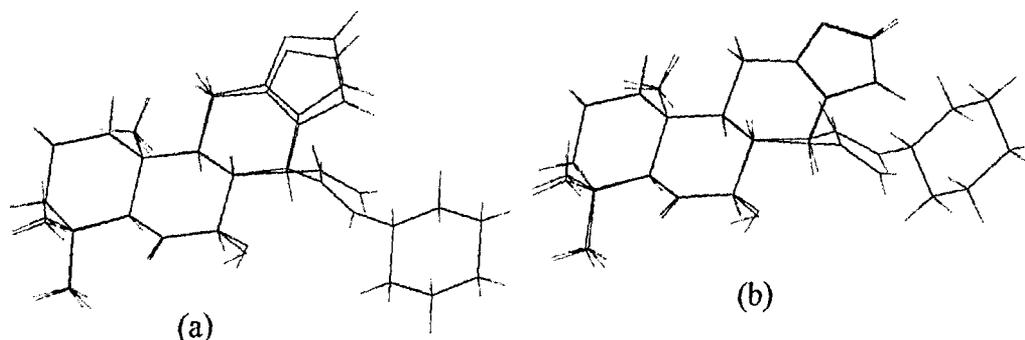


Figura 57 – Sobreposição dos anéis do esqueleto furanoditerpeno dos compostos POLAM e POLCHA: (a) POLAM e POLCHA_A ($rms = 0,288\text{Å}$); (b) POLAM e POLCHA_B ($rms = 0,071\text{Å}$).

IV.2.2 – Substituições em C(17)

As Tabelas 32 e 33 apresentam os ângulos diedros em torno da ligação C(14)-C(17) e C(17)-N.

Tabela 32 – Ângulos diedros em torno da ligação C(14)-C(17) para o ADV e os compostos em estudo.

Molécula	C(8)-C(14)- C(17)-O(4)	C(13)-C(14)- C(17)-O(4)	C(8)-C(14)- C(17)-R	C(13)-C(14)- C(17)-R
ADV ¹	-48,7(6)	73,6(5)	134,9(4)	-102,8(4)
AVHX ²	-39,7(3)	81,6(2)	145,1(2)	-93,6(2)
POLAM ²	-40,5(3)	80,3(3)	144,0(2)	-95,3(3)
POLCHA_A ²	-53,5(3)	68,6(3)	130,9(2)	-106,9(2)
POLCHA_B ²	-37,1(3)	84,4(2)	147,15(19)	-91,4(2)
POLPIPA ²	-49,6(5)	70,6(5)	134,7(4)	-105,1(5)

¹R = O; ²R = N

Com exceção da molécula POLPIPA, observa-se uma mudança nos valores dos ângulos diedros em torno da ligação C(14)-C(17) nos derivados nitrogenados em comparação ao ADV. Possivelmente tal modificação ocorre devido às ligações de hidrogênio intermoleculares realizadas pela carbonila, em C(17), dos derivados nitrogenados.

A Tabela 33 mostra que os derivados nitrogenados do ADV não-substituídos ou monosubstituídos apresentam um hidrogênio em posição oposta à carbonila, contrário ao comportamento observado para o ADV.

Tabela 33 – Ângulos diedros envolvendo os hidrogênios do grupo ácido e ligados ao nitrogênio, para o ADV e os compostos em estudo.

Ângulo Diedro (°)	ADV ¹	AVHX ²	POLAM ^{#;2}	POLCHA_A ²	POLCHA_B ²
C(14)-C(17)-R-H	168,6	-7(2)	-14(3)	-11,5(18)	0(2)
O(4)-C(17)-R-H	-7,8	-178(2)	171(3)	172,9(17)	-176(2)

HN1; ¹ R = O; ² R = N

IV.3 – LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E DADOS CRISTALOGRAFICOS

As Tabelas 34 e 35 mostram as ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do ADV e de alguns de seus derivados nitrogenados.

Tabela 34 – Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio presentes no cristal do ADV e de algumas amidas derivadas do ADV, com os respectivos desvios-padrão entre parênteses.

	D-H...R	D-H (Å)	H...R (Å)	D...R (Å)	<(D-H...R) (°)
ADV	O(2)-H(2)...O(4) ⁱ	0,819	2,044(5)	2,846(5)	165,6(1)
	O(3)-H(3)...O(1) ⁱⁱ	0,825	2,13(2)	2,904(4)	156(6)
	O(5)-H(5)...O(3) ⁱⁱⁱ	0,823	1,889(6)	2,677(4)	161(2)
META	O(3A)-H(3A)...O(2A)	0,977(6)	2,349(6)	2,771(8)	105,2(3)
	O(3B)-H(3B)...O(2B)	0,889(6)	2,508(6)	2,805(8)	103,9(4)
	O(2A)-H(2A)...O(4B) ⁱ	0,969(6)	2,259(8)	3,126(7)	148,5(3)
	O(w)-H(w1)...O(4B) ^{iv}	0,902(6)	1,782(6)	2,663(8)	164,6(6)
	O(w)-H(w2)...O(2B) ⁱⁱⁱ	0,843(6)	2,121(6)	2,877(9)	149,2(5)
	N(1A)-H(NA)...O(w)	0,845(6)	2,011(6)	2,847(9)	169,9(5)
MEA	O(2B)-H(2B)...O(3B)	0,791(4)	2,550(3)	2,719(4)	106,8(2)
	O(3B)-H(3B)...O(2A)	0,780(4)	2,250(3)	2,727(4)	120,2(2)
	O(2B)-H(2B)...O(4A) ^{iv}	0,857(4)	1,971(3)	2,823(3)	173,0(2)
	N(1A)-H(NA)...O(4B)	0,882(4)	2,138(2)	2,954(3)	153,5(2)
	N(1B)-H(NB)...O(4A) ^v	0,784(4)	2,474 (3)	3,202 (3)	154,9 (2)
CHAD	O(3)-H(3)...O(2)	0,855(3)	2,350(3)	2,728(4)	109,9(2)
	O(2)-H(2)...O(4) ⁱⁱⁱ	0,885(3)	1,918(2)	2,791(3)	169,0(2)
	O(3)-H(3)...O(1) ^{vi}	0,799(2)	2,180(3)	2,917(3)	153,5(2)
BZAD	O(3A)-H(3A)...O(2A)	0,856(4)	2,246 (4)	2,755 (5)	118,1 (3)
	O(2B)-H(2B)...O(3B)	0,899(4)	2,202 (4)	2,736 (5)	117,7 (3)
	N(1A)-H(NA)...O(4B)	0,997(4)	1,881 (4)	2,792 (7)	150,4 (3)
	O(2A)-H(2A)...O(2B)	0,895(4)	2,169 (4)	2,949 (4)	145,2 (3)
	O(3B)-H(3B)...O(4A) ^v	0,910(4)	1,953 (4)	2,835 (4)	162,8 (2)
	N(1B)-H(NB)...O(4A) ^v	0,871(4)	2,638 (4)	3,186 (5)	122,0 (4)

Operações de simetria: i = -x, y - 1/2, -z + 1/2; ii = x + 1, y, z; iii = -x, y + 1/2, -z + 1/2;
 iv = x - 1, y, z - 1; v = -x - 1, y, z; vi = -x + 1/2, y + 1/2, -z + 2; vii = x, y + 1, z
 (D = átomo doador; R = átomo receptor)

Tabela 35 – Distâncias (Å) e ângulos (°) das ligações de hidrogênio presentes no cristal dos compostos em estudo, com os respectivos desvios-padrão.

	D-H...R	D-H (Å)	D...R (Å)	H...R (Å)	<(D-H...R) (°)
AVHX	O(3)-H(3)...O(2)	0,91(4)	2,44(4)	2,832(2)	106(3)
	O(5)-H(5)...O(2) ⁱ	0,89(4)	1,77(4)	2,652(2)	171(4)
	O(2)-H(2)...O(w) ⁱⁱ	0,87(4)	2,00(4)	2,779(2)	148(3)
	O(3)-H(3)...O(4) ⁱⁱ	0,91(4)	1,96(4)	2,790(2)	151(3)
	N-H(N)...O(w) ⁱⁱⁱ	0,90(3)	1,98(3)	2,834(3)	158(3)
	O(w)-H(w1)...O(3)	0,96(4)	1,98(4)	2,833(2)	148(3)
	O(w)-H(w2)...O(4) ⁱⁱ	0,83(4)	2,15(4)	2,906(3)	150(4)
POLAM	O(3)-H(3)...O(2)	0,78(5)	2,39(4)	2,705(3)	106(4)
	O(3)-H(3)...O(4) ^{iv}	0,78(5)	2,03(5)	2,712(3)	147(4)
	N-H(N2)...O(2) ^v	0,85(4)	2,20(4)	3,043(3)	172(4)
	N-H(N1)...O(w) ^{vi}	0,89(4)	2,03(4)	2,882(3)	159(4)
	O(w)-H(w1)...O(3)	0,90(4)	2,24(4)	2,964(3)	137(4)
	O(w)-H(w1)...O(4)	0,90(4)	2,35(4)	3,058(3)	136(4)
	O(w)-H(w2)...O(4) ^{iv}	0,81(5)	2,34(5)	3,084(3)	154(4)
POLCHA	O(3A)-H(3A)...O(2A)	0,92(3)	2,01(3)	2,611(3)	122(2)
	O(3B)-H(3B)...O(2B)	0,97(3)	1,98(3)	2,626(2)	122(2)
	N(1A)-H(NA)...O(4B)	0,90(3)	1,99(3)	2,851(2)	159(2)
	N(1B)-H(NB)...O(4A) ⁱⁱⁱ	0,87(3)	2,07(3)	2,896(2)	159(2)
POLPIPA	O(3)-H(3)...O(2)	0,82	2,33	2,623(5)	101,5

Operações de simetria: i = -x, y + 1/2, -z + 1; ii = -x, y - 1/2, -z + 1; iii = x + 1, y, z;
iv = -x + 3, y + 1/2, -z + 1; v = -x + 3, y - 1/2, -z + 1; vi = x - 1, y, z

A ligação de hidrogênio intramolecular O(3)-H(3)...O(2) pode ser considerada, na maioria dos casos, como uma interação fraca, pois apresenta valor de ângulo de ligação menor que 110°, e está presente em todos os derivados nitrogenados do ADV (Branco, 1997; Branco et al., 1999; Resende et al., 2000).

Das Tabelas 34 e 35 pode-se observar que, com exceção do composto CHAD, o hidrogênio ligado ao nitrogênio participa da ligação de hidrogênio que orienta o empacotamento cristalino na direção [100]. Nas amidas MEA, BZAD e POLCHA essa interação ocorre com a carbonila do grupo amida da molécula vizinha, enquanto nos compostos POLAM, AVHX e META o oxigênio da molécula de água é responsável por tal interação. Os compostos ADV, CHAD e a maioria dos ésteres derivados do ADV (Abraão-Júnior, 1997) apresentam uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila ligada a C(7) e o oxigênio do anel furano.

A Tabela 36 apresenta as principais informações cristalográficas do ADV e de seus derivados nitrogenados.

Tabela 36 – Comparação dos dados cristalográficos do ADV e alguns de seus derivados nitrogenados.

	ADV	META	MEA	CHAD	BZAD	AVHX	POLAM	POLCHA	POLPIPA*
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Ortorrômbico	Monoclínico	Ortorrômbico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrômbico	Ortorrômbico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	C2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	8,293	10,542	9,538	29,277	9,079	6,489	6,154	8,994	6,303
b (Å)	9,589	12,699	15,788	8,981	17,775	9,755	9,745	20,534	10,544
c (Å)	22,698	15,337	26,963	9,849	29,533	15,634	15,556	25,265	33,416
β (°)	90	107,71	90	106,25	90	83,472	96,139	90	90
V (Å ³)	1805,0	1956,3	4060,6	2486,0	4766,3	983,25	927,55	4665,88	2220,8
D _{calc} (g cm ⁻³)	1,292	1,258	1,228	1,148	1,219	1,288	1,301	1,217	1,237
Z	4	4	8	4	8	2	2	8	4
Moléculas por unidade assimétrica	1	2 + 1 H ₂ O	2	1	2	1 + 1 H ₂ O	1 + 1 H ₂ O	2	1
Direção de empacot.	[100] [010]	[100] [010]	[100] [010]	[010]	[100]	[100] [010]	[100] [010]	[100]	[100] [010]
R (%)	4,92	6,27	4,49	4,67	5,27	4,23	4,79	4,68	7,41

* Não realiza ligações de hidrogênio.

Pode-se observar que os compostos apresentados na Tabela 36 cristalizam nos sistemas monoclinico ou ortorrômbico, em grupos espaciais não centrossimétricos e parâmetros de rede c elevados (no derivado CHAD, os parâmetros a e c podem ser trocados). Comportamento similar é observado para os ésteres derivados do ADV (Abrahão-Júnior, 1997).

Além do empacotamento na direção [100], o ADV e os derivados META, MEA, AVHX e POLAM apresentam uma cadeia infinita de ligações de hidrogênio na direção [010] entre moléculas relacionadas pelo eixo helicoidal paralelo ao parâmetro b .

Os compostos META, POLAM e AVHX necessitam da presença de duas moléculas de água na cela unitária para que a cristalização ocorra, possivelmente devido à ligação de hidrogênio que efetuam com o grupamento N-H. Essa água de cristalização torna o empacotamento cristalino desses compostos mais compacto em relação aos demais derivados nitrogenados do ADV, como observado pelos valores de suas densidades calculadas. A entrada da molécula de água na cela unitária provoca uma diminuição da simetria do cristal em comparação ao ADV.

Apesar de suas diferenças químicas, os compostos AVHX e POLAM podem ser considerados similares cristalograficamente, pois cristalizam no mesmo grupo espacial, apresentam parâmetros e volume da cela unitária próximos, realizam ligações de hidrogênio equivalentes, além de possuírem as mesmas direções de empacotamento e uma molécula de água de cristalização em posição similar.

Comparação análoga pode ser feita entre POLCHA e BZAD, que possuem duas moléculas por unidade assimétrica e parâmetros cristalográficos similares (grupo espacial, volume da cela, densidade, ligações de hidrogênio e direção de crescimento cristalino).

A tendência das amidas derivadas do ADV cristalizarem com duas moléculas por unidade assimétrica, descrita na literatura (Branco, 1997), é observada principalmente para os compostos N-alquilados com ligações de hidrogênio na direção [100].

V – Considerações Finais

No presente trabalho foram elucidadas, com sucesso, as estruturas cristalinas inéditas de quatro derivados do ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico (ADV): ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -hidroxâmico (AVHX), 7 β -hidroxi-6 α -oxovouacapan-17 β -amida (POLAM), N-cicloexil-7 β -hidroxi-6 α -oxovouacapan-17 β -amida (POLCHA) e N-(7 β -hidroxi-6 α -oxovouacapan-17 β -oil)piperidina (POLPIPA). O último composto apresentou um índice de discordância entre o modelo proposto e os dados experimentais relativamente elevado, devido à elevada vibração térmica dos átomos do anel piperidina. Este problema pode ser contornado com uma nova coleta de dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados a baixa temperatura.

Não foi possível a obtenção das estruturas absolutas dos compostos, uma vez que os átomos de carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio não apresentam espalhamento anômalo significativo para a determinação do parâmetro de estrutura absoluta (Flack, 1983). A coleta de dados de intensidade dos feixes de raios-X difratados de cristais de compostos contendo bromo ou a utilização de uma fonte de raios-X de cobre poderá fornecer resultados para tal estudo. As configurações dos compostos em estudo foram adotadas de acordo com os resultados espectroscópicos do ADV (Mahajan & Monteiro, 1973) e com a estrutura absoluta do composto p-Bromobenzoyl- ϵ -caesalpin, um bromo derivado de um vouacapano extraído de *Caesalpinia bonducella* Fleming (Birnbaum & Ferguson, 1969).

Para todos os compostos estudados observou-se a manutenção da conformação dos anéis do esqueleto furanoditerpeno. Este esqueleto produz uma grande rigidez conformacional e as moléculas possuem basicamente duas regiões: uma plana, constituída pelo anel furano; e o restante mais volumoso composto de duas subunidades (uma hidrofóbica e outra mais polarizável, com grupos hidroxilas e ácidos ou amidas).

Em geral, o ADV e seus derivados, com exceção dos compostos POLCHA e BZAD, apresentam empacotamento cristalino na direção [010], envolvendo moléculas relacionadas por um eixo helicoidal paralelo ao parâmetro *b*.

Nos derivados nitrogenados do ADV, em geral, o oxigênio carbonílico

ligado ao carbono C(17) realiza ligação de hidrogênio na direção [100]. Na maioria dos empacotamentos cristalinos das amidas com duas moléculas por unidade assimétrica, esta ligação provoca alterações nos valores dos ângulos diedros em torno da ligação C(14)-C(17) das moléculas independentes.

As amidas com substituintes menores que um radical etila e o ácido hidroxâmico derivados do ADV, cristalizam no grupo espacial $P2_1$ e apresentam uma molécula de água de cristalização, possivelmente para estabilizar a interação intermolecular do hidrogênio ligado ao nitrogênio, na direção [100].

Os derivados nitrogenados do ADV apresentam ligações de hidrogênio preferenciais na direção [100] realizadas pela carbonila C(17) e pelo hidrogênio ligado ao nitrogênio, enquanto o ADV e seus ésteres apresentam interações preferenciais entre o oxigênio do anel furano e a hidroxila ligada ao carbono C(7). Tal fato pode ser compreendida devido às alterações decorrentes da substituição do oxigênio O(5) do grupo ácido pelo nitrogênio. Estas diferentes ligações de hidrogênio possivelmente alterarão as interações com o biorreceptor e conseqüente resposta biológica (Barreiro & Fraga, 2001).

A combinação de informações relativas à conformação e à estrutura eletrônica de uma molécula é uma fonte inestimável de informações acerca de sua natureza. A associação entre as propriedades eletrônicas e a estrutura de menor energia da molécula pode, por exemplo, tornar possível um conhecimento detalhado sobre as propriedades farmacológicas. Pode-se ainda, avaliar essas propriedades em uma condição mais próxima da realidade, simulando-se o ambiente circunvizinho em solução ou interações específicas com modelos de receptores. A contribuição da caracterização cristalográfica do ADV e seus derivados está no fato dos parâmetros geométricos obtidos poderem ser usados como dados de entrada para cálculos teóricos (Mecânico-Quânticos e Mecânica Molecular) com a finalidade da compreensão da forma de ação dos vouacapanos.

VI – Referências Bibliográficas

- ABRAHÃO-JÚNIOR, O.; GAMBARDELLA, M. T. do P.; RUGGIERO, S. G.; SACRAMENTO, T. M.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D. *6 α -hydroxyvouacapan-7 β ,17 β -lactone*. *Acta Crystallographica*, v. C53, n. 10, p. 1508-1510, 1997.
- ABRAHÃO-JÚNIOR, O. *Estudo cristalquímico de ésteres derivados do ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico por difração de raios-X*. Dissertação (Mestrado em Química), Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1997.
- ALLEN, F. H.; KENNARD, O.; WATSON, D. G.; BRAMMER, L.; ORPEN, G.; TAYLOR, R. *Tables of Bond Lengths determined by X-ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds*. *Journal of The Chemical Society-Perkin Transactions. II*, S1 – S19, 1987.
- ALMEIDA, S. P.; PROENÇA, C. E. B.; SANO, S. M.; RIBEIRO, J. F. *Cerrado: Espécies Vegetais Úteis*, 1. ed. Planaltina: Embrapa, 1998.
- ARRIAGA, A.M.C.; CASTRO, M.A.B. de; SILVEIRA, E.R., BRAZ-FILHO, R. *Further diterpenoids isolated from Pterodon polygalaeiflorus*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 11, n. 2, p.187-190, 2000.
- ATKINS, P.W. *Físico-Química: Volume 2*. Trad.: Horácio Macedo. 6.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora, 1999.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.
- BELINELO, V. J.; PILÓ-VELOSO, D.; BORGES, E. E. D. E.; ALVES, D. L. F.; REIS, G. T. *Synthesis and phytotoxic activity of new amide derivatives of 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid*. *Eclética Química*, v. 26, p 25-39, 2001.

- BELINELO, V. J.; REIS, G. T.; STEFANI, G. M.; ALVES, D. L. F.; PILO-VELOSO, D. *Synthesis of 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid derivatives. Part IV: Mannich base derivatives and its activities on the electrically stimulated guinea-pig ileum preparation. Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 13, n. 6, p. 830-837, 2002.
- BIRNBAUM, K.B.; FERGUSON, G. *The crystal and molecular structure of a p-brmobenzoyl derivative of ϵ -caesalpin. Acta Crystallographica*, v. B25, p. 720-730, 1969.
- BORGES, F. S. *Elementos de Cristalografia*. 1^o edição, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1982.
- BRANCO, M.C. *Estudo cristalquímico de amidas derivadas do ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico por difração de raios-X*. Dissertação (Mestrado em Química), Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1997.
- BRANCO, M. C.; RUBINGER, M. M. M.; GAMBARDELLA, M. T. P.; GALEMBECK, S. E.; RUGGIERO, S. G.; STEFANI, G. M.; PILO-VELOSO, D. *Estudo Cristalográfico e Conformacional de um Derivado do Ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico. Anais da XIV Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p20, São Carlos, 1997.
- BRANCO, M. C.; GAMBARDELLA, M. T. do P.; RUGGIERO, S. G.; MALTHA, C. R. A.; STEFANI, G. M.; PILO-VELOSO, D. *N-cyclohexyl-6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -carboxamide. Acta Crystallographica*, v.C55, n.8, p 1297-1299, 1999.
- BURLA, M.C.; CARROZZINI, B.; CASCARANO, G.L.; GIACOVAZZO, C.; POLIDORI, G. *More Power for Direct Methods: SIR2002. Zeitschrift Fur Kristallographie*, v. 217, n.12, p.629-635, 2002.

- BURLA, M.C.; CAMALLI, M.; CARROZZINI, B.; CASCARANO, G.L.; GIACOVAZZO, C.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R.; *Sir2002: A New Direct Methods Program for Automatic Solution and Refinement of Crystal Structures. Journal of Applied Crystallography*, v 36, p. 1103, 2003.
- CAMPOS, A.M.; SILVEIRA, E.R.; BRAZFILHO, R.; TEIXEIRA, T.C. *Diterpenoids From Pterodon Polygalaeiflorus. Phytochemistry*, v. 36, n. 2, p. 403-406, 1994.
- CASTELO-BRANCO, P. A. *Obtenção e estudo químico-biológico de derivados oxidados e nitrogenados de furanditerpenos de Pterodon polygalaeiflorus Benth.* Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.
- CCDC (2003). MERCURY-1.1.2. Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge, England. Disponível em: <<http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>>.
- COELHO, M. G. P.; MARQUES, P. R.; GAYER, C. R. M.; VAZ, L. C. A.; NETO, J. F. N.; SABINO, K. C. D. *Subacute toxicity evaluation of a hydroalcoholic extract of Pterodon pubescens seeds in mice with collagen-induced arthritis. Journal of Ethnopharmacology*, v. 77, p. 159-164, 2001.
- CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J.; SNADER, K. M. *Natural Products in Drug Discovery and Development, Journal of Natural Products*, v. 60, n. 1, p. 52-60, 1997.
- CREMER, D.; POPLER, J. A. *A general definition of ring puckering coordinates. Journal of the American Chemical Society*, v. 97, n. 6, p. 1354-1358, 1975.
- CULLITY, B.D.; STOCK, S.R. *Elements of X-Ray Diffraction*. 3rd edition, New Jersey: Prentice Hall, Inc., 2001.

- DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. D.; PILÓ-VELOSO, D.; ALVES, D. L. F.; HOWARTH, O. W. *Structure and plant growth regulatory activity of new diterpenes from Pterodon polygalaeiflorus*. **Journal of Natural Products**, v. 59, n. 8, p. 770-772, 1996.
- DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. D.; PILÓ-VELOSO, D.; HOWARTH, O. W. *Synthesis and plant growth regulatory activity of 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapane-17 β -oic acid derivatives*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 51, n. 1, p. 61-66, 1998.
- DI MASCIO, P.; MEDEIROS, M. H. G.; SIES, H.; BERTOLOTTI, S.; BRASLAVSKY, S. E.; PILÓ-VELOSO, D.; SALES, B. H. L. N.; MAGALHÃES, E.; BRAZ-FLHO, R.; BECHARA, E., J. H. *Quenching of singlet molecular by natural furan diterpenes*. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 38, p. 169-173, 1997.
- DI STASI, L. C. **Plantas Mediciniais: Arte e Ciência: Um Guia Interdisciplinar**. 1. ed. São Paulo: Editora UNESP, 1996.
- DRENTH, J. **Principles of Protein X-ray Crystallography**, 1st edition, New York: Springer-Verlag New York, Inc., 1994.
- FARRUGIA, L. J.; *ORTEP-3 for Windows*. **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, p. 565, 1997.
- FASCIO, M.; MORS, W.B.; GILBERT, B.; MAHAJAN, J.R.; MONTEIRO, M.B.; DOS SANTOS FILHO, D.; VICHNEWSKI, W. *Diterpenoids furans from Pterodon species*. **Phytochemistry**, 15, 201-203, 1976.
- FLACK, H.D. *On enantiomorph-polarity estimation*, **Acta Crystallographica**. v. A39, p. 876-881, 1983.

GAMBARDELLA, M. T. P.; RUGGIERO, S. G.; BRANCO, M. C.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILO-VELOSO, D. *Caracterização Estrutural do 21 α -fluoro-7-norvouacapan-17 β ,21 α -lactona*. *Anais da XIV Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p. 10, São Carlos, 1997.

GIACOVAZZO, C. *Direct Methods in Crystallography*. 1st edition, London: Academic Press, Inc., 1980.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M. *Fundamentals of Crystallography*. 1st, Oxford: International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992.

GOTTLIEB, O. R.; MORS, W. B. *Potential Utilization of Brazilian Wood Extractives*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 28, p. 196-215, 1980.

HAHN, T. *International Tables for Crystallography*, Volume A: Space-Group Symmetry, 4th edition, London: Kluwer Academic Publishers, 1996.

HARVEY, A. L. *Medicines from Nature: Are Natural Products Still Relevant to Drug Discovery?* *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 20, p. 196-198, 1999.

HARVEY, A. *Strategies for Discovering Drugs from Previously Unexplored Natural Products*. *Drug Discovery Today*, vol. 5, n. 7, p. 294-300, 2000.

HYPERCUBE, INC. *Hypercube 5.11 - Molecular Modeling for Windows*. Waterloo, Canada, 1999.

HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K. *Bioactivity in Plants: the Link Between Phytochemistry and Medicine*. *Phytochemistry*, vol. 30, n. 12, p. 3864-3874, 1991.

- IULEK, J.; ZUKERMAN-SCHEPTOR, J. *Conforma: A program for determining ring conformations and puckering coordinates*. **Química Nova**, v. 20, n.4, p. 433-434, 1997.
- JEFFREY, G. A.; MALUSZYNSKA, H. *A survey of hydrogen bond geometries in the crystal structures of amino acids*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 4, n. 3, p. 173-185, 1982.
- JIANG, R. W.; BUT, P. P. H.; MA, S. C.; MAK, T. C. W. *Furanoditerpenoid lactones from the seeds of *Caesalpinia minax* Hance*. **Phytochemistry**, v. 57, n. 4, p. 517-521, 2001 a.
- JIANG, R. W.; MA, S. C.; BUT, P. P. H.; MAK, T. C. W. *New antiviral cassane furanoditerpenes from *Caesalpinia minax**. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 10, p. 1266-1272, 2001 b.
- JIANG, R. W.; BUT, P. P. H.; MA, S. C.; YE, W. C.; CHAN, S. P.; MAK, T. C. W. *Structure and antiviral properties of macrocaesalmin, a novel cassane furanoditerpenoid lactone from the seeds of *Caesalpinia minax* Hance*. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 13, p. 2415-2418, 2002 a.
- JIANG, R. W.; MA, S. C.; HE, Z. D.; HUANG, X. S.; BUT, P. P. H.; WANG, H.; CHAN, S. P.; OOI, V. E. C.; XU, H. X.; MAK, T. C. W. *Molecular structures and antiviral activities of naturally occurring and modified cassane furanoditerpenoids and friedelane triterpenoids from *Caesalpinia minax**. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 7, p. 2161-2170, 2002 b.
- LADD, M. F. C.; PALMER, R. A. **Structure Determination by X-ray Crystallography**, 2nd edition, New York: Plenum Press, 1979.
- LEAL, L. K. A. M.; FERREIRA, A. A. G.; BEZERRA, G. A.; MATOS, F. J. A.; VIANA, G. S. B. *Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.70, n. 2, p. 151-159, 2000.

- LIMA, V. L. E. *Os Fármacos e a Quiralidade: Uma Breve Abordagem*, Química Nova, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. 1. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.
- MAHAJAN, J. R.; MONTEIRO, M. B. *New Diterpenoids From Pterodon Emarginatus Vog.* **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.44, n.1, p 51-53, 1972.
- MAHAJAN, J. R.; MONTEIRO, M. B. *New Diterpenoids From Pterodon Emarginatus Vog.* **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions I**, v.5, p 520-525, 1973.
- MALTHA, C. R. A.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D. *The Synthesis of 6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. Parte II: Carbamate and Amine Derivatives.* **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 6, n. 4, p. 357-360, 1995.
- MALTHA, C. R. A.; STEFANI, G. M.; PILÓ-VELOSO, D.; ALVES, D. L. F. *Synthesis of 6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. Parte III: Synthesis, ¹H- and ¹³CNMR of Amide Derivatives.* **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 8, n. 3, p. 203-209, 1997.
- MCPHERSON, D. D.; CHE, C. T.; CORDELL, G. A.; SOFIARTO, D. D.; PEZZUTO, J. M.; FONG, H. H. S. *Diterpenoids from Caesalpinia Pulcherrima.* **Phytochemistry**, v. 25, n. 1, p. 167-170, 1986.
- MELLO, J. F. de *Plants in Traditional Medicine in Brazil.* **Journal of Ethnopharmacology**, v. 2, p. 49-55, 1980.

MENDES, F. N. P.; SILVEIRA, E. R. *Fatty-Acids, Sesquiterpenoids and Diterpenoids from Seeds of Dipteryx Lacunifera*. *Phytochemistry*, v. 35, n. 6, p. 1499-1503, 1994.

MOREIRA, J. M. **Síntese de derivados glicosilados do ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico**. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1983.

MORS, W. B.; SANTOS, M. F. dos; MONTEIRO, H. J.; GILBERT, B.; PELLEGRINO, J. *Chemoprophylactic Agent In Schistosomiasis - 14,15-Epoxygeranylgeraniol*, *Science*, v. 157, p. 950-951, 1967.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, M. *The Influence of Natural Products upon Drug Discovery*, *Natural Product Reports*, v. 17, p. 215-234, 2000.

NOBEL. Disponível em: <<http://www.nobel.se>>. Acesso em maio de 2003.

NONIUS. Disponível em: <<http://www.bruker-axs.de/products/scd/kappaccd.php>>. Acesso em maio de 2003.

NUMAN, E. de A. **Estudo da Atividade Antiinflamatória de Furano-Diterpenos isolados do *Pterodon polugalaeflorus* Benth e de Alguns de seus Derivados**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1985.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. *Processing of X-Ray Diffraction Data Collected in Oscillation Mode*, *Methods in Enzymology*, v. 276, p. 307-326, 1997.

PATIL, A. D.; FREYER, A. J.; WEBB, R. L.; ZUBER, G.; REICHWEIN, R.; BEAN, M. F.; FAUCETTE, L.; JOHNSON, R.K.. *Pulcherrimins A-D, novel diterpene dibenzoates from *Caesalpinia pulcherrima* with selective activity*

against DNA repair-deficient yeast mutants. *Tetrahedron*, v. 53, n. 5, p. 1583-1592, 1997.

PETER, S. R.; TINTO, W. F.; MCLEAN, S.; REYNOLDS, W. F.; YU, M. *Bonducellpins A-D, new cassane furanoditerpenes of Caesalpinia bonduc*. *Journal of Natural Products*, v.60, n. 12, p.1219-1221, 1997.

PIO CORRÊA, M. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas: Volume VI**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984.

RESENDE, J. A. L. C.; RUGGIERO, S. G.; GAMBARDELLA, M. T. P.; STEFANI, G. M.; VELOSO, D. P.; MALTHA, C. R. A. *Estrutura Cristalina e Molecular do 6 α ,7 β -diidrox-N,N-dietil-ivouacapan-17 β -amida*. Livro de Resumos da 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, p. QO-186, Poços de Caldas 2000 a.

RESENDE, J. A. L. C. ; RUGGIERO, S. G.; SOUZA DE, E. M. R.; GAMBARDELLA, M. T. DO P. *Estudo Estrutural do composto 6 α ,7 β -diidrox-N,N-dietil-vouacapan-17 β -amida modelagem molecular*. Livro de Resumos do XIV Encontro 23^a Regional da Sociedade Brasileira de Química-MG, p. QT-47, Uberlândia, 2000b.

RESENDE, J. A. L. C.; OLIVEIRA, G. B.; GUILARDI, S.; ELLENA, J.; SANTOS-JÚNIOR, S.; BRANCO, P. A. C.; PILÓ-VELOSO, D.; RUBINGER, M. M. M. *The X-ray Structure of the N-ciclohexyl-7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -amide*. *Anais da XVI Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p.34, São Carlos, 2003.

RODRIGUES, L. P.; RESENDE, J. A. L. C.; GUILARDI, S.; ELLENA, J.; SANTOS-JÚNIOR, S.; BRANCO, P. A. C.; PILÓ-VELOSO, D.; RUBINGER, M. M. M. *Crystallographic Structure of the 7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -amide*. *Anais da XVI Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p. 33, São Carlos, 2003.

- RUBINGER, M. M. M.; PILO-VELOSO, D.; STEFANI, G. M.; ALVES, D. L. F. *Synthesis of 6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid Derivatives. Parte I: Hydroxamic Acid and Amide Derivatives. Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 2, n.3, p. 124-128, 1991.
- RUBINGER, M. M. M.; CASTELO-BRANCO, P. A.; GUILARDI, S.; SOUZA, E. M. R.; GAMBARDELLA, M. T. P.; BORGES, E. E. L.; FERREIRA-ALVES, D. L.; PILO-VELOSO, D. *Preparation, X-ray Structural Studies and Plant Growth Regulatory Activity of Methyl 6 α ,7 β -Thiocarbonyldioxyvouacapan-17 β -oate*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, submetido, 2002.
- RUGGIERO, S. G.; RODRIGUES, B. L.; FERNANDES, N. G.; STEFANI, G. M.; VELOSO, D. P. *6 α ,7 β -di-hydroxyvouacapan-17 β -oic Acid*. *Acta Crystallographica*, v. C53, n. 7, p 982-984, 1997.
- RUGGIERO, S. G.; GAMBARDELLA, M. T. do P.; BRANCO, M. C.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILO-VELOSO, D. *21 α -Fluoro-7-norvouacapan-17 β ,21 α -lactone*. *Acta Crystallographica*, v. C56, n. 7, p. 868-869, 2000a.
- RUGGIERO, S. G.; SOUZA DE, E. M. R.; RESENDE, J. A. L. C.; GAMBARDELLA, M. T.P. *Estudo conformacional do composto 6 α ,7 β -tiocarbonilvouacapan-17 β -oato de metila por difração de raios-X e modelagem molecular*. *Anais da XV Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p.43, Campinas, 2000 b.
- SABINO, K. C. C.; GAYER, C. R. M.; VAZ, L. C. A.; SANTOS, L. R. L.; FELZENSZWALB, I.; COELHO, M. G. P. *In vitro and in vivo toxicological study of the Pterodon pubescens seed oil*. *Toxicology Letters*, v. 108, n.1, p. 27-35, 1999.

- SACRAMENTO, T. M. **Estudo da síntese de glicosídeos e ésteres derivados do ácido 6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -óico**. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1994.
- SANTOS FILHO, D. dos; VICHENEWSKI, W.; BAKER, P. M.; GILBERT, B. *Prophylaxis os Schistosomiasis: Diterpenes from Pterodon pubescens Benth.* **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, v.44, n.1, p. 45-49, 1972.
- SBCr. Disponível em: <<http://www.inls.br/sbcr/>>. Acesso em maio de 2003.
- SHELDRICK, G. M. **SHELX97**. Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). University of Göttingen, Germany, 1997.
- SOUZA, E. M. R.; RUGGIERO, S. G.; GAMBARDELLA, M. T. P., STEFANI, G. M.; VELOSO, D. P.; RUBINGER, M. M. M. *Caracterização Estrutural do Composto 6 α ,7 β -tiocarbonilvouacapan-17 β -oato de metila*. **Livro de Resumos da 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, p. QO-188, 2000.
- STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-Ray Structure Determination**. 1st edition, London: The Macmillan Company, 1968.
- TAYLOR, C. A. **A Non-Mathematical Introduction to X-ray Crystallography**. Cardiff: International Union of Crystallography/University College Cardiff Press, 1980.
- TAYLOR, R.; KENNARD, O. *Hydrogen-bond geometry in organic crystals*. **Accounts of Chemical Research**, v. 17, n. 9, p. 320-326, 1984.
- WHITE, P. S.; WOOLFSON, M. M. *The application of phase relationships to complex structures. VII. Magic integers*. **Acta Crystallographica**, v. A31, n. 1, p.53-56, 1975.

WOOLFSON, M. M. *An Introduction to X-ray Crystallography*. 2nd edition, Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

WOOLFSON, M. M. *Direct Methods – from Birth to Maturity*. *Acta Crystallographica*, v. A43, p. 593-612, 1987.

YANG, J; CHRISTIANSON, L. A.; GELLMAN, S. H. *Comparison of an HXH Three-Center Hydrogen Bond with Alternative Two-Center Hydrogen Bonds in a Model System*. *Organic Letters*, v. 1, n. 1, p. 11-13, 1999.

VII – Produção Bibliográfica (2001-2003)

VII.1 – TRABALHOS EM EVENTOS

FRANCA, E. F.; RESENDE, J. A. L. C.; MACHADO, A. E. H.; GUILARDI, S. *Determinação da Estrutura Cristalina e Molecular do Composto 3-benzoxazol-2-il-cromen-2-ona*. *Livro de Resumos da XV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – MG*, 2001.

RESENDE, J. A. L. C.; OLIVEIRA, G. B.; GUILARDI, S.; ELLENA, J.; SANTOS-JÚNIOR, S.; BRANCO, P. A. C.; PILÓ-VELOSO, D.; RUBINGER, M. M. M. *The X-ray Structure of the N-ciclohexyl-7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -amide*. *Anais da XVI Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p.34, São Carlos, 2003.

RODRIGUES, L. P.; RESENDE, J. A. L. C.; GUILARDI, S.; ELLENA, J.; SANTOS-JÚNIOR, S.; BRANCO, P. A. C.; PILÓ-VELOSO, D.; RUBINGER, M. M. M. *Crystallographic Structure of the 7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -amide*. *Anais da XVI Reunião da Sociedade Brasileira de Cristalografia*, p. 33, São Carlos, 2003.

RESENDE, J. A. L. C.; DE PAULA, R.; GUILARDI, S.; MACHADO, A. E. H.; MIRANDA, J. A.; SEVERINO, D.; CAMPOS, A. M. F. O.; SANTOS-JÚNIOR,

S. *Caracterização estrutural e fotofísica do compostos etoxicarbonil-2H-benzofuro[2,3-e]-1-benzopiran-2-ona*. Livro de Resumos da 26^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, FT-034, 2003.

RODRIGUES, L.P.; RESENDE, J.A.L.C.; FRANCA, E.F.; GUILARDI, S.; ELLENA, J.; SANTOS-JÚNIOR, S; PILO-VELOSO, D.; BELINELO, V.J. *Elucidação Estrutural, por difração de raios-X, do composto 6 α , 7 β -dimetoxi-N-etil-n-metil-vouacapan-17 β -amida*. Livro de Resumos do XLIII Congresso Brasileiro de Química (Trabalho a ser apresentado em 24 de setembro de 2003), 2003

RESENDE, J. M.; SANTOS, F. J. L.; CASTELO-BRANCO, P. A.; FERREIRA-ALVES, D. L.; RUBINGER, M. M. M.; RESENDE, J. A. L. C.; GUILARDI, S.; GAMBARDELLA, M. T. P.; PILÓ-VELOSO, D. *NMR and X-Ray Studies of Furanditerpene Lactone Derivatives of Natural Product Isolated from Pterodon Polygalaeiflorus Benth*. Anais do 2nd Portuguese-Brazilian Nuclear Magnetic Resonance Conference (Trabalho a ser apresentado de 23 a 26 de setembro de 2003, Sintra, Portugal), 2003.

VII.2 – ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

GUILARDI, S.; MACHADO, A. E. H.; RESENDE, J. A. L. C.; FRANCA, E. F.. *3-(Benzoxazol-2-yl)cromem-2-one*. *Acta Crystallographica* E58, p. o985-o987, 2002.

SANTOS-JÚNIOR, S.; GUILARDI, S.; RESENDE, J. A. L. C.; RUBINGER, M. M. M.; OLIVEIRA, M. R. L.; ELLENA, J. *Redetermination of nickel bis(dithiocarbamate) at 100 K*. *Acta Crystallographica* E59, p. m77-m79, 2003.

RESENDE, J. A. L. C.; SANTOS-JÚNIOR, S.; ELLENA, J.; GUILARDI, S. *2-Cyano-N-(2-hydroxyphenyl)acetamide*. *Acta Crystallographica* E59, p. o723-o725, 2003.

VII.3 – ARTIGOS EM REDAÇÃO

RESENDE, J. A. L. C.; GUILARDI, S.; CASTELO-BRANCO, P. A.; RUBINGER, M. M. M.; PILÓ-VELOSO, D.; SANTOS-JÚNIOR, S.; ELLENA, J. *7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -amide and 6 α ,7 β -di-hydroxy-vouacapan-17 β -hidroxamic acid.*

RESENDE, J. A. L. C.; GUILARDI, S.; CASTELO-BRANCO, P. A.; RUBINGER, M. M. M.; PILÓ-VELOSO, D.; MALTA, V. R. S. *N-ciclohexyl-7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -amide and (7 β -hydroxy-6 α -oxovouacapan-17 β -oil)piperidine.*

GUILARDI, S.; RESENDE, J. A. L. C.; GAMBARDELLA, M. T. P.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. *21 α -fluoro-7-nor-12,13,15,16-tetrahydrovouacapane-17 β ,21 α -lactone.*

7