



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**“ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE COMPOSTOS
ORGÂNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE
HERBICIDA”**

Drielly Aparecida Paixão

Uberlândia - MG

2013

DRIELLY APARECIDA PAIXÃO

**“ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE COMPOSTOS
ORGÂNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE
HERBICIDA”**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação em Química como parte dos
requisitos para obtenção do título de mestre
em Química.

Área de concentração: Química

Orientadora: Prof^a. Dr^a Silvana Guilardi

Uberlândia - MG

2013



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em
Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 176/COPGQ.

DATA: 05/08/2013

DISCENTE: Drielly Aparecida Paixão

MATRÍCULA: 11122QMI001

TÍTULO DO TRABALHO: Estudo cristalográfico de compostos orgânicos com potencial atividade herbicida.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Ciência dos Materiais: Química do Estado Sólido

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Estudo cristalográfico de compostos orgânicos e inorgânicos com potencial aplicação tecnológica.

Às quatorze horas do dia cinco de agosto do ano dois mil e treze, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Maria Teresa do Prado Gambardella, da Universidade de São Paulo, João Marcos Madurro, do Instituto de Química da UFU e Silvana Guilardi, professor(a) orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Interna nº 01/2010/COPGQ. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em seqüência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e aprovou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será mantido.

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 30 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 17 horas e 05 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Profª Dra. Mª Teresa do P. Gambardella - USP

Prof. Dr. João Marcos Madurro – IQUFU

Orientador(a): Profª Dra. Silvana Guilardi – IQUFU

A minha mãe pelo amor
incondicional, pela dedicação e
incentivo essenciais para a minha
formação.

Obrigada!

Agradecimentos

À Deus pela oportunidade que me foi concedida.

À minha família pelo apoio e paciência, principalmente a minha mãe por me confortar e me ajudar nos momentos de dificuldade.

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

Ao Prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira (DQ/UFV) pela colaboração e fornecimento dos compostos estudados no presente trabalho.

Ao grupo do Prof. Dr. Javier Ellena (IFSC/USP) pela coleta dos dados de difração de raios X dos compostos em estudo e pelas valiosas discussões e amizade.

Aos colegas do Laboratório de Cristalografia e Química Computacional (LCQC), pelo apoio e companheirismo, principalmente o Prof. Dr. Eduardo de Faria Franca pela paciência e pelo auxílio no decorrer deste trabalho.

Aos meus amigos pelos momentos de descontração, que fizeram desta etapa um momento inesquecível.

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

À CAPES pelo auxílio financeiro.

Enfim a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Tudo é loucura ou sonho no começo.
Nada do que o homem fez
no mundo teve início de outra maneira,
mas já tantos sonhos se realizaram que
não temos o direito de duvidar de
nenhum” - Monteiro Lobato*

Resumo

PAIXÃO, D. A. **Estudo cristalográfico de compostos orgânicos com potencial atividade herbicida**. 2013. 89 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

Derivados de isobenzofuran-1(3*H*)-onas (ftalidas) representam uma importante classe de compostos devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas como, por exemplo, antibacteriana, antioxidante, anticonvulsivante, anti-HIV. Visando obter novos herbicidas, cinco derivados de ftalidas foram sintetizados e evidenciaram capacidade em inibir o crescimento radicular de diferentes espécies. Neste trabalho são apresentados os resultados da elucidação estrutural, por difração de raios X, dos cinco compostos:

- **Composto 1:** $C_9H_8O_3 \Rightarrow$ 6-Metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 2:** $C_9H_8O_3 \Rightarrow$ 5-Metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 3:** $C_8H_6O_3 \Rightarrow$ 6-Hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 4:** $C_8H_6O_3 \Rightarrow$ 5-Hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 5:** $C_{16}H_{16}O_4 \Rightarrow$ 3-(2-hidróxi-4,4-dimetil-6-oxocicloex-1-enil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona.

Quatro compostos cristalizam no sistema monoclinico (três compostos em grupos espaciais centrossimétricos e um composto em grupo não centrossimétrico) e um no sistema triclínico. Nos compostos de **1** a **4** a molécula é essencialmente planar com raiz quadrada do desvio quadrático médio do plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides, variando de 0,010 Å a 0,016 Å.

No composto **5**, que cristaliza com duas moléculas por unidade assimétrica, a porção referente a ftalida é essencialmente planar com raiz quadrada do desvio quadrático médio do plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides de 0,027 Å e 0,024 Å, para as moléculas **a** e **b**, respectivamente.

No empacotamento cristalino dos compostos metoxilados estão presentes interações intermoleculares fracas do tipo C–H $\cdots$ X (X = π e O). Já nos compostos hidroxilados estão presentes ligações de hidrogênio forte do tipo O–H $\cdots$ O. O composto **3** também apresenta interações fracas do tipo C–H $\cdots$ O.

No empacotamento cristalino do composto **5**, ligações de hidrogênio assistidas por ressonância (RAHB) ligam as moléculas **b** numa rede polimérica ao longo da direção [101]. Interações do tipo C–H $\cdots$ O e O–H $\cdots$ O ocorrem entre as moléculas **a** e **b** da unidade assimétrica.

Interações do tipo π – π *stacking* estão presentes nos cinco compostos estudados.

Palavras-chave: isobenzofuran-1(3*H*)-onas (ftalidas), herbicidas, difração de raios X.

Abstract

PAIXÃO, D. A. **Crystallographic study of organic compounds with potential herbicide activity**. 2013. 89 p. Dissertation (Masters thesis in Chemistry) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

Isobenzofuran-1(3*H*)-ones (phthalides) derivatives are an important class of compounds displaying a variety of biological effects, such as antibacterial, antioxidant, anticonvulsant, anti-HIV. Order to obtain new herbicides, five phthalides derivatives were synthesized and demonstrated the ability to inhibit the radicle growth of different species. In this work are presented the results of structural elucidation by X-ray diffraction, of five new compounds:

- **Compound 1:** $C_9H_8O_3 \rightleftharpoons$ 6-Methoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one;
- **Compound 2:** $C_9H_8O_3 \rightleftharpoons$ 5-Methoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one;
- **Compound 3:** $C_8H_6O_3 \rightleftharpoons$ 6- hydroxy isobenzofuran-1(3*H*)-one;
- **Compound 4:** $C_8H_6O_3 \rightleftharpoons$ 5- hydroxy isobenzofuran-1(3*H*)-one;
- **Compound 5:** $C_{16}H_{16}O_4 \rightleftharpoons$ 3-(2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-enyl)isobenzofuran-1(3*H*)-one.

Four compounds crystallize in the monoclinic system (three in centrosymmetric space groups and one in non-centrosymmetric space group) and one crystallizes in the triclinic system.

In compounds **1-4** the molecule is essentially planar with root mean-square (r.m.s) deviation to the fitted non-hydrogen atoms ranging from 0.010 Å to 0.016 Å. In compound **5**, which crystallizes with two molecules per asymmetric unit, the phthalide portion is essentially planar with r.m.s. deviation for fitted atoms of 0.027 Å and 0.024 Å for molecules **a** and **b**, respectively.

In the crystal packing of methoxylated compounds are present weak intermolecular interactions of the type $C-H \cdots X$ ($X = \pi$ and O). In the other hand, in the hydroxylated compounds there are strong hydrogen bonds $O-H \cdots O$. The compound **3** also shows weak interactions of the type $C-H \cdots O$.

In the crystal packing of compound **5**, Resonance Assisted Hydrogen Bond (RAHB) links the molecules **b** in an infinite polymeric network along the direction [101]. There are also $C-H \cdots O$ and $O-H \cdots O$ intermolecular interactions between molecules **a** and **b** of the asymmetric unit.

All compounds show weak aromatic $\pi-\pi$ *stacking* interactions.

Keywords: Isobenzofuran-1 (3*H*)-ones (phthalides), herbicides, X-ray diffraction.

Índice de Figuras

Figura 1- Estruturas da fitotoxina 6-(3,3-dimetilaliloxi)-4-metoxi-5-metilftalida (a) e do ácido crifonétrico (b). _____	3
Figura 2- Estrutura básica de uma isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (ftalida). _____	3
Figura 3- Compostos orgânicos caracterizados, por difração de raios X, no presente trabalho. _____	4
Figura 4- Efeitos dos compostos 1- 4 no crescimento radicular das espécies <i>Allium cepa</i> (cebola) e a <i>Cucumis sativus</i> (pepino). _____	5
Figura 5- (a) Representação da rede espacial de pontos; (b) Parâmetros de cela. _____	7
Figura 6- (a) Descrição dos índices de Miller; (b) Índices de Miller do plano reticular; (c) Família de planos (1 1 0). _____	10
Figura 7- Condições geométricas para a lei de Bragg. _____	11
Figura 8- Esfera de Ewald. _____	12
Figura 9- Exemplo de um padrão de difração (cloreto de sódio). _____	14
Figura 10- Representação do Diagrama de Argand contendo a contribuição de cinco átomos para o Fator de Estrutura. _____	16
Figura 11- Relação do vetor <i>r</i> com as coordenadas fracionárias de <i>P</i> (<i>x,y,z</i>). _____	17
Figura 12- Foto do Difrátometro Enraf Nonius Kappa CCD, alocado no Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo. _____	31
Figura 13- Difrátometro Bruker APEX II, alocado no Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo. _____	32
Figura 14- Representação do grupo espacial <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> , com suas operações de simetria e posições equivalentes. _____	36
Figura 15- Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica dos compostos 1 e 2 com elipsóides a 30% de probabilidade. _____	37
Figura 16- Extensão da conjugação para o composto 2 . _____	39
Figura 17- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto 1 . _____	42
Figura 18- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto 2 . _____	44
Figura 19- Representação do grupo espacial <i>P</i> _c , com suas operações de simetria e posições equivalentes. _____	46
Figura 20- Representação do grupo espacial <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> , com suas operações de simetria e posições equivalentes. _____	48

Figura 21- Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica dos compostos 3 e 4 com elipsóides a 30% de probabilidade. _____	50
Figura 22- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto 3 . _____	53
Figura 23- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto 4 . _____	54
Figura 24- Representação MERCURY da cela unitária dos compostos 1- 4 . _____	55
Figura 25- Representação do grupo espacial $P\bar{1}$, com suas operações de simetria e posições equivalentes. _____	57
Figura 26- Representação ORTEP-3 das moléculas da unidade assimétrica do composto 5 , com elipsóides a 30% de probabilidade. _____	59
Figura 27- Representação MERCURY da rede polimérica bidimensional ao longo da direção [101], que ocorrem entre as moléculas b do composto 5 . _____	62
Figura 28- Esquema representativo da deslocalização na RAHB da molécula b . _____	63
Figura 29 – Representação de 1/8 da esfera na qual as conformações dos anéis de seis membros podem ser mapeadas (CREMER; POPLÉ, 1975). _____	64
Figura 30 – Representação da numeração dos anéis presentes nas moléculas do composto 5 . _____	65
Figura 31 – Representação MERCURY das interações, entre as moléculas a e b , presentes no cristal do composto 5 . _____	66

Índice de Tabelas

Tabela 1- Sistemas Cristalinos e Retículos de Bravais. _____	8
Tabela 2- Os 230 grupos espaciais tridimensionais agrupados nos sistemas cristalinos. _____	9
Tabela 3 - Dados Cristalográficos dos compostos 1 e 2 . _____	38
Tabela 4- Distâncias interatômicas (Å), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos 1 e 2 . _____	40
Tabela 5- Ângulos interatômicos (°), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos 1 e 2 . _____	41
Tabela 6- Interações Intermoleculares do tipo D-H...A presentes no cristal do composto 1 . ____	42
Tabela 7- Interações Intermoleculares do tipo D-H...A presentes no cristal do composto 2 . ____	43
Tabela 8 - Dados Cristalográficos dos compostos 3 e 4 . _____	49
Tabela 9- Distâncias interatômicas (Å), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos 3 e 4 . _____	50
Tabela 10- Ângulos interatômicos (°), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos 3 e 4 . _____	51
Tabela 11- Interações Intermoleculares do tipo D-H...A presentes no cristal do composto 3 . _	52
Tabela 12- Interações Intermoleculares do tipo D-H...A presentes no cristal do composto 4 . _	53
Tabela 13 - Dados Cristalográficos do composto 5 . _____	58
Tabela 14- Distâncias interatômicas (Å), com os desvios padrão entre parênteses, para o composto 5 . _____	60
Tabela 15- Ângulos interatômicos (°), com os desvios padrão entre parênteses, para o composto 5 . _____	61
Tabela 16- Interações entre as moléculas b , relacionadas por centros de inversão. _____	62
Tabela 17- Comprimentos de ligações selecionadas (Å) para fragmentos de compostos similares aos derivados enol β -dicetonas. _____	63
Tabela 18- Interações intermoleculares entre as moléculas a e b , presentes no cristal do composto 5 . _____	66

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	6
3	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	6
3.1	Introdução	6
3.2	Coleta de dados	11
3.3	Fator de espalhamento atômico	14
3.4	Fator de estrutura	15
3.5	Redução de Dados	18
3.6	Densidade eletrônica e o problema da fase	19
3.7	Métodos Diretos	21
3.8	Síntese de Fourier – Diferença	25
3.9	Refinamento da Estrutura	26
4	INTERAÇÕES INTERMOLECULARES	28
5	METODOLOGIA	30
5.1	Preparação das amostras	30
5.2	Coleta dos dados de difração do raios X por monocristal	31
5.3	Resolução e refinamento da estrutura	33
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6.1	Caracterização Estrutural por Difração de Raios X dos compostos 1 e 2	35
6.2	Caracterização Estrutural por Difração de Raios X dos compostos 3 e 4	44
6.3	Caracterização Estrutural por Difração de Raios X do composto 5	56
7	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	69
	APÊNDICE	75
	APÊNDICE A – Produção científica	75

1 INTRODUÇÃO

A sociedade atual tem demonstrado grande interesse na busca por novos compostos com potencialidades para aplicações tecnológicas, com ênfase na produção agrícola.

Segundo Haroldo Rodrigues da Cunha (2009), presidente da Associação Brasileira dos Produtores de Algodão (ABRAPA), cada vez mais, o compromisso dos cidadãos e organizações não governamentais (públicas e privadas) com o desenvolvimento sustentável impõe a necessidade de busca por soluções que favoreçam a prosperidade, sem que isso implique em prejuízos a qualquer setor dos sistemas econômico ou natural.

A Organização das Nações Unidas (ONU) relatou em seus estudos, que o mundo terá um aumento de 2,5 bilhões de habitantes nos próximos 43 anos – passando dos 6,7 bilhões alcançados em 2009 para 9,2 bilhões em 2050 (ONU, 2009). Dentre os vários desafios a serem enfrentados, decorrentes do aumento populacional, encontramos a necessidade de elevar a produtividade agrícola, de modo a suprir a crescente demanda por alimentos.

O aumento da produtividade agrícola requer, entre outros requisitos, o controle de uma variedade de pragas e doenças, dentre essas as plantas daninhas (VELASCO E CAPANEMA, 2006). Dentre os vários métodos utilizados para o controle de plantas daninhas (SILVA *et al.*, 2007a), o uso de herbicidas representa a prática mais difundida, devido ao baixo custo e maior confiabilidade dos resultados.

Apesar dos grandes avanços realizados na área de controle químico de plantas daninhas ao longo dos anos, desde a introdução dos primeiros herbicidas, a demanda por novos produtos é elevada, uma vez que as plantas daninhas podem desenvolver resistência a certos produtos após um determinado período de exposição aos mesmos (GRESSEL, 2009).

Na década de 60 foram descritos os primeiros casos de resistência de plantas daninhas e estima-se que, hoje, existam 347 biótipos resistentes e 195 espécies (115 dicotiledôneas e 80 monocotiledôneas) de plantas daninhas que apresentam resistência a um ou mais tipos de herbicidas (DEVINE; SHUKLA, 2000; BECKIE, 2006; SILVA *et al.*, 2007b; HEAP, 2010). Além disso, novos tipos de plantas daninhas surgem, e com isso existe a necessidade de desenvolver novos herbicidas para controlá-las.

O diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), José Agenor Álvares da Silva (2012), afirmou em uma entrevista realizada no dia 15 de maio de 2012 que no Brasil existem atualmente 130 empresas produtoras de defensivos agrícolas, que são responsáveis pela fabricação de 2.400 tipos diferentes de produtos e ainda notificou que o país é responsável por 19% do consumo mundial de defensivos.

O uso de defensivos agrícolas é uma ferramenta muito útil no controle de doenças, pragas e plantas daninhas que atacam as plantações. Os principais tipos de defensivos são:

- Herbicidas: usados para combater as ervas daninhas;
- Fungicidas: utilizados no combate de fungos parasitas;
- Inseticidas: usados contra insetos;
- Nematócidos: controlam nematódios parasitas.

O uso de herbicidas pode prevenir a interferência das plantas daninhas principalmente no início do ciclo produtivo, período durante o qual as plantas daninhas normalmente causam as maiores perdas nas culturas. É um aspecto importante quando na população de plantas daninhas presentes são encontradas espécies de difícil controle ou quando as plantas daninhas são indesejáveis durante todo o ciclo da cultura, como no caso de áreas destinadas à produção de sementes. Além disso, o uso de herbicidas proporciona um controle mais efetivo nas linhas de plantio, onde muitas vezes outros métodos de controle não têm a mesma eficiência.

O impacto ambiental causado pelo uso de herbicidas é um problema que deve ser contornado. Dessa forma, se torna desejável o desenvolvimento de novos compostos que sejam mais específicos, evitando a contaminação do solo e da água e que possam ser usados em doses tão baixas quanto possível, com reduzida ou nenhuma toxicidade.

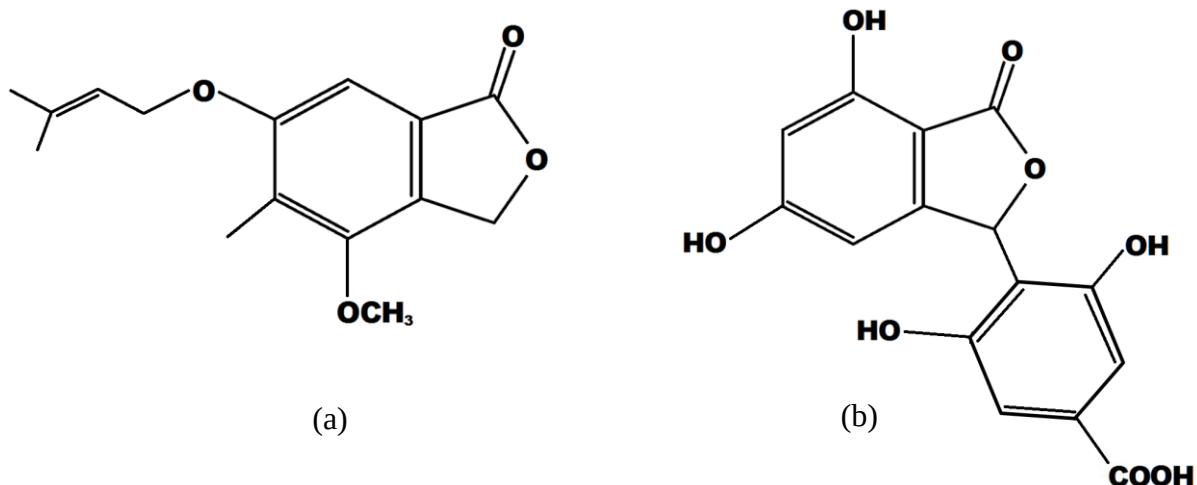
A baixa toxicidade dos herbicidas minimiza os riscos de exposição para o homem e para os animais silvestres e domésticos, pois eventualmente os resíduos dos herbicidas podem persistir em partes das plantas utilizadas para a alimentação humana ou animal.

Assim, os herbicidas devem apresentar baixos impactos ambientais, pouca persistência no ambiente (ambientalmente benignos) e devem ser economicamente viáveis.

Dentro deste contexto, as isobenzofuran-1(3*H*)-onas e seus derivados representam uma classe de compostos que tem atraído a atenção de vários grupos de pesquisa devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas (MAL *et al.*, 2007).

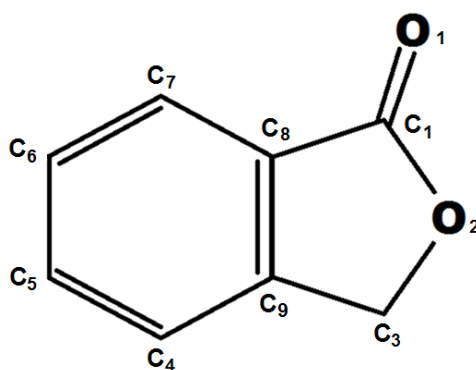
O grupo de pesquisa do prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, sintetizou uma série de novos compostos com potencial atividade herbicida empregando a fitotoxina 6-(3,3-dimetilaliloxi)-4-metoxi-5-metilftalida (Figura 1a) e a toxina natural conhecida como ácido crifonétrico (Figura 1b) como substâncias modelo (PEREIRA, 2012a; PEREIRA, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2013).

Figura 1- Estruturas da fitotoxina 6-(3,3-dimetilaliloxi)-4-metoxi-5-metilftalida (a) e do ácido crifonéctrico (b).



As isobenzofuran-1(3*H*)-onas, também conhecidas como ftalidas, possuem como característica estrutural, a presença de um anel γ -lactônico fundido a um anel aromático (Figura 2). Elas representam uma classe de compostos que exibem diversas atividades biológicas como, por exemplo, antibacteriana (BRADY *et al.*, 2000), antioxidante (HUANG *et al.*, 2012), anticonvulsivantes (CARDOZO *et al.*, 2005), anti-HIV (YOGANATHAN *et al.*, 2003) e também funciona como inibidor do transporte fotossintético de elétrons (DEMUNER *et al.*, 2006).

Figura 2- Estrutura básica de uma isobenzofuran-1(3*H*)-ona (ftalida).

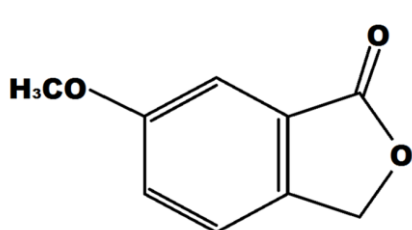


Ensaio para avaliação da atividade herbicida são geralmente direcionados para dois diferentes tipos de resultados, podendo ser obtidas respostas em partes específicas da planta ou resposta total sobre a mesma. No primeiro caso, por exemplo, pode-se observar inibição ou

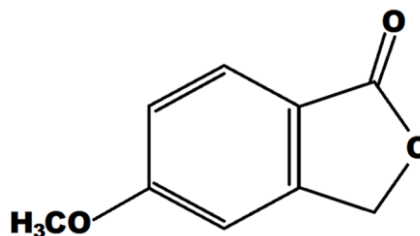
elongação do caule e/ou das raízes, alterações decorrentes de imperfeições no processo de divisão celular, clorose, necrose e outras variações morfológicas.

Visando avaliar o potencial herbicida dos derivados de isobenzofuran-1(3*H*)-onas ilustrados na Figura 3, que foram sintetizados e caracterizados por espectrometria de massas, espectroscopia no Infravermelho e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (PEREIRA, 2012a; PEREIRA 2013), Teixeira e colaboradores avaliaram a capacidade dos mesmos em inibir o crescimento radicular de diferentes espécies.

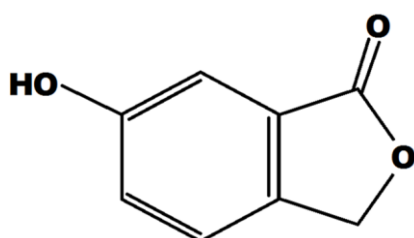
Figura 3- Compostos orgânicos caracterizados, por difração de raios X, no presente trabalho.



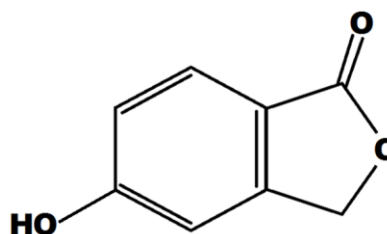
Composto 1



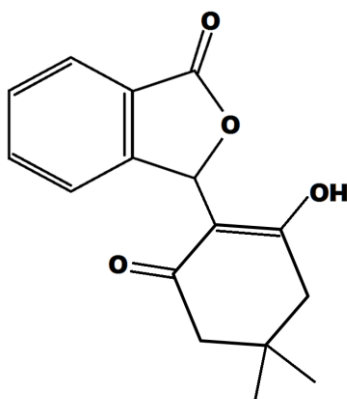
Composto 2



Composto 3



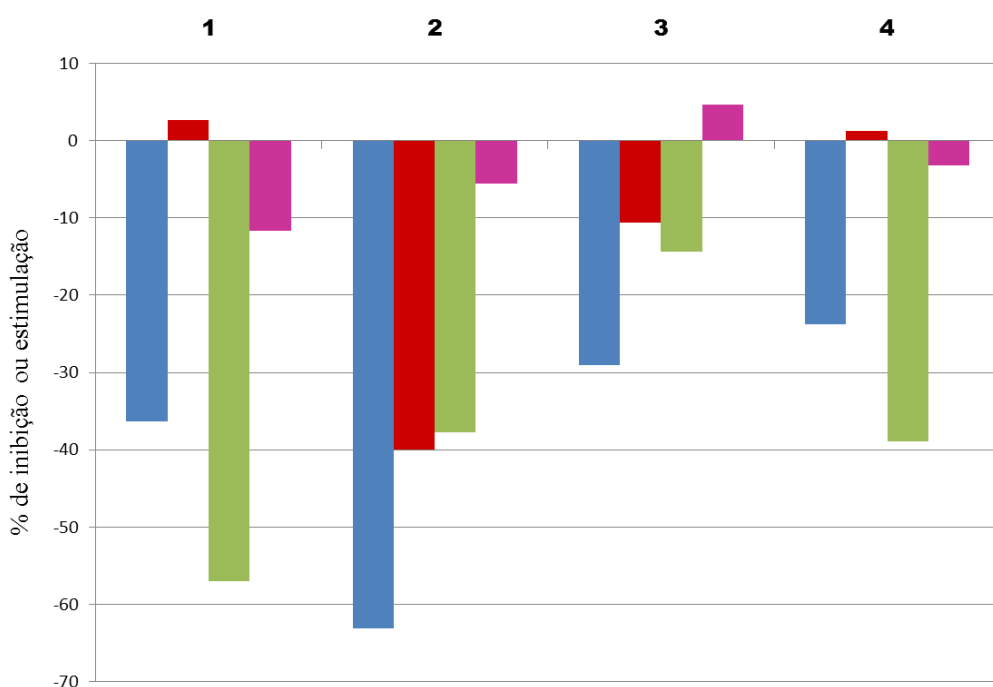
Composto 4



Composto 5

Para os compostos de **1** a **4**, em concentrações de 10^{-3} e 10^{-5} mol dm $^{-3}$ as espécies testadas foram a *Allium cepa* (cebola) e a *Cucumis sativus* (pepino). Os resultados, ilustrados na Figura 4, evidenciaram que os efeitos mais pronunciados na inibição do crescimento radicular foram observados para os compostos metoxilados **1** e **2** (em fase de elaboração)¹.

Figura 4- Efeitos dos compostos **1- 4** no crescimento radicular das espécies *Allium cepa* (cebola) e a *Cucumis sativus* (pepino).



As barras azul e vermelha são referentes à espécie *Allium cepa*, com soluções dos compostos em concentrações de 10^{-3} e 10^{-5} mol dm $^{-3}$ respectivamente e as barras verde e rosa são referentes à espécie *Cucumis sativus* com soluções dos compostos em concentrações de 10^{-3} e 10^{-5} mol dm $^{-3}$ respectivamente.

Para o composto **5** foi avaliada a capacidade do mesmo em inibir o transporte de elétrons na fotossíntese, bem como seu efeito no crescimento radicular das espécies *Sorghum bicolor* (sorgo), *Bidens pilosa* (picão preto) e *Cucumis sativus* (pepino). O efeito mais pronunciado foi observado para a espécie *Sorghum bicolor*, utilizando uma solução do composto de concentração de 10^{-3} mol. dm $^{-3}$ (em fase de elaboração)².

¹Teixeira *et al.* Synthesis, Characterization and Phytotoxic activity of Hydroxylated Isobenzofuran-1(3H)-ones. A ser submetido ao Journal of Molecular Structure, 2013.

²Teixeira *et al.* X-ray analysis, theoretical investigation and biological evaluation of a isobenzofuran-1(3H)-one supramolecule. A ser submetido a Physical Chemistry Chemical Physics, 2013.

2 OBJETIVO

O presente trabalho envolve a determinação das estruturas cristalinas e moleculares por difração de raios X dos compostos ilustrados na Figura 3. Pretende-se comparar as estruturas obtidas com as de derivados análogos e outros compostos correlatos já caracterizados por difração de raios X, bem como verificar o efeito das variações estruturais no empacotamento cristalino.

Os resultados serão armazenados em bancos de dados internacionais e implementarão os dados estruturais desta classe de compostos, para futuros estudos da relação entre a estrutura e a atividade biológica dos mesmos.

3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

3.1 Introdução

O conhecimento do arranjo dos átomos em uma molécula e da posição relativa de todas as moléculas em um cristal, para as substâncias obtidas tanto sinteticamente como isoladas de fontes naturais, é extremamente útil para o entendimento das suas propriedades químicas, físico-químicas e biológicas (JENSEN *et al.*, 2003).

Para conhecer a matéria em nível atômico, ou seja, saber a distribuição espacial relativa dos átomos constituintes de uma dada molécula, torna-se necessário o desenvolvimento de ferramentas que possibilitem a obtenção de informações a este nível de resolução. Algumas metodologias disponíveis para este propósito são: Difração de Raios X por Monocristais, Difrações de Nêutrons, Espalhamento de Raios X a Baixo Ângulo (SAXS) e outros.

Dentre estas, a difração de raios X por monocristais apresenta-se como o mais adequado devido à alta resolução com que a densidade eletrônica é descrita (DRENTH, 1994). Este método está baseado no fenômeno da difração, e fornece o conhecimento da disposição tridimensional dos átomos na estrutura molecular para compostos no estado cristalino, não necessitando de nenhum conhecimento a priori em relação ao composto analisado (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Os materiais sólidos podem ser classificados em: amorfos, semicristalinos e cristalinos. Um sólido amorfo apresenta um arranjo estrutural rígido e internamente desordenado, lembrando um sistema líquido no qual as partículas (átomos, íons ou moléculas)

tivessem perdido a mobilidade (observa-se apenas ordem à curta distância). Plásticos, borrachas e vidros são materiais sólidos com estrutura desordenada.

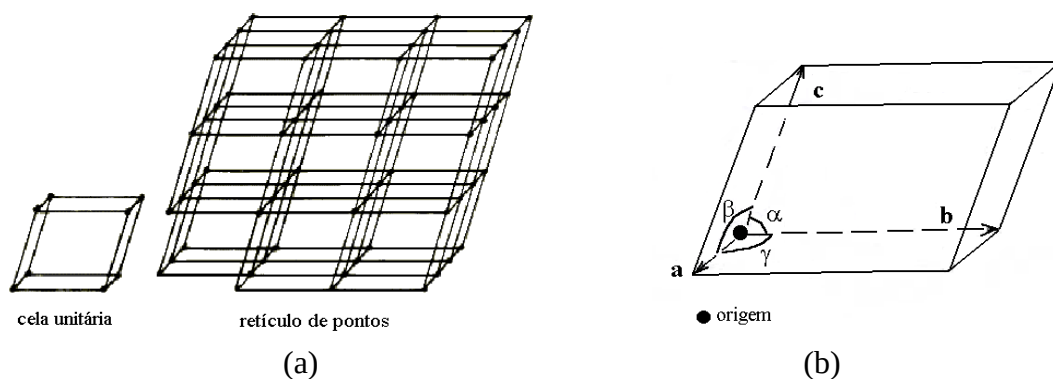
Os materiais semicristalinos apresentam uma parte de sua estrutura ordenada e a outra amorfa. Tais materiais possuem ordem parcial, em geral apenas em uma ou duas dimensões. Exemplos importantes são materiais biológicos (DNA e proteínas fibrosas), polímeros vegetais (como celulose) e vários polímeros sintéticos (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Um cristal é um sólido no qual as partículas estão organizadas num padrão tridimensional bem definido, que se repete no espaço, formando uma estrutura com uma geometria específica (apresentam ordem a longa distância e, portanto, periodicidade na sequência das partículas). Dessa forma, um cristal é caracterizado por um arranjo ordenado e periódico tridimensional de seus constituintes (“motivos estruturais”).

Para a determinação estrutural por difração de raios X, um cristal deve possuir em geral, além da periodicidade as seguintes características : dimensões regulares em torno de 0,2 a 0,3 milímetros; formas simples; transparência, para reduzir os efeitos de absorção; ausência de fraturas e de rachaduras; capacidade de extinguir luz polarizada. Um cristal que possui estas características, principalmente as três últimas, é chamado de monocristal (CULLITY; STOCK, 2001).

Uma rede ou retículo espacial é um arranjo geometricamente regular de pontos no espaço, de extensão infinita, cada qual com a vizinhança bem determinada e semelhante à dos outros pontos, e que define a estrutura interna do cristal, como ilustrado na Figura 5(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 **a**, **b** e **c**) ou pelos parâmetros de cela (comprimento das arestas **a**, **b**, **c** e ângulos α , β , γ), como pode ser visto na Figura 5(b) (CULLITY; STOCK, 2001).

Figura 5- (a) Representação da rede espacial de pontos; (b) Parâmetros de cela.



Existem sete tipos de poliedros (celas unitárias) possíveis que dão origem aos 7 sistemas cristalinos: triclinico, monoclinico, ortorrômbico, tetragonal, trigonal ou romboédrico, hexagonal e cúbico. A combinação dos 7 sistemas cristalinos com as possibilidades de centragem geram os 14 Retículos de Bravais que são compatíveis com o estado cristalino. A Tabela 1 ilustra a classificação das celas unitárias em sete sistemas cristalinos e os 14 retículos de Bravais.

Tabela 1- Sistemas Cristalinos e Retículos de Bravais.

Sistema cristalino	Parâmetros de cela	Simetria Essencial	Retículos de Bravais	Símbolo de Bravais
Triclinico	$a \neq b \neq c$, $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	Nenhuma	Primitivo	P
Monoclinico	$a \neq b \neq c$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta \neq 90^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 2	Primitivo	P
			Base Centrada	C
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Três eixos de rotação de ordem 2 perpendiculares	Primitivo	P
			Corpo Centrado	I
			Base Centrada	C
Trigonal ou Romboédrico	$a = b = c$, $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 3	Face Centrada	F
			Primitivo	P/R
Tetragonal	$a = b \neq c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Um eixo de rotação de ordem 4	Primitivo	P
			Corpo Centrado	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	P
			Corpo Centrado	I
			Face Centrada	F

O empacotamento regular dos “motivos estruturais” no retículo cristalino frequentemente leva a coexistência de eixos de simetria próprios ou impróprios, com ou sem componentes translacionais, resultando em 230 grupos espaciais (WONDRATSCHEK;

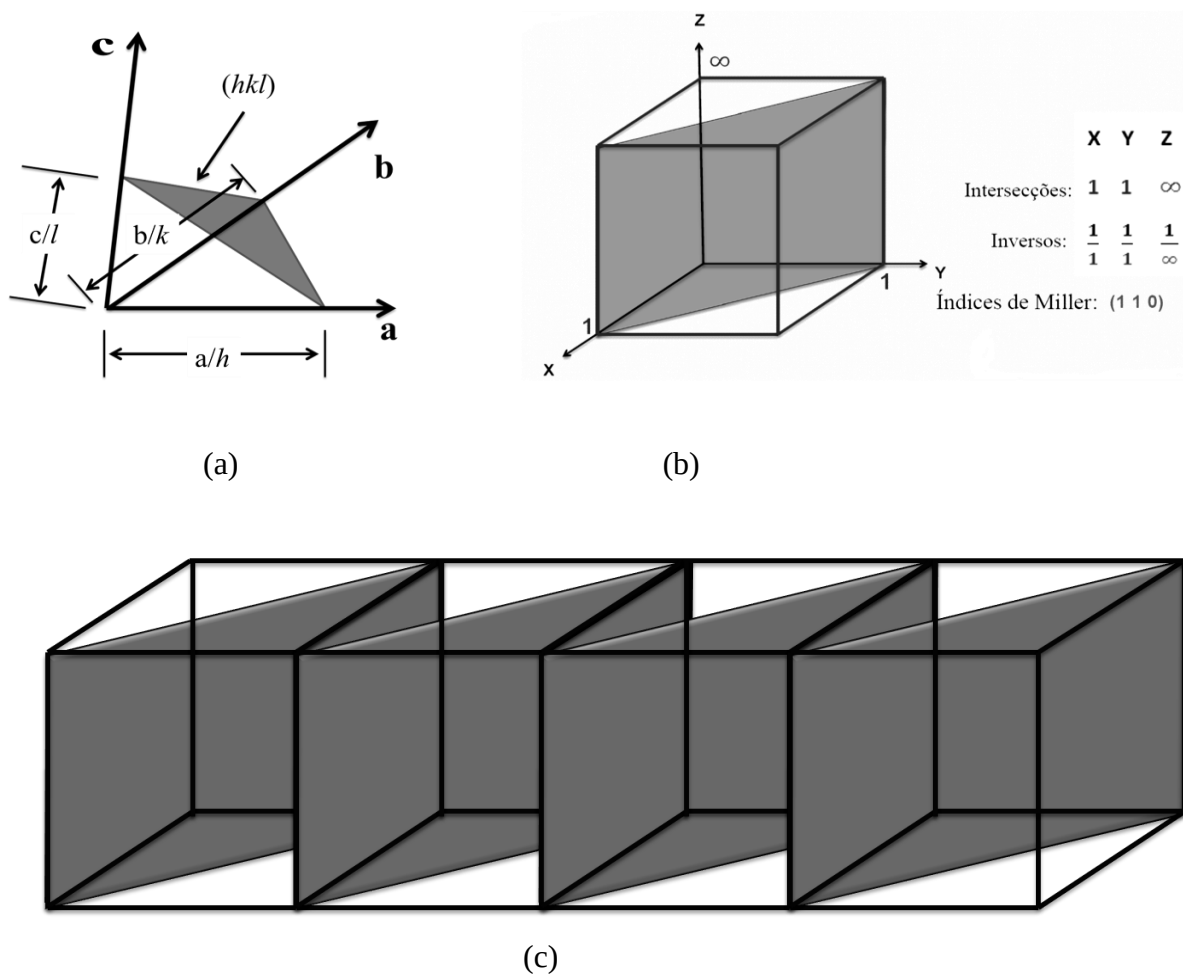
MÜLLER , 2011). Como consequência da presença de elementos de simetria, vários “motivos estruturais” equivalentes por simetria coexistirão dentro da cela unitária. Desta forma, a menor parte da cela unitária, que gerará a cela toda por aplicação das operações de simetria, é chamada unidade assimétrica (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Tabela 2- Os 230 grupos espaciais tridimensionais agrupados nos sistemas cristalinos.

Sistema Cristalino	Grupo Espacial
Triclínico	$P1, P\bar{1}$
Monoclínico	$P2, P2_1, C2, Pm, Pc, Cm, Cc$ $P2/m, P2_1/m, C2/m, P2/c, P2_1/c, C2/c$
Ortorrômbico	$P222, P222_1, P2_12_12, P2_12_12_1, C222_1, C222, F222, I222,$ $I2_12_12_1, Pmm2, Pmc2_1, Pcc2, Pma2_1, Pca2_1, Pnc2_1, Pmn2_1,$ $Pba2, Pna2_1, Pnn2, Cmm2, Cmc2_1, Ccc2, Amm2, Abm2,$ $Ama2, Aba2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2, Pmmm, Pnnn,$ $Pccm, Pban, Pmma, Pnna, Pmna, Pcca, Pbam, Pccn, Pbcm,$ $Pnnm, Pmmn, Pbcn, Pbca, Pnma, Cmcm, Cmca, Cmmm,$ $Cccm, Cmma, Ccca, Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibca, Imma$
Tetragonal	$P4, P4_1, P4_2, P4_3, I4, I4_1, P\bar{4}, I\bar{4}, P4/m, P4_2/m, P4/n, P4_2/n,$ $I4/m, I4_1/a, P422, P4_212, P4_122, P4_12_12, P4_222, P4_212_12,$ $P4_322, P4_32_12, I422, I4_122, P4mm, P4bm, P4_2cm, P4_2nm,$ $P4cc, P4nc, P4_2mc, P4_2bc, I4mm, I4cm, I4_1md, I4_1cd$ $P\bar{4}2m, P\bar{4}2c, P\bar{4}2_1m, P\bar{4}2_1c, P\bar{4}m2, P\bar{4}c2, P\bar{4}b2,$ $P\bar{4}n2, I\bar{4}m2, I\bar{4}c2, I\bar{4}2m, I\bar{4}2d, P4/mmm, P/mcc,$ $P4/nbm, P4/nnc, P4/mbm, P4/mmc, P4/nmm, P4/ncc,$ $P4_2/mmc, P4_2/mcm, P4_2/nbc, P4_2/nnn, P4_2/mbc, P4_2/mnm,$ $P4_2/nmc, P4_2/ncm, I4/mmm, I4/mcm, I4_1/amd, I4_1/acd$
Trigonal/ Romboédrico	$P3, P3_1, P3_2, R3, P\bar{3}, R\bar{3}, P312, P321, P3_112, P3_121, P3_212,$ $P3_221, R32, P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c, P\bar{3}m1,$ $P\bar{3}1m, P\bar{3}c1, P\bar{3}1c, R\bar{3}m, R\bar{3}c$
Hexagonal	$P6, P6_1, P6_2, P6_3, P6_4, P6_5, P\bar{6}, P6/m, P6_3/m$ $P622, P6_122, P6_222, P6_322, P6_422, P6_522$ $P6mmm, P6cc, P6_3cm, P6_3mc$ $P\bar{6}m2, P\bar{6}c2, P\bar{6}2m, P\bar{6}2c$ $P6/mmm, P6/mcc, P6_3/mcm, P6_3/mmc$
Cúbico	$P23, P23, I23, P2_13, I2_13, Pm\bar{3}, Pn\bar{3}, Fm\bar{3}, Im\bar{3}, Pa\bar{3},$ $Ia\bar{3}, P432, P4_232, F432, F4_132, I432, P4_332, P4_132, I4_132$ $P\bar{4}3m, F\bar{4}3m, I\bar{4}3m, P\bar{4}3n, F\bar{4}3c,$ $I\bar{4}3d, Pm\bar{3}m, Pn\bar{3}n, Pm\bar{3}n, Pn\bar{3}m, Fm\bar{3}m, Fm\bar{3}c, Fd\bar{3}m,$ $Fd\bar{3}c, Im\bar{3}m, Ia\bar{3}d$

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). Assim, um plano com índice de Miller (hkl) intercepta os eixos cristalográficos nos pontos a/h , b/k , c/l , como mostra a Figura 6 (CULLITY; STOCK, 2001).

Figura 6- (a) Descrição dos índices de Miller; (b) Índices de Miller do plano reticular; (c) Família de planos $(1\ 1\ 0)$.



Quando $h = 0$, os planos cortam o eixo a no infinito, e então os planos $(0kl)$ são paralelos ao eixo a e os planos $(h0l)$ e $(hk0)$ são paralelos aos eixos b e c , respectivamente.

Quanto menor for o valor de h no índice (hkl) , maior será a tendência deste plano ser paralelo ao eixo a . O mesmo vale para k no que se refere ao eixo b e para l no que se refere ao eixo c .

3.2 Coleta de Dados

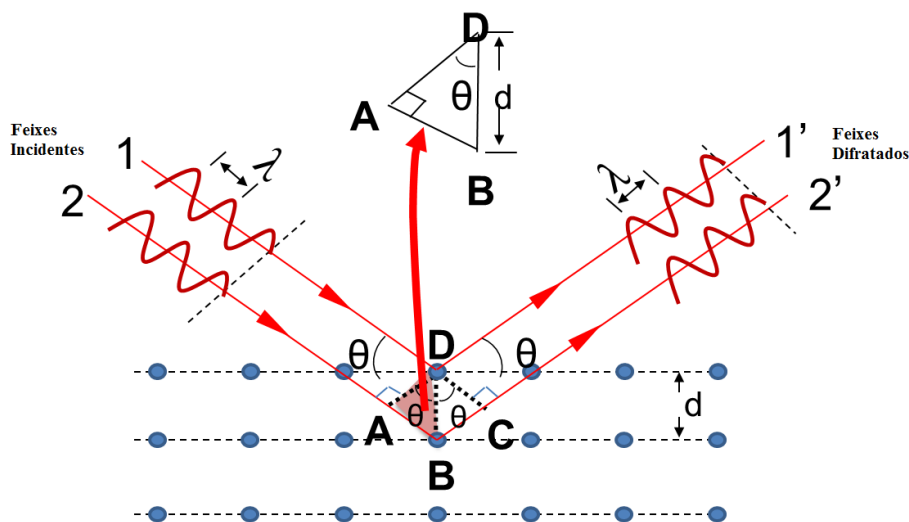
No que se refere a difração de raios X, o padrão resultante da interação radiação-matéria possui uma geometria definida que se relaciona com o arranjo simétrico de moléculas no cristal. Os raios X são emissões eletromagnéticas com comprimento de onda situado entre os raios gama e ultravioleta no espectro eletromagnético. Podem ser produzidos, em um tubo de raios X, quando um feixe de partículas eletricamente carregadas e de alta energia cinética, é rapidamente desacelerado pela colisão com um alvo metálico (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

A interação de raios X com material cristalino provoca a oscilação dos elétrons que o compõe, criando novas fontes espalhadoras. A interferência das ondas espalhadas devido a moléculas diferentes, ou de partes diferentes de uma mesma molécula, irão se reforçar ou interferir em direções apropriadas obedecendo à regularidade cristalina (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). A determinação estrutural via metodologia cristalográfica envolve extrair informações sobre a disposição molecular a partir das intensidades dos feixes de raios X difratados, previamente medidas em um difratômetro, cuja radiação é geralmente monocromatizada por cristal de grafite.

Um método quantitativamente simples para a obtenção da condição de difração foi descrito em 1912, por W. L. Bragg. Ele considerava a difração como o produto das “reflexões” produzidas por camadas de átomos (planos do cristal), os quais formariam verdadeiros “espelhos atômicos” (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). 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 7):

$$AB + BC = 2d_{hkl} \sin \theta \quad (1)$$

Figura 7- Condições geométricas para a lei de Bragg.



Para a maioria dos raios difratados, a diferença de percurso não é um número inteiro de comprimento de onda e a interferência das ondas é destrutiva. Quando a diferença de percurso é um número inteiro de comprimento de onda ($AB + BC = n\lambda$), as ondas refletidas estão em fase e interferem construtivamente umas nas outras. Observa-se então, uma reflexão intensa quando o ângulo de incidência com a superfície obedece a Lei de Bragg:

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta \quad (2)$$

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).

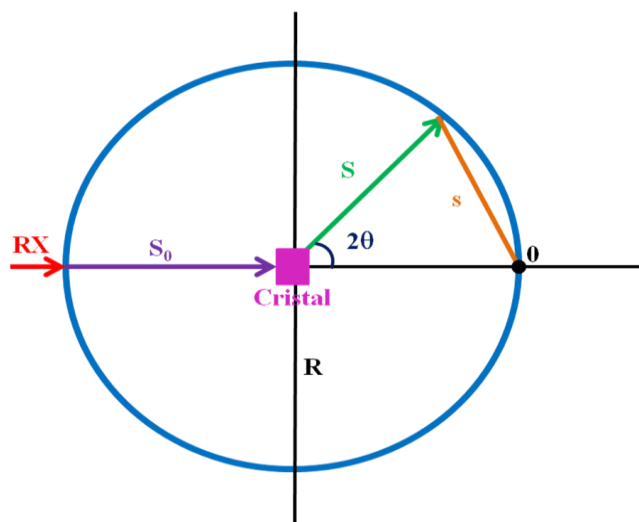
As direções das ondas difratadas dessa maneira contêm informações sobre o retículo básico, que descreve a natureza periódica do cristal.

Rearranjando a equação (2), para $n = 1$, temos que:

$$\sin \theta = \frac{\lambda}{2d_{hkl}} \quad (3)$$

e pode-se construir uma esfera de raio $R = 1/\lambda$, chamada de esfera de Ewald ou de reflexão, de tal forma que o feixe incidente (S_0) no cristal, colocado no centro da esfera, e o feixe difratado (S) formam um ângulo 2θ . A condição de difração é alcançada quando uma reflexão (hkl) intercepta a superfície da esfera de Ewald, ilustrada na Figura 8.

Figura 8- Esfera de Ewald.



O conceito de rede recíproca, criado por Paul Peter Ewald, desenvolve a noção de que as famílias de planos em cristais podem ser representadas simplesmente por suas normais, que são então especificados como vetores da rede recíproca e que podem então ser usados para definir um padrão de pontos do espaço recíproco. Cada ponto no espaço recíproco representa uma família de planos no espaço direto ou real (HAMMOND, 2009).

O ponto onde o feixe espalhado tem ângulo $2\theta = 0^\circ$ define a origem do Retículo Recíproco. A diferença $S - S_0 = s$ resulta no chamado vetor recíproco, cujo módulo é $|s| = 1/d_{hkl}$. O módulo de s também pode ser definido em relação aos três vetores que definem a cela recíproca a^* , b^* , c^* :

$$|s| = |ha^* + kb^* + lc^*| \quad (4)$$

$$\text{sendo } a^* = \frac{b \times c}{V} \quad b^* = \frac{a \times c}{V} \quad ; \quad c^* = \frac{b \times a}{V} \quad ;$$

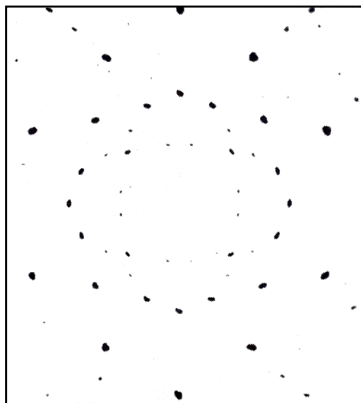
onde a , b , c são os parâmetros da cela unitária e V o volume da cela.

O volume da cela recíproca é definido como $V^* = \frac{1}{V}$.

No padrão de difração (Figura 9), reflexões relacionadas por simetria terão a mesma intensidade e somente uma porção dos dados totais é única em termos de intensidade e são usadas para a determinação da estrutura. A porção de dados que são únicos é usualmente discutida em termos da porção da esfera de reflexão que o representa.

Se considerarmos a esfera de reflexão como sendo uma esfera rígida, cujo volume representa todas as intensidades hkl (I_{hkl}), pode-se supor, pela Lei de Friedel ($I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$), que não será necessário investigar mais do que um hemisfério da esfera de reflexão. Se a simetria do grupo espacial for maior do que a do sistema triclinico, elementos adicionais de simetria podem ser obtidos na figura de difração, por exemplo, para um cristal monoclinico, cuja simetria de Laue é $2/m$, somente um quadrante da esfera de reflexão corresponde aos dados únicos (reflexões independentes).

Figura 9- Exemplo de um padrão de difração (cloreto de sódio).



3. 3 Fator de Espalhamento Atômico

Quando um feixe de raios X incide sobre um átomo, cada elétron do mesmo espalha parte da radiação coerentemente e o núcleo atômico, por possuir uma massa bem superior a do elétron, não participa do fenômeno de espalhamento, já que sua amplitude de oscilação não é apreciável sobre a influência de um feixe de raios X (CULLITY; STOCK, 2001).

Contudo, um átomo de número atômico Z espalha uma onda cuja amplitude é Z vezes a amplitude da onda espalhada por um único elétron, 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 (CULLITY; STOCK, 2001).

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

$$f = \frac{\text{amplitude da onda espalhada por um átomo}}{\text{amplitude da onda espalhada por um elétron isolado}} \quad (5)$$

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 (STOUT; JENSEN, 1968).

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:

$$B = 8 \pi^2 \bar{\mu}^2 \quad (6)$$

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:

$$f = f_o \exp\left(\frac{-B \sin^2\theta}{\lambda^2}\right) \quad (7)$$

sendo f_o igual ao fator de espalhamento do átomo estacionário e isolado.

Geralmente o deslocamento térmico de cada átomo é representado por um elipsóide, centrado na posição média do átomo, e caracterizado por seis parâmetros (U_{11} , U_{22} , U_{33} , U_{12} , U_{13} , U_{23}). Desta maneira, a equação (7) pode ser reescrita como (DRENTH, 1994):

$$f = f_o \exp\left[-2\pi^2 \left(U_{11}h^2a^{*2} + U_{22}k^2b^{*2} + U_{33}l^2c^{*2} + \right. \right. \\ \left. \left. + U_{12}hka^*b^* + 2U_{13}hla^*c^* + 2U_{23}klb^*c^* \right) \right] \quad (8)$$

sendo a^* , b^* e c^* os eixos da cela recíproca. Os parâmetros U_{11} , U_{22} , U_{33} possuem valor de $\bar{U}^2$ ao longo de a^* , b^* e c^* , respectivamente.

3.4 Fator de Estrutura

O arranjo tridimensional ordenado dos átomos em um cristal limita a radiação espalhada em direções definidas. Estas direções dos feixes difratados são fixadas pela Lei de Bragg, a qual é satisfeita em função das posições atômicas.

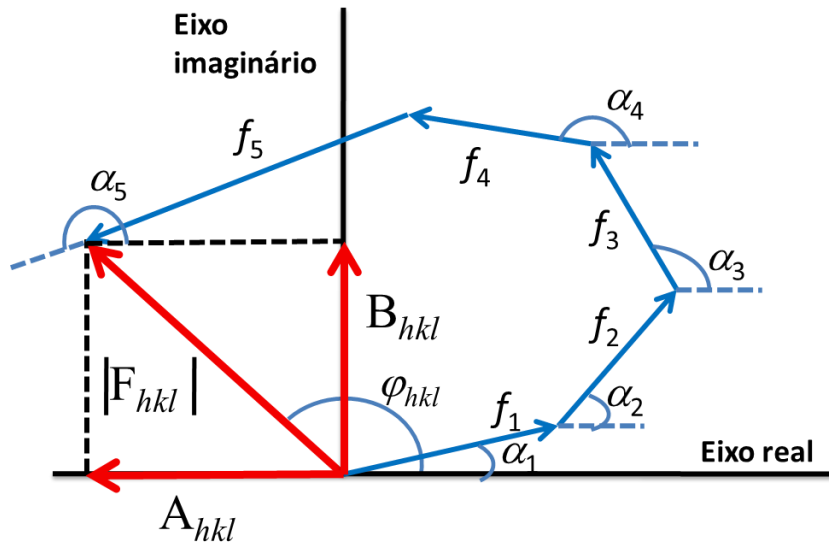
O Fator de Estrutura, F_{hkl} , é a resultante das ondas espalhadas na direção da reflexão (hkl), pelos átomos da cela unitária. A onda difratada pelo plano (hkl) resulta da combinação das ondas difratadas pelos átomos, cujas amplitudes são fatores de espalhamento atômico, f_j , e cujas fases φ_j são medidas com relação a uma determinada origem (CULLITY; STOCK, 2001). As ondas individuais difratadas pelos j átomos são vetores da forma $f_j e^{i\varphi_j}$, de modo que a onda resultante difratada pela cela unitária é:

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

sendo $x = X/a$, $y = Y/b$ e $z = Z/c$, as coordenadas fracionárias dos átomos.

A Figura 10 ilustra o Fator de Estrutura como a resultante de vetores do tipo f_j em um diagrama de Argand, para uma estrutura com 5 átomos (WOOLFSON, 1997).

Figura 10- Representação do Diagrama de Argand contendo a contribuição de cinco átomos para o Fator de Estrutura.



Para $(hkl) = (000)$, o fator de estrutura $F(000)$ será normalizado ao número de elétrons na cela unitária. O fator de estrutura é, em geral, uma grandeza complexa, que pode ser escrita como:

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| e^{i\varphi_{hkl}} \quad (10)$$

ou
$$F_{hkl} = A_{hkl} + iB_{hkl} \quad (11)$$

sendo

$$A_{hkl} = \sum_j f_j \cos 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (12)$$

$$B_{hkl} = \sum_j f_j \sin 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (13)$$

A fase associada ao fator de estrutura é igual a:

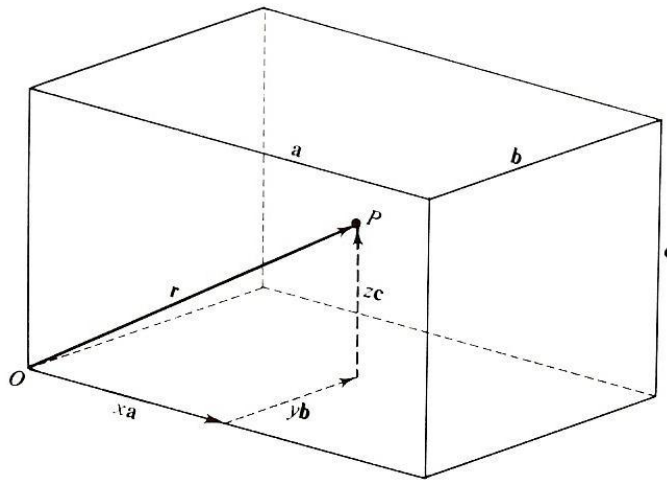
$$\varphi_{hkl} = \arctan \frac{B_{hkl}}{A_{hkl}} \quad (14)$$

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). Logo $F_{hkl} = A_{hkl}$:

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^N f_j \cos(2\pi \mathbf{s} \cdot \mathbf{r}_j) \quad (15)$$

sendo $\mathbf{r}_j = x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c}$ o vetor posição dos átomos na cela unitária representados em coordenadas fracionárias (x,y,z), como ilustrado para o ponto P na Figura 11.

Figura 11- Relação do vetor $\mathbf{r}$ com as coordenadas fracionárias de P(x,y,z).



A amplitude do Fator de Estrutura, $|F_{hkl}|$, expressa a razão entre a amplitude da onda resultante espalhada (por toda cela unitária) e a amplitude da onda espalhada por um único elétron (CULLITY; STOCK, 2001). A intensidade do feixe difratado, que obedece a Lei de Bragg, é proporcional a $|F_{hkl}|^2$ (o quadrado da amplitude do feixe resultante):

$$I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2 \quad (16)$$

Para transformar esta proporcionalidade em igualdade é necessário corrigir a intensidade por alguns fatores. Esta etapa é chamada de **Redução de Dados**.

3.5 Redução de Dados

Nesta etapa, as intensidades dos feixes difratados devem ser transformadas em módulos dos Fatores de Estrutura, através da correção por diversos fatores, como por exemplo, os fatores de Lorentz, polarização e absorção. Os fatores que afetam as intensidades são decorrentes da geometria do equipamento, da colimação da radiação incidente, do tamanho, forma e elementos constituintes do cristal (WONDRATSCHEK; MÜLLER, 2011). Desta forma, a intensidade relaciona-se com o módulo do fator de estrutura conforme a equação:

$$|F_{hkl}| = \left(\frac{kI_{(hkl)}}{ALp} \right)^{1/2} \quad (17)$$

sendo k o fator de escala; L o fator de Lorentz; p o fator de correção por polarização e A o fator de correção por absorção.

O fator de escala (k) depende das condições do experimento, como volume do cristal, volume da cela unitária, comprimento de onda da radiação, etc. Este fator converte os módulos dos fatores de estrutura em valores relativos para grandezas absolutas.

O fator de Lorentz (L) depende da técnica de coleta de dados e do equipamento utilizado. É um fator trigonométrico que influi sobre a intensidade do feixe difratado e corrige o efeito causado pelo fato dos pontos do espaço recíproco atravessarem a esfera de reflexão (esfera de Ewald) com velocidades diferentes (STOUT; JENSEN, 1968).

O fator de polarização depende do estado de polarização do raio X incidente e do ângulo de Bragg (θ). No experimento de difração de raios X, temos que os raios incidentes não são polarizados, enquanto os raios difratados pelo cristal são parcialmente polarizados. Correções devidas à polarização parcial do vetor de campo elétrico da radiação difratada devem ser realizadas, principalmente quando cristais monocromadores são usados para seleção de determinado comprimento de onda dos raios X. O cristal monocromador induz uma polarização parcial que afeta o espalhamento subsequente pelo cristal em estudo, comprometendo a magnitude da radiação difratada.

O fator de correção por absorção (A) está relacionado com a absorção dos feixes incidente e difratado pela amostra. Quando os raios X atravessam a matéria, sua intensidade é atenuada por absorção causando uma conversão da energia eletromagnética em térmica. Para uma dada substância e um determinado comprimento de onda da radiação, a absorção

aumenta exponencialmente com a espessura do material, sendo possível definir um coeficiente de absorção linear (μ) tal que (CULLITY; STOCK, 2001):

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (18)$$

sendo I a intensidade dos feixes de raios X difratados; I_0 a intensidade dos feixes de raios X incidentes e x a espessura da substância atravessada.

Assim, levando em consideração os fatores descritos acima, é possível contornar os fatores físicos e do equipamento, e transformar a proporcionalidade descrita na equação (16) numa igualdade.

3.6 Densidade Eletrônica e o Problema da Fase

A densidade eletrônica ρ_{xyz} 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 $\rho_{xyz} dV$ (forma exponencial $\rho_{xyz} e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV$). A onda resultante difratada pela cela unitária (F_{hkl}) é a soma em todos os elementos de volume da cela unitária, ou seja, a integral sobre o seu volume:

$$F_{hkl} = \int_V \rho_{xyz} e^{2\pi i(hx+ky+lz)} dV \quad (19)$$

sendo V o volume da cela unitária;

x, y, z as coordenadas fracionárias de um ponto da cela unitária.

O teorema da Convolução é utilizado na cristalografia para descrever como uma função se repete infinitamente ao longo de uma dada direção. Um exemplo simples de convolução é usado na descrição de um cristal. A convolução de dois pontos da rede com uma cela unitária dá duas células unitárias, uma na posição de cada ponto da rede. Um cristal completo, por conseguinte, pode ser descrito como a convolução de uma única cela unitária com todo o retículo cristalino. O teorema de convolução em matemática estabelece que: "a transformada de Fourier (F.T.) de um produto de duas funções é dada pela convolução de suas respectivas transformadas de Fourier." Isto é, se $c(x)$, $f(x)$ e $g(x)$ são transformadas de Fourier de $C(S)$, $F(S)$ e $G(S)$, respectivamente, o teorema pode ser expresso matematicamente como:

Se $C(S) = F(S) \cdot G(S)$ então $c(x) = f(x) * g(x)$, onde $*$ é o operador convolução.

Isso leva à descrição do padrão de difração de raios X de um cristal como o produto do espalhamento de raios X por uma única cela e pelo retículo recíproco, como mostra as seguintes relações:

Cela unitária	*	Rede cristalina	=	Cristal
				
Padrão de espalhamento da cela unitária	×	Padrão de espalhamento da Rede recíproca	=	Padrão de difração de Raios X do cristal

Isso nos permite trabalhar apenas com uma única cela unitária em vez de milhões de células que constituem o cristal como um todo (BLAKE *et al.*, 2009).

Dessa forma, segundo este teorema a densidade eletrônica é a transformada de Fourier do Fator de Estrutura:

$$\rho_{xyz} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{\infty} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{l=-\infty}^{\infty} |F_{hkl}| e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} e^{i\phi_{hkl}} \quad (20)$$

A partir da equação (20), pode-se construir um mapa de densidade eletrônica, e consequentemente 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. O problema da fase ocorre porque não é possível medir a fase da onda de raio X de uma reflexão de Bragg com respeito à fase da onda incidente. Não existem sensores de raios X sensíveis à fase, somente à intensidade (número de fótons). 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.**

Os métodos de resolução de problema da fase incluem: Método de Patterson, métodos diretos, o uso de dispersão anômala, substituição isomorfa e substituição molecular, sendo os dois primeiros os mais importantes na determinação estrutural de pequenas moléculas e os demais na determinação de macromoléculas.

3.7 Métodos Diretos

Métodos Diretos são aqueles que procuram derivar as fases dos fatores de estrutura diretamente a partir de um simples conjunto das intensidades observadas, através de relações matemáticas (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Os métodos diretos atualmente representam a ferramenta mais utilizada para resolver estruturas cristalinas de pequenas moléculas, mas também podem ser utilizados para resolver estruturas que apresentam átomos pesados. A base teórica deste método tem sido melhorada nos últimos anos, com o intuito de obter previamente o maior número de informações sob a forma da molécula, a sua orientação, a presença de pseudo simetria ou de uma superestrutura, a disponibilidade isomórfica de dados ou de dados afetados pelo efeito da dispersão anômala.

Como a densidade eletrônica está relacionada com o fator estrutura por uma transformada de Fourier, restrições na densidade eletrônica impõem restrições matemáticas correspondentes no fator de estrutura. Como a amplitude é conhecida, a maioria das restrições limita os valores das fases dos fatores de estrutura e em casos favoráveis, são suficientes para determinar os valores da fase diretamente (CLEGG, 2009).

O princípio físico básico no qual estes métodos estão apoiados é que a função de distribuição de densidade eletrônica dentro da cela unitária deve ser sempre positiva, então existem relações estatísticas entre conjuntos de fatores de estrutura. A densidade eletrônica é diferente de zero somente nos locais onde existem átomos, sendo os mesmos discretos e considerados esfericamente simétricos, numa primeira aproximação.

Inicialmente os fatores de estrutura F_{hkl} devem ser convertidos em fatores de estrutura normalizados, E_{hkl} . Desta forma, elimina-se o problema do decaimento do fator de espalhamento atômico com o aumento de $\sin\theta/\lambda$ (CLEGG, 2009). O módulo do Fator de Estrutura Normalizado $|E_{hkl}|$, definido de maneira que $\langle |E_{hkl}|^2 \rangle = 1$, é dado pela equação:

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

onde ε é o fator de multiplicidade, que depende da simetria do grupo espacial (CULLITY & STOCK, 2001). Os módulos dos fatores de estrutura normalizados possuem propriedades

estatísticas definidas que são muito úteis na distinção entre grupos espaciais centrossimétricos e não centrossimétricos.

A impossibilidade da densidade eletrônica negativa dá origem a relações de desigualdade entre fatores de estrutura. Sayre (1952), 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.

O fator de estrutura $F_{(hkl)}$ ou $F(\mathbf{h})$ correspondente a $\rho(\mathbf{r})$ é:

$$F(\mathbf{h}) = f \sum_{j=1}^N \exp(2i\pi \mathbf{s} \bullet \mathbf{r}_j) \quad (22)$$

Como $\rho^2(\mathbf{r})$ também possui N átomos iguais na posição $\mathbf{r}_j$, sua transformada de Fourier, ou seja, seu fator de estrutura $G(\mathbf{h})$ será:

$$G(\mathbf{h}) = g \sum_{j=1}^N \exp(2i\pi \mathbf{s} \bullet \mathbf{r}_j) \quad (23)$$

Dividindo as equações (22) e (23), obtém-se:

$$\frac{F(\mathbf{h})}{G(\mathbf{h})} = \frac{f}{g} \rightarrow F(\mathbf{h}) = \frac{f}{g} G(\mathbf{h}) = \theta_h G(\mathbf{h}) \quad (24)$$

Da teoria de Fourier, a operação de elevar ao quadrado qualquer função equivale à operação de auto-convolução, logo $G(\mathbf{h})$ é a convolução de $F(\mathbf{h})$ com $F(\mathbf{h})$. Assim:

$$G(\mathbf{h}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{k}} F(\mathbf{k}) F(\mathbf{h} - \mathbf{k}) \quad (25)$$

Substituindo a equação (25) em (24), tem-se:

$$F(\mathbf{h}) = \frac{\theta_h}{V} \sum_{\mathbf{k}} F(\mathbf{k}) F(\mathbf{h} - \mathbf{k}) \quad (26)$$

Multiplicando os dois lados da equação (26) por $F(-\mathbf{h})$, obtém-se a forma geral da equação de Sayre:

$$|F(\mathbf{h})|^2 = \frac{\theta_h}{V} \sum_{\mathbf{k}} |F(-\mathbf{h}) F(\mathbf{k}) F(\mathbf{h} - \mathbf{k})| \exp[i(\varphi_{-\mathbf{h}} + \varphi_{\mathbf{k}} + \varphi_{\mathbf{h}-\mathbf{k}})] \quad (27)$$

Se $|F(\mathbf{h})|$ for grande, então o lado esquerdo da equação (27) será grande, real e positivo e, espera-se que os maiores termos do somatório do lado direito também sejam reais e positivos. Para isso:

- Para estruturas não-centrossimétricas

$$\varphi(-\mathbf{h}) + \varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h}-\mathbf{k}) \cong 0 \quad (28)$$

- 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:

$$S(-\mathbf{h}) \cdot S(\mathbf{k}) \cdot S(\mathbf{h}-\mathbf{k}) \cong + \quad (29)$$

As relações (28) e (29) não são igualdades. Há necessidade da aplicação de métodos de probabilidade para se estimar sua confiabilidade.

A maioria das fórmulas utilizadas para determinação das fases a partir das intensidades observadas, envolve a combinação do tipo $\varphi(-\mathbf{h}) + \varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h}-\mathbf{k})$. Estas intensidades são valores independentes da escolha da origem, enquanto as fases, em geral, dependem. Desta forma, só é possível obter informações sobre as fases utilizando funções que sejam independentes da origem de coordenadas. Tais funções dependem apenas da estrutura e, por isso são chamadas *Invariantes Estruturais*. Alguns exemplos de invariantes estruturais são:

- $F(0)$ que depende apenas do conteúdo da cela unitária e sua fase é sempre zero;
- $F(\mathbf{h}) \cdot F(-\mathbf{h}) = |F(\mathbf{h})|^2$ que estabelece que as amplitudes dos fatores de estrutura são independentes da origem;
- $F(-\mathbf{h}) \cdot F(\mathbf{k}) \cdot F(\mathbf{h}-\mathbf{k})$ conhecido como triplete, relação Σ_2 ou produto triplo;
- $F(-\mathbf{h}) \cdot F(\mathbf{k}) \cdot F(\mathbf{l}) \cdot F(\mathbf{h}+\mathbf{k}+\mathbf{l})$ conhecido como quarteto.

O cálculo dos conjuntos de fases foi feito utilizando a Técnica da Multisolução. Nesta técnica usam-se valores numéricos para as fases e para cada valor usado, encontra-se um conjunto de fases. Desta forma, ao final do processo, são obtidos vários conjuntos de fases que provém de várias indicações e, portanto são, provavelmente, as fases mais corretas.

Em seguida, essas fases são refinadas através da fórmula da tangente (equação 30) tantas vezes quantas forem as indicações múltiplas de fase.

$$\operatorname{tg} \beta(\mathbf{h}) = \frac{\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) \operatorname{sen}[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})]}{\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) \cos[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})]} \quad (30)$$

onde $K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) = 2N^{-1/2} |E(\mathbf{h})E(\mathbf{k})E(\mathbf{h} - \mathbf{k})|$

$\sum_{\mathbf{k}}$ = envolve os mais altos valores dos fatores de estrutura normalizados (E).

O procedimento de escolha das reflexões iniciais é feito através do método da convergência que as escolhe para posterior uso na determinação do conjunto combinado.

O valor mais provável para a fase, de uma soma vetorial de fatores de estrutura cujo vetor resultante é $\alpha(\mathbf{h})$, é dado pela fórmula da tangente (equação 30), sendo

$$\alpha^2(\mathbf{h}) = \left(\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) \cos[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})] \right)^2 + \left(\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) \operatorname{sen}[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})] \right)^2 \quad (31)$$

O método da convergência calcula os valores de $\alpha(\mathbf{h})$ para todas as reflexões. As reflexões com os menores valores de $\alpha(\mathbf{h})$ são eliminadas, junto com todas as reflexões que estão envolvidas, uma vez que pequenos valores de $\alpha(\mathbf{h})$ significam pequenos valores para os E's e uma probabilidade pequena para estas fases. A cada eliminação de uma relação de fase, $\alpha(\mathbf{h})$ é recalculado sem as reflexões eliminadas. O processo continua até que seja possível fixar a origem.

O sistema examina dentre as últimas reflexões, aquelas que fixarão a origem e o enatiomorfo (para estruturas não centrossimétricas). Aquelas com os maiores valores dos E's que estejam entre as finais serão escolhidas para constituir o conjunto inicial de fases, o qual será estendido através da fórmula da tangente.

De posse de vários conjuntos de fases é necessário realizar alguns testes que podem distinguir os poucos conjuntos de fases corretas possíveis entre os desenvolvidos. Estes testes consistem em avaliar as chamadas *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 (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Uma vez definido um conjunto de fases é possível obter um mapa de densidade eletrônica, através do qual se pode extrair um modelo estrutural inicial parcial ou completo da estrutura. 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. O restante dos átomos da estrutura pode ser encontrado, a partir do fragmento conhecido, através de síntese de Fourier – Diferença.

3.8 Síntese de Fourier – Diferença

A “síntese de Fourier – Diferença” é um método complementar, que permite a localização de átomos que não foram incluídos no modelo estrutural, bem como observar erros decorrentes da identificação incorreta de átomos. Isto é feito pelo cálculo de densidade eletrônica usando como coeficiente da série, a diferença entre os módulos dos fatores de estruturas observados e calculados, $\Delta F = |F_{\text{obs}}| - |F_{\text{calc}}|$ (STOUT; JENSEN, 1968).

A síntese de Fourier que utiliza os fatores de estrutura observados como coeficientes pode ser expressa por:

$$\rho_{\text{obs}} = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{\text{obs}}| e^{-2\pi i (hx+ky+lz)} e^{i\phi_{\text{obs}}} \quad (32)$$

A síntese cujos coeficientes são módulos de fator de estrutura calculados pelos métodos diretos, pode ser expressa por

$$\rho_{\text{calc}} = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{\text{calc}}| e^{-2\pi i (hx+ky+lz)} e^{i\phi_{\text{calc}}} \quad (33)$$

Subtraindo-se as duas séries, dadas pelas equações (32) e (33), obtém-se a seguinte série:

$$\rho_{\text{obs}} - \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{\text{obs}}| e^{-2\pi i (hx+ky+lz)} e^{i\phi_{\text{obs}}} - \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{\text{calc}}| e^{-2\pi i (hx+ky+lz)} e^{i\phi_{\text{calc}}} \quad (34)$$

A equação (34) representa a diferença entre a densidade eletrônica real e a densidade eletrônica proveniente do cálculo do fator de estrutura. Entretanto, esta equação apresenta o problema da fase, pois necessita do módulo do fator de estrutura observado ($|F_{\text{obs}}|$), que é proveniente das intensidades difratadas, cujas informações sobre as fases são perdidas.

Assim, levando-se em consideração a fase, a partir da aproximação: $\varphi_{\text{obs}} \approx \varphi_{\text{calc}}$, pode-se chegar à expressão final da “síntese de Fourier – Diferença”:

$$\Delta\rho = \rho_{\text{obs}} - \rho_{\text{calc}} = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l \left(|F_{\text{obs}}| - |F_{\text{calc}}| \right) e^{-2\pi i (hx+ky+lz)} e^{i\varphi_{\text{calc}}} \quad (35)$$

sendo: F_{obs} = fator de estrutura observado;

F_{calc} = fator de estrutura calculado;

φ_{calc} = fase do fator de estrutura calculado, F_{calc} .

A síntese de Fourier – Diferença mostra claramente os erros das posições atômicas e a falta ou excesso de átomos no modelo proposto. Dessa maneira, este método pode ser usado como uma base para o refinamento.

3.7 Refinamento da Estrutura

A resolução da estrutura por Métodos Diretos considera todos os átomos iguais e sua vibração esférica (isotrópica), contudo deve-se refinar o modelo indicando os fatores de espalhamento atômico e de temperatura anisotrópico para cada átomo e ajustar o fator de escala, os parâmetros posicionais e o fator de temperatura com o intuito de buscar uma melhor descrição do modelo proposto em relação aos dados experimentais (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

O refinamento é um processo iterativo na construção do modelo cristalográfico, guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido (MÜLLER *et al.*, 2006). Um dos programas mais utilizados para o refinamento da estrutura de pequenas moléculas é o SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008).

A principal técnica de refinamento utilizada para pequenas estruturas é o Método dos Mínimos Quadrados, onde a cada ciclo do refinamento os parâmetros refinados mudam, provocando a aproximação dos valores dos Fatores de Estrutura calculados aos experimentais. O refinamento estará encerrado quando os parâmetros não sofrerem mais variações (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). A função a ser minimizada é dada por:

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} \left(|F_{hkl(\text{obs})}| - |F_{hkl(\text{calc})}| \right)^2 \quad (36)$$

sendo w igual ao fator de ponderação (peso) atribuído aos dados observados, $F_{hkl(obs)}$ é o Fator de estrutura observado que é proveniente das intensidades difratadas e $F_{hkl(cal)}$ é o Fator de estrutura calculado usando o melhor conjunto de fases obtido pelos Métodos Diretos.

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

$$R = \frac{\sum \|F_{(obs)} - F_{(calc)}\|}{\sum |F_{(obs)}|} \quad (37)$$

$$R_w = \left\{ \frac{\sum [w(F_{(obs)}^2 - F_{(calc)}^2)^2]}{\sum w(F_{(obs)}^2)^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (38)$$

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

$$GooF = S = \left\{ \frac{\sum [w(F_{(obs)}^2 - F_{(calc)}^2)^2]}{(n - p)} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (39)$$

onde n é o número de reflexões observadas e 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 utilizado quando o valor de S tende a 1,0. Quando o valor de S é diferente de 1,0 a estrutura pode apresentar algum problema, dentre eles a necessidade de refinamento do Coeficiente de Extinção.

O Coeficiente de Extinção expressa a mosaicidade estrutural do cristal (cristal real idealizado como 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 ($|F_{\text{calc}}|$) maiores do que do módulo de fator de estrutura observado ($|F_{\text{obs}}|$) ($|F_{\text{calc}}| > |F_{\text{obs}}|$).

O refinamento é finalizado quando as alterações nos parâmetros atômicos e no sistema de peso não mais variarem. O programa usado adota o sistema de peso dado pela equação:

$$w = \frac{1}{\left[\sigma^2(F_{\text{obs}}^2) + (aP)^2 + bP \right]} \quad (40)$$

sendo a e b parâmetros empíricos;

$$P = \frac{2F_{\text{calc}}^2 + \text{Max}(F_{\text{obs}}^2, 0)}{3} \quad (41)$$

Assim, o número total de parâmetros refinados, neste processo, corresponde às coordenadas cristalográficas xyz, aos parâmetros de deslocamento térmico dos átomos e ao fator de escala.

Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural, são realizadas análises da geometria molecular (distâncias entre átomos, ângulos de ligação e ângulos diedros) e do arranjo tridimensional em decorrência das interações intermoleculares presentes no cristal.

4 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES

As interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino podem ser classificadas em: interações eletrostáticas fortes (entre íons ou entre íon e dipolo permanente), forças de van der Waals e dentre estas as forças de dispersão (forças de London), ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e outras interações envolvendo sistemas π deslocalizados ou anéis aromáticos (STEED; ATWOOD, 2009).

Com exceção das interações eletrostáticas fortes, as ligações de hidrogênio são as interações de maior energia (4-60 kJ mol⁻¹) em cristais moleculares. Além disso, a ligação de hidrogênio é por si só a mais relevante interação intermolecular na natureza, sendo o principal fator na determinação da estrutura da água, enovelamento de proteínas e emparelhamento das bases no DNA (ácido desoxirribonucleico). Por esta razão, os estudos do empacotamento cristalino são essenciais para entender as leis que governam a ligação de hidrogênio intermolecular em um ambiente experimental facilmente reproduzível, que é dado pelo cristal molecular (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

A ligação de hidrogênio ocorre quando um átomo de hidrogênio está ligado a dois (ou mais) átomos. Esta situação pode ser descrita esquematicamente como $D-H\cdots A$, onde D é um átomo doador e A é o átomo aceptor. Em princípio, todos os átomos mais eletronegativo do que o hidrogênio (C, N, O, F, S, Cl, Se, Br, I) podem desempenhar o papel de doador ou aceptor, mas as ligações de hidrogênio mais fortes estão necessariamente associadas com os átomos de nitrogênio, oxigênio, flúor e cloro (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

As ligações de hidrogênio podem ser classificadas de acordo com sua topografia (intramolecular, intermolecular ou bifurcada), de acordo com sua energia (fracas, moderadas ou fortes) ou ainda podem ser classificadas como interações clássicas ou não clássicas, dependendo de quais átomos estão envolvidos na interação. As ligações de hidrogênio do tipo $O-H\cdots O$, $N-H\cdots O$ e $O-H\cdots N$ são chamadas clássicas e os sistemas $C-H\cdots O$, $O-H\cdots \pi$, e $C-H\cdots \pi$ são chamados não clássicos (GIACOVAZZO *et al.*, 2002; STEED; ATWOOD, 2009).

As ligações de hidrogênio fracas podem ser observadas para qualquer par de átomos, doador e aceptor, sempre que os dois grupos não conseguem atingir a aproximação correta, por algum motivo estérico. Um bom exemplo é o da ligação de hidrogênio intramolecular responsável por fechar anéis de cinco, seis, ou sete membros. Esta ligação de fechamento de um anel de cinco membros é tão fraca que o hidrogênio do grupo $D-H$, sempre que possível, realiza uma segunda ligação de hidrogênio bifurcada com outro aceptor (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

As ligações de hidrogênio moderadas-fortes são típicas de álcoois, água, aminas, amidas e ácidos carboxílicos e sua geometria é muito bem definida onde o grupo $O-H\cdots O$ tende a ser linear. A distância $D-H$, para uma ligação de hidrogênio, não é significativamente maior do que a distância $D-H$ observada na ausência de ligação hidrogênio. A distância doador-aceptor é praticamente idêntica à soma dos raios de van der Waals entre doador e aceptor. A riqueza de dados termodinâmicos mostra que a sua entalpia de formação ocorre na faixa de $16-62 \text{ kJ mol}^{-1}$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

As ligações de hidrogênio fortes podem ser pensadas como derivadas a partir das ligações de hidrogênio moderadas, que são reforçadas pela presença de cargas positivas e / ou negativas. O alcance possível de energias para estas ligações é $62-188 \text{ kJ mol}^{-1}$. Assim parece razoável distinguir em dois casos distintos: Ligação de hidrogênio assistida por transferência de carga (CAHB) e Ligação de hidrogênio assistida por ressonância (RAHB) (GIACOVAZZO *et al.*, 2002).

Para a identificação das ligações de hidrogênio é necessário a utilização de critérios como distância Doador / Aceptor (D/A) e o ângulo $D-H\cdots A$. O ângulo $D-H\cdots A$ deve ser o mais

linear possível, variando entre 100° e 180° e a distância $D\cdots A$ deve ser menor que a soma dos raios de van der Waals do átomo doador e do átomo aceptor. Por exemplo, para uma ligação de hidrogênio do tipo $C-H\cdots O$, a distância $C\cdots O$ deve ser menor que $3,25 \text{ \AA}$, pois o raio de van der Waals do átomo de oxigênio é $1,40 \text{ \AA}$ e do átomo de carbono ligado ao hidrogênio é de $1,84 \text{ \AA}$ (STEED; ATWOOD, 2009).

As ligações de hidrogênio não clássicas do tipo $C-H\cdots \pi$ são contatos nos quais o aceptor é um centróide (Cg) gerado pela nuvem eletrônica π do anel aromático envolvido na interação (DESIRAJU; STEINER, 2001). Segundo Brandl e colaboradores (2001) a distância entre o átomo doador e o centróide deve ser de $3,6\text{-}4,5 \text{ \AA}$ e o ângulo $C-H\cdots Cg$ deve ter o valor mínimo de 120° .

As interações $\pi\text{-}\pi$, também conhecidas como $\pi\text{-}\pi$ *stacking*, são contatos hidrofóbicos que ocorrem entre a nuvem eletrônica de dois anéis. A distância $\pi\text{-}\pi$ ou $Cg\cdots Cg$, apresenta um intervalo de 3 a $4 \text{ \AA}$, como observado para a porfirina (HUNTER; SANDERS, 1990). Porém esta faixa pode assumir limites inferiores e superiores, dependendo do sistema estudado (STEED; ATWOOD, 2009).

Assim, após toda a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico pode ser depositado no banco de dados apropriado. Em geral, para pequenas moléculas se utiliza o *Cambridge Structural Database* CSD, mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC).

5 METODOLOGIA

5.1 Preparação das amostras

Os compostos em estudo foram sintetizados pelo grupo de pesquisa do prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, e apresentaram monocristais adequados à técnica de difração de raios X.

Os melhores monocristais, com faces planas e bem definidas, foram selecionados com o auxílio de um microscópio acoplado a um polarizador de luz e, em seguida, colocados na extremidade de fibras de vidro com espessura próxima ao tamanho do cristal. Esta etapa foi realizada para cada um dos compostos em estudo.

5.2 Coleta dos dados de difração do raios X por monocristal

Cada uma das fibras de vidro contendo o monocristal foi posicionada na cabeça goniométrica do difratômetro automático Kappa CCD da Enraf Nonius (usado para a coleta de dados dos compostos **1**, **2**, **3** e **5**) ou do difratômetro Bruker APEX II (usado para a coleta de dados do composto **4**), alocados no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, em colaboração com o Prof. Dr. Javier Ellena, ilustrados nas Figuras 12 e 13.

Figura 12- Foto do Difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD, alocado no Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo.

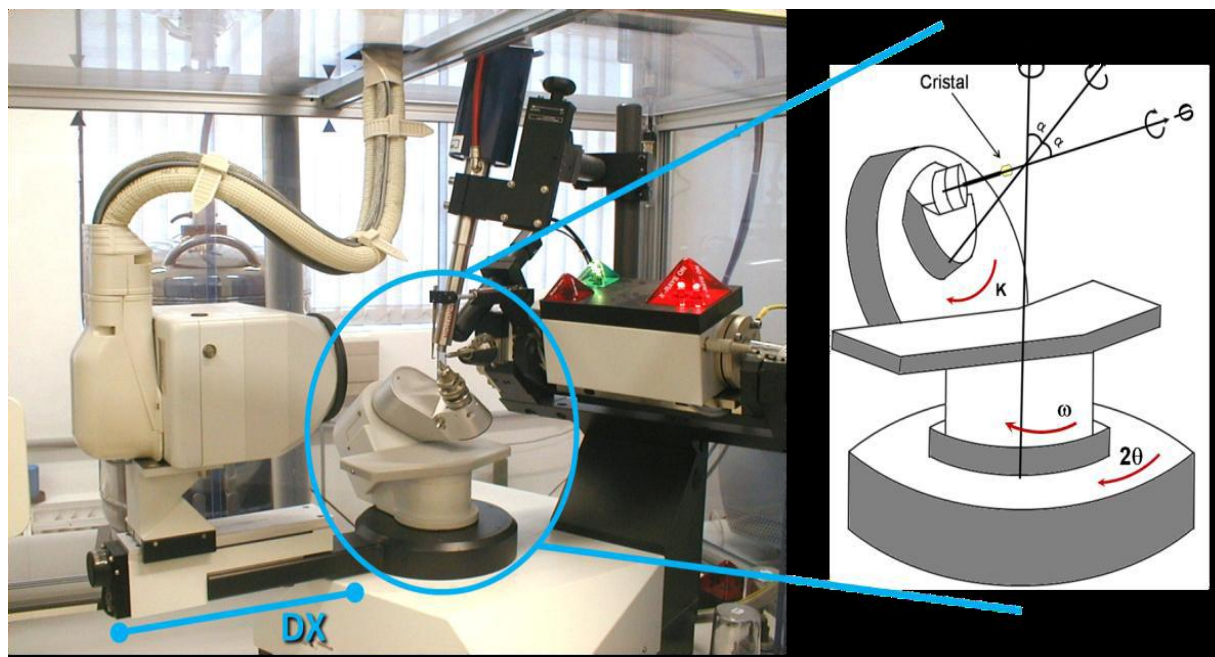
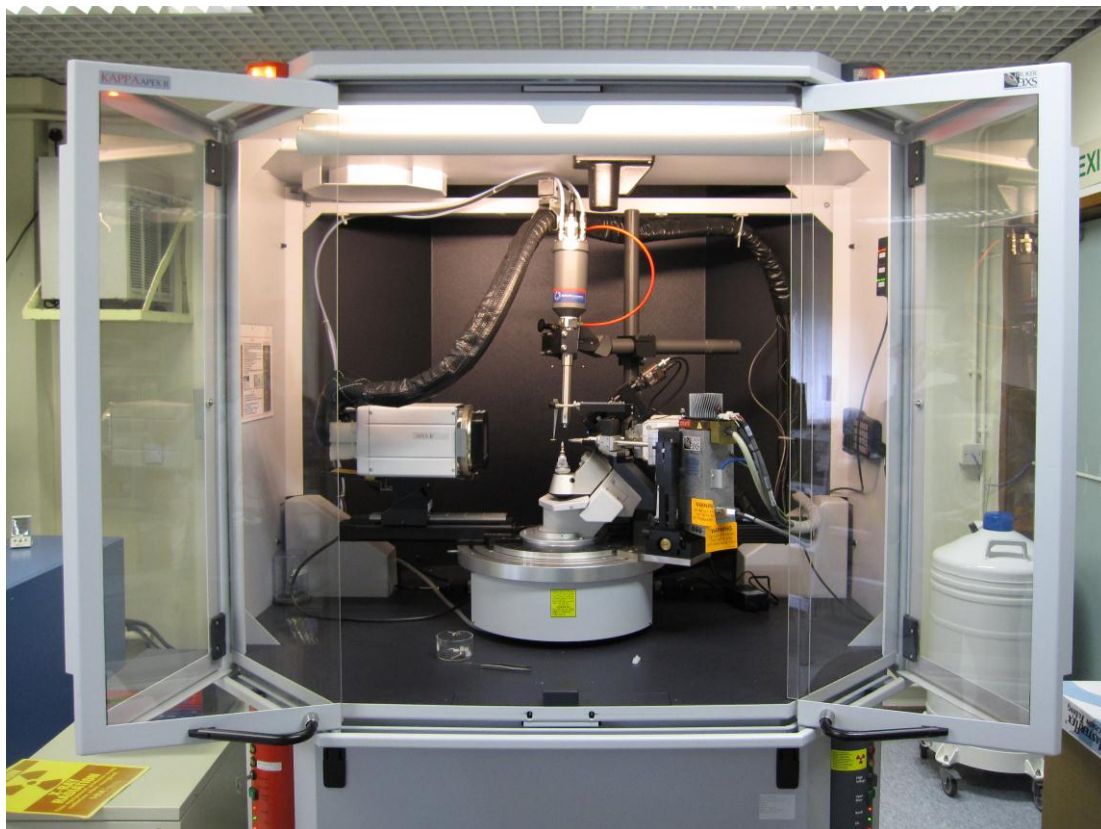


Figura 13- Difratorômetro Bruker APEX II, alocado no Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo.



O difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD consiste de uma fonte de raios X, um goniostato kappa e um detector de área tipo CCD (*Charge Couple Device*). O goniostato kappa possui um sistema de quatro graus de liberdade: θ (theta), ω (ômega), κ (kappa) e ϕ (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, 2θ (theta), que realiza o movimento do detector. Têm-se, então, três possibilidades de rotação para a amostra e uma para o detector. O ângulo entre os eixos kappa e ômega e entre os eixos kappa e phi é aproximadamente de 50° . O detector também pode movimentar-se através do eixo translacional DX, que determina a distância do mesmo ao cristal. Esta distância corresponde a um determinado limite de resolução.

O Difratorômetro Bruker APEX II é de última geração e apresenta um detector de área CCD e um gerador com duplo comprimento de onda. Este tipo de difratômetro reúne num mesmo aparelho uma micro-fonte de molibdênio ($\text{MoK}\alpha$) e uma de cobre ($\text{CuK}\alpha$), de altas

intensidades, montadas numa plataforma única lado a lado, um goniômetro de 4 círculos e um detector tipo CCD de alto desempenho.

Utilizou-se a radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$), para os compostos **1**, **2**, **3** e **5** e a radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54178\text{\AA}$), para o composto **4**, monocromatizadas com cristal de grafite. O feixe de raios X, ao incidir no cristal, é difratado e têm seus picos de difração coletados, amplificados, digitalizados e enviados pelo detector ao computador, que fornece perfis do padrão de difração do cristal.

Para os compostos **1**, **2**, **3** e **5** os softwares utilizados foram: o COLLECT (Nonius, 2000) para a coleta de dados e o DENZO-SMN (OTWINOWSKI & MINOR, 1997) para o refinamento da cela e redução dos dados. Para o composto **4** o software utilizado foi o APEX II (BRUKER, 2004) para a coleta de dados e o SAINT (BRUKER, 2007) para o refinamento da cela e a redução dos dados.

5.3 Resolução e refinamento da estrutura

As estruturas foram resolvidas utilizando Métodos Diretos com o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008). Após a resolução estrutural, obteve-se o mapa de densidade eletrônica com a posição dos átomos de carbono e oxigênio dos compostos em estudo. Os modelos foram refinados pelo método dos Mínimos Quadrados, usando matriz completa, através do programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Posteriormente os átomos tiveram os nomes normalizados de acordo com as recomendações da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC).

Todos os átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbono ou oxigênio foram posicionados estereoquimicamente de acordo com o modelo fixo (comprimento de ligação do C–H aromático de $0,93\text{\AA}$, do C–H no metil de $0,96\text{\AA}$, do C–H no metileno de $0,97\text{\AA}$ e do O–H de $0,82\text{\AA}$, à temperatura ambiente) e foram refinados isotropicamente com um parâmetro térmico 20% maior do que o parâmetro de deslocamento isotrópico equivalente do átomo ao qual cada um estava ligado. Esta porcentagem foi marcada como 50% para os átomos de hidrogênio dos grupos metil e hidroxila. Os demais átomos foram refinados anisotropicamente.

O refinamento se deu por finalizado quando as alterações nos parâmetros atômicos e no sistema de peso não mais variaram. O programa usado adota o sistema de peso dado pela equação (40). Assim, o número total de parâmetros refinados, neste processo, corresponde às coordenadas cristalográficas xyz, aos parâmetros de deslocamento térmico dos átomos e ao

fator de escala. A validação, ou seja, a confiabilidade química do modelo proposto foi realizada pelo cálculo de distâncias e ângulos interatômicos.

Os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) e MERCURY 2.4 (MACRAE *et al.*, 2006) foram utilizados para análise e elaboração das representações gráficas das estruturas. Os programas utilizados, com exceção do MERCURY, fazem parte do pacote de programas WinGX (FARRUGIA, 1999), que foi usado para preparar os materiais para publicação.

A representação ORTEP-3 demonstra o arranjo espacial dos átomos e suas respectivas direções de vibração térmica, mediante a construção de elipsóides que descrevem a probabilidade dos átomos se encontrarem numa dada região média. A representação MERCURY é uma visualização alternativa do empacotamento cristalino que permite a identificação e representação das interações intermoleculares e contados próximos.

Quando o valor do coeficiente de absorção linear (μ) é superior a 0,5 geralmente é aconselhável realizar correções por absorção. Mas como foi apresentado na seção 3.5, a absorção também é influenciada pelas dimensões do cristal (caminho ótico). De acordo com a União Internacional de Cristalografia (IUCR), se o produto da média das dimensões do cristal vezes o coeficiente μ forem maiores que 1 é necessário realizar a correção por absorção através de métodos analíticos ou numéricos, para valores menores do que 0,1 geralmente não é necessário realizar a correção por absorção.

A resolução e caracterização das estruturas foram efetuadas em um microcomputador i5 2500 MHz com 4GB de memória RAM, no Laboratório de Cristalografia e Química Computacional do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a determinação estrutural de cinco compostos derivados de ftálicas, sendo dois derivados metoxilados e dois hidroxilados, onde a posição do substituinte alterna entre os carbonos C5 e C6 e uma isobenzofuranona análoga ao Ácido Crifonétrico (Figura 3). No decorrer dessa seção serão abordados a análise dos parâmetros intramoleculares como comprimentos e ângulos de ligação, a conformação da molécula e as interações intermoleculares e suas contribuições para o arranjo espacial.

6.1 Caracterização Estrutural por Difração de Raios X dos compostos 1 e 2

Para o composto **1** (6-Metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona) foram coletadas 11.845 reflexões (esfera de reflexão), usando um monocristal incolor de dimensões $0,28 \times 0,17 \times 0,12$ mm, com θ variando de 2,2 a 27,5°. Para o composto **2** (5-Metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona) foram coletadas 14.100 reflexões (esfera de reflexão), usando um monocristal de coloração amarelada e dimensões $0,30 \times 0,18 \times 0,16$ mm, com θ variando de 3,2 a 26,4°.

A análise das reflexões demonstrou que os compostos **1** e **2** cristalizam no sistema monoclinico com simetria de Laue 2/m, que apresenta as reflexões independentes correspondentes a $\frac{1}{4}$ da esfera de reflexão, pois:

$$I_{hkl} = I_{\bar{h} \bar{k} \bar{l}} = I_{h \bar{k} \bar{l}} = I_{h k \bar{l}}$$

$$I_{\bar{h} k l} = I_{h \bar{k} \bar{l}} = I_{h k \bar{l}} = I_{\bar{h} \bar{k} l}$$

$$I_{h k l} = I_{\bar{h} \bar{k} l}$$

Assim, do conjunto de 11.845 reflexões coletadas, para o composto **1**, 1.741 eram independentes ($R_{\text{int.}} = 0,036$) e 1.285 foram consideradas observadas [$I > 2\sigma(I)$, onde $\sigma(I)$ é o desvio padrão estimado de I , baseado em contagem estatística]. No composto **2**, temos que, do conjunto de 14.100 reflexões coletadas, 1.587 eram independentes ($R_{\text{int.}} = 0,049$) e 1.101 foram consideradas observadas [$I > 2\sigma(I)$].

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 $|E|$, evidenciou a presença de um centro de inversão.

Assim, foram observadas as seguintes ausências sistemáticas no conjunto de dados de intensidade:

- $h0l$ – ausente quando $l = 2n + 1$ (espelho no plano **ac**, com translação em **c**)
- $0k0$ – ausente quando $k = 2n + 1$ (eixo helicoidal 2_1 na direção do eixo **b**).

O fato de não ocorrer ausência sistemática sobre as reflexões gerais hkl permite concluir que a cela unitária é primitiva e, conseqüentemente, o grupo espacial é $P2_1/c$. A representação deste grupo espacial está ilustrada na Figura 14 (WONDRATSCHEK ; MÜLLER , 2011).

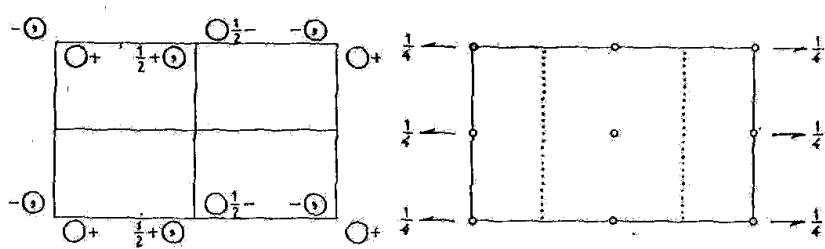
A densidade dos cristais foram calculadas usando a equação (42) e os valores obtidos, 1,411 mg m⁻³ (composto 1) e 1,396 mg m⁻³ (composto 2), são compatíveis com a densidade desta classe de compostos, para quatro moléculas por cela unitária (Z = 4).

$$D_c = \frac{Z.MM}{V.N} \quad (42)$$

sendo Z o número de “unidades estruturais” por cela unitária; MM a massa molar; V o volume da cela unitária; N o número de Avogadro = 6,02214179 x 10²³.

Figura 14- Representação do grupo espacial P2₁/c, com suas operações de simetria e posições equivalentes.

Monoclinic	2/m	P 1 2 ₁ /c 1	No. 14	P 2 ₁ /c C _{2h} ⁵
------------	-----	-------------------------	--------	---



Origin at $\bar{1}$; unique axis b 2ND SETTING

Number of positions, Wyckoff notation, and point symmetry			Co-ordinates of equivalent positions	Conditions limiting possible reflections
4	<i>e</i>	1	$x, y, z; \bar{x}, \bar{y}, \bar{z}; x, \frac{1}{2} + y, \frac{1}{2} - z; x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z.$	General: hkl : No conditions $h0l$: $l=2n$ $0k0$: $k=2n$
2	<i>d</i>	$\bar{1}$	$\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2}; \frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0.$	Special: as above, plus hkl : $k+l=2n$
2	<i>c</i>	$\bar{1}$	$0, 0, \frac{1}{2}; 0, \frac{1}{2}, 0.$	
2	<i>b</i>	$\bar{1}$	$\frac{1}{2}, 0, 0; \frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}.$	
2	<i>a</i>	$\bar{1}$	$0, 0, 0; 0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}.$	

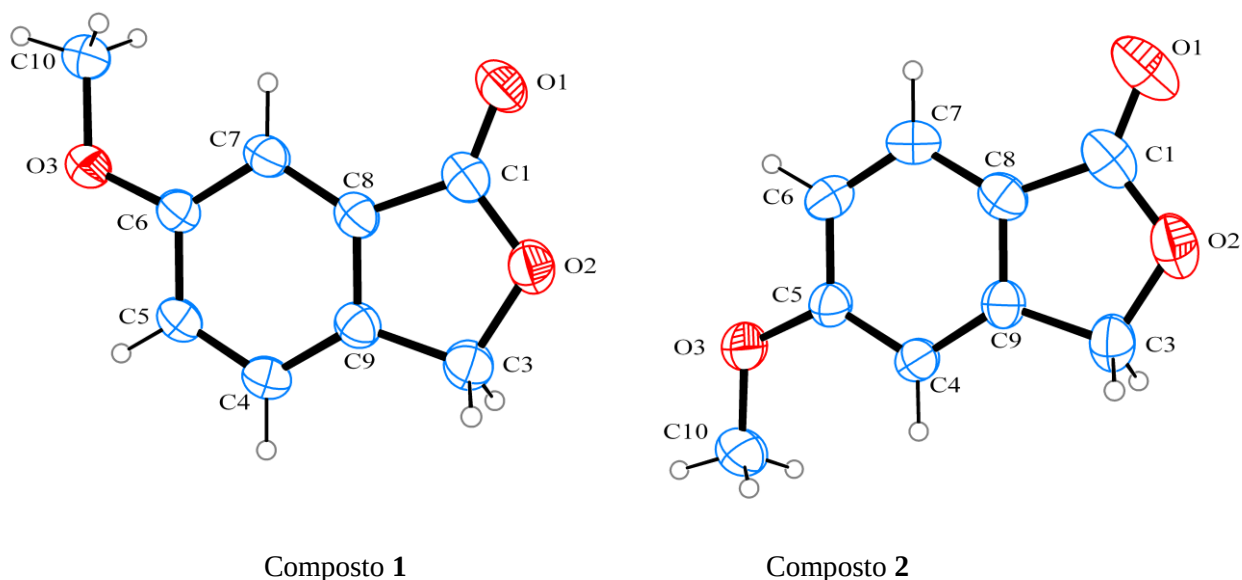
Symmetry of special projections

(001) <i>pgm</i> ; $a'=a, b'=b$	(100) <i>pgg</i> ; $b'=b, c'=c$	(010) <i>p2</i> ; $c'=c/2, a'=a$
---------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

O modelo obtido do mapa de densidade eletrônica possibilitou a identificação da posição de todos os átomos não-hidrogenóides dos compostos em estudo. A confiabilidade dos dados foi avaliada pela razão reflexões observadas/parâmetros refinados, cujo valor de 11,79 (composto **1**) e 10,10 (composto **2**) está de acordo com os valores aceitáveis (≥ 10).

A estrutura cristalina foi resolvida com um índice de discordância (R) entre o modelo proposto e os dados experimentais de 5,04% (composto **1**) e 4,94% (composto **2**). Na Figura 15 estão representadas as unidades assimétricas dos compostos metoxilados.

Figura 15- Representação ORTEP-3 da unidade assimétrica dos compostos **1** e **2** com elipsóides a 30% de probabilidade.



Os dados cristalográficos dos compostos **1** e **2** estão apresentados na Tabela 3. Nesta tabela, observamos que os valores dos parâmetros da cela unitária são próximos para os dois compostos, que cristalizam no mesmo grupo espacial, $P2_1/c$, sendo que o composto **2** exibe um volume de cela ligeiramente maior em relação ao composto **1**. O parâmetro $F(000)$ indica o Fator de Estrutura de todos os átomos da cela unitária, com fase sempre zero (todos os átomos localizados na origem da cela unitária), ou seja, este parâmetro representa fisicamente o número de elétrons presentes na cela unitária.

Tabela 3 - Dados Cristalográficos dos compostos **1** e **2**.

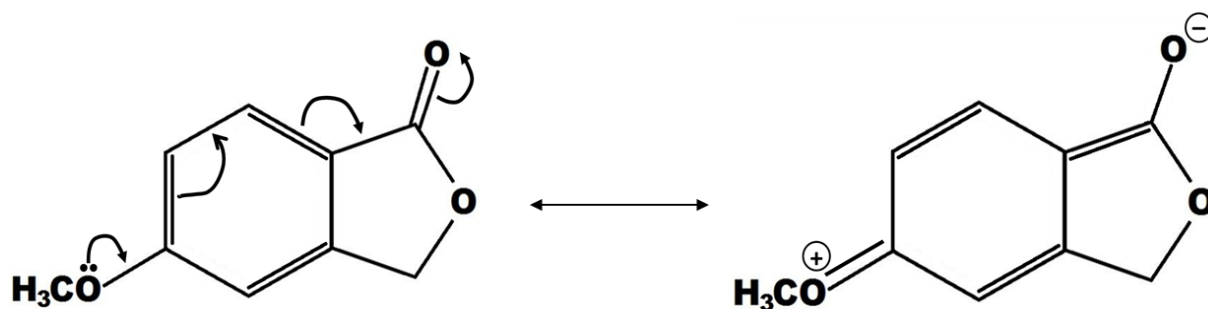
Composto	1	2
Fórmula	C ₉ H ₈ O ₃	C ₉ H ₈ O ₃
Massa Molar (g mol ⁻¹)	164,15	164,15
Temperatura de coleta (K)	293(2)	293(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c (nº 14)	P2 ₁ /c (nº 14)
Parâmetros da cela unitária (Å, °)	<i>a</i> = 9,2922(19) <i>b</i> = 8,4982 (12) <i>c</i> = 9,786 (2) <i>β</i> = 90,471 (15)	<i>a</i> = 8,1819(9) <i>b</i> = 10,4285(18) <i>c</i> = 9,2965(9) <i>β</i> = 99,962(8)
Volume da cela (Å ³)	772,8 (2)	781,26 (18)
Z	4	4
Densidade Calculada (mg m ⁻³)	1,411	1,396
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,107	0,105
F(000)	344	344
Intervalo de <i>hkl</i>	<i>h</i> = -12 ⇒ 12 <i>k</i> = -10 ⇒ 11 <i>l</i> = -12 ⇒ 12	<i>h</i> = 0 ⇒ 10 <i>k</i> = 0 ⇒ 13 <i>l</i> = -11 ⇒ 11
Reflexões coletadas	11.845	14.100
Reflexões únicas; R _{int}	1.741; 0,036	1.587; 0,049
Reflexões observadas [I>2σ(I)]	1.285	1.101
Parâmetros Refinados	109	109
S	1,12	1,06
R[I>2σ(I)]; wR	R = 0,0504; wR = 0,1387	R = 0,0494; wR = 0,1280
R (todos os dados); wR	R = 0,0694; wR = 0,1659	R = 0,0726; wR = 0,1469
Δρ _{máx} ; Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,20 ; -0,18	0,16 ; - 0,13

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

O composto **2** apresenta cristais amarelos e o composto **1** possui cristais incolores. A diferença de coloração pode ser explicada pelo modo como percebemos a luz. A região visível do espectro eletromagnético é adjacente à região do ultravioleta, estendendo-se de 400 a 800 nm.

O composto **2** possui um sistema de conjugação estendido, como ilustra a Figura 16, de tal forma que suas absorções no ultravioleta se estendem para a região do visível.

Figura 16- Extensão da conjugação para o composto 2.



A luz “branca” do sol ou de uma lâmpada consiste em todos os comprimentos de onda na região do visível. Quando a luz branca atinge a molécula do composto 2, os comprimentos de onda a partir de 440 até 485 nm são absorvidos, enquanto todos os outros comprimentos de onda são transmitidos, e assim podem alcançar nossos olhos. Neste intervalo a cor azul é absorvida e a sua cor complementar (amarela) é observada. Portanto, a cor amarela do composto 2 é o resultado da subtração dos comprimentos de onda correspondentes a luz absorvida dos comprimentos de onda da luz branca.

O aumento da extensão da conjugação desloca o máximo de absorção para maiores comprimentos de onda das absorções no ultravioleta, pois diminui a diferença de energia entre os orbitais HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular vazio de menor energia).

As Tabelas 4 e 5 apresentam as distâncias interatômicas e os ângulos de ligação, com seus respectivos desvios padrão, para todos os átomos não hidrogenóides, dos compostos 1 e 2.

Tabela 4- Distâncias interatômicas (Å), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos **1** e **2**.

Ligação	Composto 1	Composto 2
O2–C1	1,366(2)	1,370(3)
O2–C3	1,454(2)	1,449(2)
O1–C1	1,199(2)	1,209(2)
C1–C8	1,473(2)	1,454(2)
C9–C8	1,380(2)	1,376(2)
C7–C8	1,393(2)	1,388(2)
C6–C7	1,385(2)	1,364(2)
C5–C6	1,402(2)	1,402(2)
C4–C5	1,377(2)	1,388(2)
C9–C4	1,390(2)	1,378(2)
C3–C9	1,491(2)	1,491(2)
O3–C10	1,427(2)	1,425(2)
O3–C6	1,364(2)	-----
O3–C5	-----	1,360(2)

Os parâmetros geométricos dos compostos **1** e **2** estão dentro dos valores esperados para esta classe de compostos (ALLEN *et al.*, 1987) e concordam com os observados para estruturas similares descritas na literatura (SUN *et al.*, 2009, MENDENHALL *et al.*, 2003, MAJEED *et al.*, 1998).

As diferenças observadas nos comprimentos de ligação C6–C7 e C4–C5 estão relacionadas à posição do substituinte metoxila e nas ligações O1–C1 e C1–C8 as diferenças são associadas às interações intermoleculares e ao efeito da conjugação estendida.

Cabe ressaltar a diferença dos comprimentos de ligação que envolve os átomos de carbono C3 (Csp³) e C1(Csp²). Enquanto os comprimentos das ligações O2–C3 [1,454 (2) Å (composto **1**) e 1,449(2) Å (composto **2**)] possuem valores próximos ao de uma ligação C–O simples, os comprimentos O2–C1 [1,366(2) Å e 1,370(3) Å, respectivamente para os compostos **1** e **2**] tem caráter de dupla ligação. A ligação C3–C9 é significativamente maior do que C1–C8, para os compostos **1** e **2**, conforme observado para a ftalida (MAJEED *et al.*, 1998). Os valores dos comprimentos de ligação esperados para esta classe de compostos são de 1,464 (1) Å para Csp³–O e de 1,350 (1) Å para Csp²–O (ALLEN *et al.*, 1987).

Tabela 5- Ângulos interatômicos (°), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos **1** e **2**.

	Composto 1	Composto 2
O1-C1-O2	121,50(16)	120,56(18)
O2-C1-C8	107,98(14)	108,49(15)
O1-C1-C8	130,52(17)	131,0(2)
C7-C8-C1	128,69(14)	130,82(16)
C9-C8-C1	108,34(15)	108,43(16)
C9-C8-C7	122,97(15)	120,75(15)
C6-C7-C8	116,94(14)	118,08(15)
C7-C6-C5	120,43(15)	121,14(15)
C4-C5-C6	121,64(15)	120,87(15)
C5-C4-C9	118,38(15)	117,03(14)
C4-C9-C3	131,77(14)	129,31(14)
C8-C9-C4	119,63(15)	122,13(14)
C8-C9-C3	108,60(14)	108,56(14)
O2-C3-C9	104,50(12)	104,45(14)
C1-O2-C3	110,59(12)	110,05(13)
O3-C6-C7	124,20(14)	-----
C6-O3-C10	117,14(13)	-----
O3-C6-C5	115,37(14)	-----
O3-C5-C6	-----	114,75(14)
C5-O3-C10	-----	117,55(14)
O3-C5-C4	-----	124,38(14)

Nos compostos **1** e **2**, a molécula é essencialmente planar com raiz quadrada do desvio quadrático médio de 0,016(2) Å e 0,010(2) Å respectivamente, do melhor plano traçado por todos os átomos, exceto os hidrogênios. O composto sem substituinte (ftalida) apresenta um desvio quadrático médio de 0,014 Å (MAJEED *et al.*, 1998).

Para o composto **1** o desvio máximo do plano traçado por todos os átomos, exceto os hidrogênios, é de 0,041(1) Å referente ao átomo de oxigênio O3 do grupo metóxi; para o composto **2** o desvio máximo foi de 0,020(2) Å referente ao átomo de carbono C10 do substituinte metoxila.

Analisando o empacotamento cristalino dos compostos **1** e **2**, foi possível constatar a existência de ligações de hidrogênio não clássicas e interações do tipo π - π *stacking*.

Para o composto **1** o empacotamento cristalino é estabilizado pela ligação de hidrogênio não clássica C10-H10...O1, entre duas moléculas relacionadas por um centro de inversão,

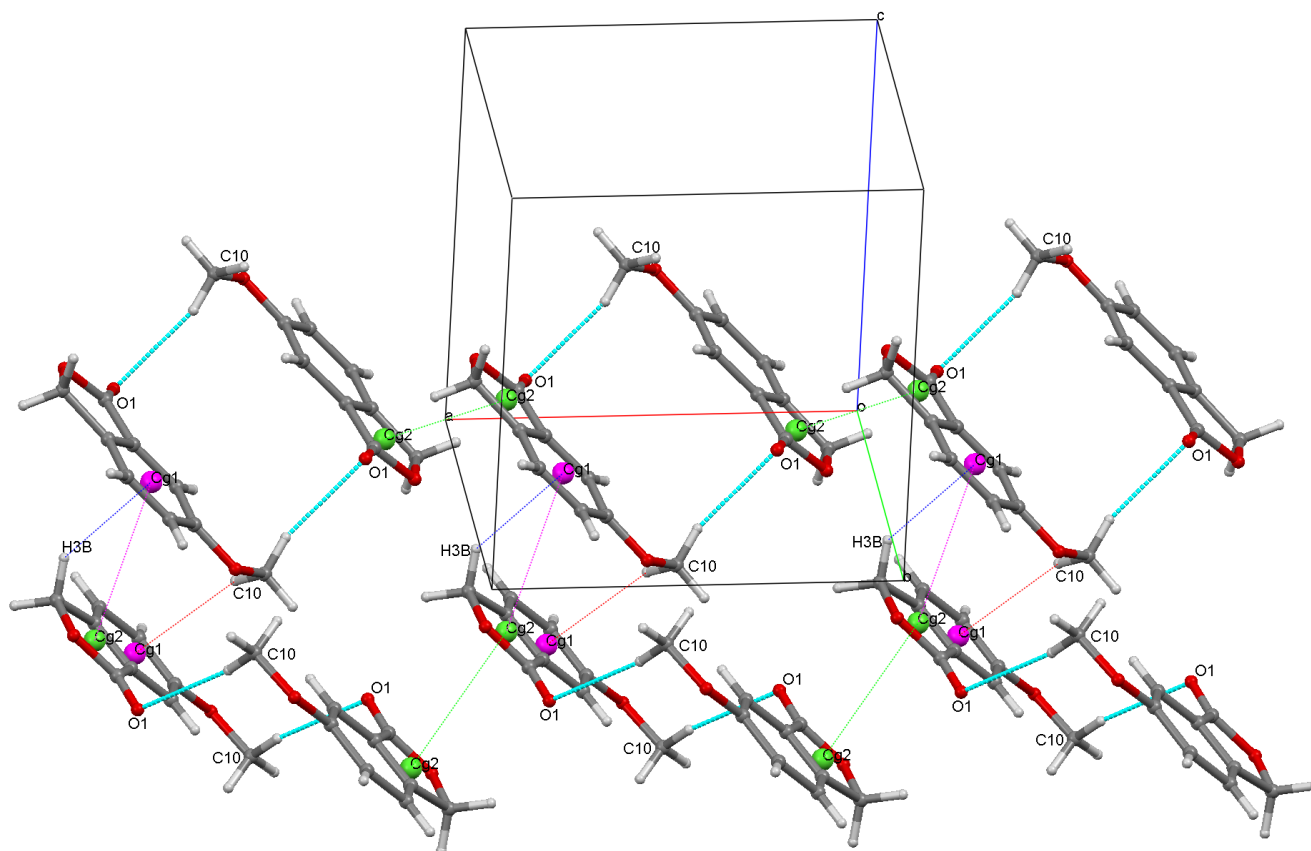
que leva à formação de dímeros mantidos por interações intermoleculares do tipo C–H... π (Figura 17 e Tabela 6). Uma estabilidade adicional surge a partir de duas interações do tipo π - π , sendo uma entre a nuvem eletrônica do anel benzênico (Cg1) e a nuvem do anel lactônico (Cg2) relacionado pela operação de simetria ($x, -y+3/2, z+1/2$) com distância de 3,98 Å e, a outra entre as nuvens eletrônicas dos anéis lactônicos de moléculas vizinhas, ou seja, Cg2-Cg2 ($-x, -y+2, -z$) com distância de 4,01 Å (Figura 17).

Tabela 6- Interações Intermoleculares do tipo D–H...A presentes no cristal do composto **1**.

Interação D–H...A	Distância (D–H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
C10–H10B...O1 ⁱ	0,96	2,55	3,490(2)	165
C3–H3B...Cg1 ⁱⁱ	0,97	2,84	3,64	140
C10–H10C...Cg1 ⁱⁱⁱ	0,96	2,91	3,74	146

$$i = -x + 1, -y, -z; \quad ii = x, -y + 3/2, z - 1/2; \quad iii = x, -y + 3/2, z + 1/2;$$

Figura 17- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto **1**.



No empacotamento cristalino do composto **2** estão presentes ligações de hidrogênio não clássicas do tipo C–H $\cdots$ O e C–H $\cdots$ π (Tabela 7). A interação intermolecular C4–H4 $\cdots$ O2 forma uma rede bidimensional ao longo da direção [101] e a interação C3–H3A $\cdots$ O1 liga as camadas ao longo do eixo cristalográfico *c* (Figura 18). Este comportamento é observado no composto correlato com dois substituintes metoxilas, um no carbono C7 e outro no carbono C5, onde o empilhamento das moléculas ocorre paralelo a direção [101] (SUN *et al.*, 2009).

Para o composto **2** também temos a presença de uma ligação de hidrogênio não clássica do tipo C–H $\cdots$ π , ocorrendo entre os átomos C3, H3B e o centro de massa do anel benzênico (Cg1) de uma molécula gerada pelo código de simetria (2-x,-y,1-z), descrita na Tabela 7 e ilustrada na Figura 18.

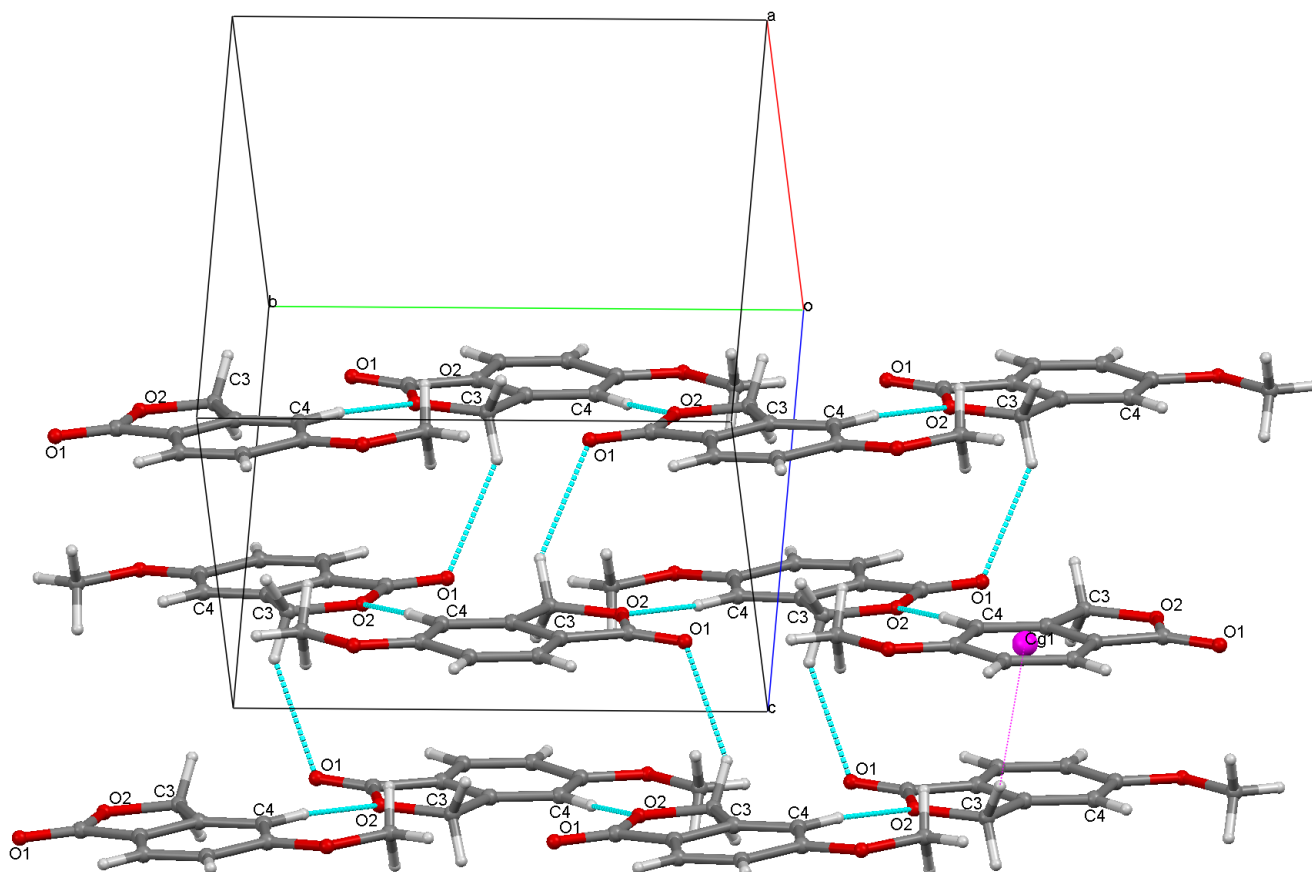
Duas interações do tipo π - π conferem uma estabilidade adicional, sendo uma entre a nuvem eletrônica do anel lactônico (Cg2) e do anel benzênico (Cg1) relacionado pela operação de simetria (2-x,-y,1-z,) com distância de 3,93 Å e, a outra entre as nuvens eletrônicas dos anéis benzênicos de moléculas vizinhas ou seja Cg1-Cg1 (1-x,-y,1-z) com distância de 3,73 Å.

Tabela 7- Interações Intermoleculares do tipo D-H $\cdots$ A presentes no cristal do composto **2**.

Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
C4-H4 $\cdots$ O2 ⁱ	0,93	2,54	3,419(2)	157
C3-H3A $\cdots$ O1 ⁱⁱ	0,97	2,52	3,372(2)	146
C3-H3B $\cdots$ Cg1 ⁱⁱⁱ	0,97	2,82	3,61	139

$$i = -x, y - 1/2, -z + 1/2; \text{ ii} = x, -y + 1/2, z - 1/2; \text{ iii} = 2-x, -y, 1-z$$

Figura 18- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto **2**.



Maiores detalhes estruturais relativos aos compostos **1** e **2** podem ser vistos nos artigos publicados na Acta Crystallographica Section E, publicada pela União Internacional de Cristalografia-IUCr (PEREIRA *et al.*, 2012b; PAIXÃO *et al.*, 2012).

6.2 Caracterização Estrutural por Difração de Raios X dos compostos 3 e 4

Um monocristal de cor branca e dimensões $0,28 \times 0,16 \times 0,11$ mm do composto **3** (6-Hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona), foi montado em um difratômetro APEX II. As 1.111 reflexões foram coletadas com radiação CuK α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$), no intervalo de θ de $6,51$ a $63,14^\circ$, à $100(2)$ K.

Para o composto **4** (5-Hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona) foram coletadas de 5.950 reflexões usando um monocristal de coloração amarelada e dimensões 0,24 x 0,11 x 0,07 mm, com θ variando de 3,08 a 27,47° utilizando-se um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD, com radiação MoK α ($\lambda = 0,71013 \text{ \AA}$), à 293(2) K.

A análise das reflexões demonstrou que os compostos **3** e **4** cristalizam no sistema monoclinico com simetria de Laue 2/m. Assim, do conjunto de 1.111 reflexões coletadas, para o composto **3**, 754 eram independentes ($R_{\text{int.}} = 0,0346$) e 738 foram consideradas observadas [$I > 2\sigma(I)$, onde $\sigma(I)$ é o desvio padrão estimado de I , baseado em contagem estatística].

No composto **4** temos que, do conjunto de 5.950 reflexões coletadas, 1.461 eram independentes ($R_{\text{int.}} = 0,0338$) e 984 foram consideradas observadas [$I > 2\sigma(I)$].

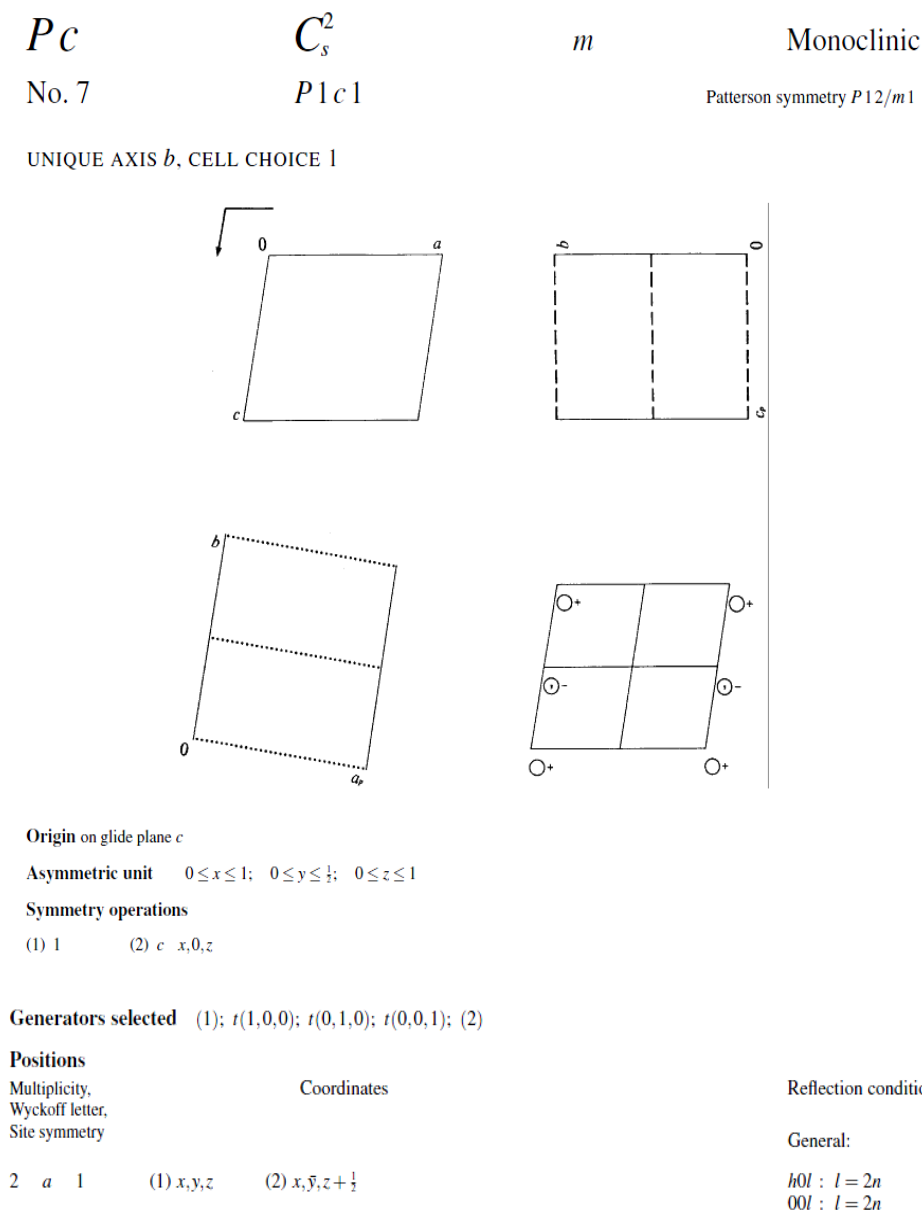
Em ambos compostos as intensidades dos feixes de raios X difratados foram transformadas em módulos de Fatores de Estrutura observados ($|F_{\text{obs}}|$).

Através da análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, do composto **3**, não foi possível definir a presença do centro de inversão. Entretanto, esta análise é apenas um guia para indicar a presença de um centro de simetria, pois a distribuição de probabilidade calculada assume distribuição aleatória dos átomos na cela unitária. Foram observadas as seguintes ausências sistemáticas no conjunto de dados de intensidade:

- $h0l$ – ausente quando $l = 2n + 1$ (espelho no plano **ac**, com translação em **c**)

O fato de não ocorrer ausência sistemática sobre a reflexão geral hkl permite concluir que a cela unitária é primitiva e, portanto o grupo espacial é Pc (não centrossimétrico) (Figura 19).

Figura 19- Representação do grupo espacial Pc , com suas operações de simetria e posições equivalentes.



Para um cristal não centrossimétrico, o programa Platon realiza a verificação da estrutura absoluta por meio do parâmetro de Flack (GIACOVAZZO *et al.*, 2002). Este parâmetro é um fator usado para estimar a estrutura absoluta e a configuração absoluta de um modelo estrutural determinado por difração de raios X de monocristal (FLACK; BERNADINELLI, 1999). Quando o fenômeno da dispersão anômala (GIACOVAZZO *et al.*,

2002) está levemente presente no experimento de difração, a estrutura absoluta é refinada por meio da equação (43):

$$|F_{hkl,x(\text{obs})}|^2 = (1-x) |F_{hkl(\text{calc})}|^2 + x |F_{hkl(\text{calc})}|^2 \quad (43)$$

onde x é o parâmetro de Flack. Quando $x=0$, o arranjo atômico do modelo e do cristal são idênticos; quando $x=1$, o arranjo do modelo e do cristal estão invertidos. Para um cristal geminado, x dá uma medida das quantidades relativas das estruturas.

Na ausência de dispersão anômala significativa na molécula do composto **3**, as tentativas para confirmar a estrutura absoluta pelo refinamento do parâmetro de Flack levou a um valor inconclusivo de -0,2(4).

Para o composto **4** a análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, mostrou que os dados apresentam comportamento esperado para estrutura centrossimétrica. As ausências sistemáticas observadas no conjunto de dados de intensidade, a saber:

- $h0l$ – ausente quando $h + l = 2n + 1$ (espelho no plano **ac**, com translação na diagonal **n** do plano **ac**)
- $0k0$ – ausente quando $k = 2n + 1$ (eixo helicoidal 2_1 na direção do eixo **b**)

O fato de não ocorrer ausência sistemática sobre a reflexão geral hkl permite concluir que a cela unitária é primitiva e, conseqüentemente, o grupo espacial é $P2_1/n$, ilustrado na Figura 20 (WONDRATSCHEK; MÜLLER, 2011).

Figura 20- Representação do grupo espacial $P2_1/n$, com suas operações de simetria e posições equivalentes.

No. 14

$P 2_1/c$

$P 1 2_1/n 1$

UNIQUE AXIS b , CELL CHOICE 2

Origin at $\bar{1}$

Asymmetric unit $0 \leq x \leq 1; 0 \leq y \leq \frac{1}{2}; 0 \leq z \leq 1$

Generators selected (1); $t(1,0,0)$; $t(0,1,0)$; $t(0,0,1)$; (2); (3)

Positions

Multiplicity,
Wyckoff letter,
Site symmetry

Coordinates

Reflection conditions

General:

$$h0l: h+l = 2n$$

$$0k0: k = 2n$$

$$h00: h = 2n$$

$$00l: l = 2n$$

Special: as above, plus

$$hkl: h+k+l = 2n$$

$$hkl: h+k+l = 2n$$

$$hkl: h+k+l = 2n$$

$$hkl: h+k+l = 2n$$

4	e	$\bar{1}$	(1) x, y, z	(2) $\bar{x} + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, \bar{z} + \frac{1}{2}$	(3) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$	(4) $x + \frac{1}{2}, \bar{y} + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$
---	-----	-----------	---------------	---	---------------------------------	---

2	d	$\bar{1}$	$\frac{1}{2}, 0, 0$	$0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$
---	-----	-----------	---------------------	-------------------------------

2	c	$\bar{1}$	$\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2}$	$0, \frac{1}{2}, 0$
---	-----	-----------	-------------------------------	---------------------

2	b	$\bar{1}$	$0, 0, \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0$
---	-----	-----------	---------------------	-------------------------------

2	a	$\bar{1}$	$0, 0, 0$	$\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$
---	-----	-----------	-----------	---

A densidade do cristal foi calculada usando a equação (42) e os valores obtidos, 1,519 mg m^{-3} (composto **3**) e 1,517 mg m^{-3} (composto **4**) são compatíveis com a densidade desta classe de compostos.

Após a resolução das estruturas por métodos diretos, o modelo obtido do mapa de densidade eletrônica foi completo, ou seja, todos os átomos não-hidrogenóides da estrutura foram localizados. A estrutura cristalina foi resolvida com um índice de discordância (R) entre o modelo proposto e os dados experimentais de 4,51% (composto **3**) e 5,03% (composto **4**) indicando boa confiabilidade dos resultados.

Os dados cristalográficos obtidos da resolução das estruturas dos compostos **3** e **4** estão apresentados na Tabela 8. A representação da unidade assimétrica dos compostos em estudo está ilustrada na Figura 21.

Tabela 8 - Dados Cristalográficos dos compostos **3** e **4**.

Composto	3	4
Fórmula	C ₈ H ₆ O ₃	C ₈ H ₆ O ₃
Massa Molar (g mol ⁻¹)	150,13	150,13
Temperatura de coleta	100(2)	293(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	Pc (n.º 7)	P2 ₁ /n (n.º 14)
Parâmetros da cela unitária (Å, °)	<i>a</i> = 7,066(6) <i>b</i> = 3,880(3) <i>c</i> = 12,445(11) <i>β</i> = 105,85(5)	<i>a</i> = 7,6506(15) <i>b</i> = 12,349(4) <i>c</i> = 7,8409(11) <i>β</i> = 117,453(10)
Volume da cela (Å ³)	328,2(5)	657,3(2)
Z	2	4
Densidade Calculada (mg m ⁻³)	1,519	1,517
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,996	0,118
Correção por absorção	Multi-scan	---
Transmissão Máxima; Mínima	0,895; 0,824	---
F(000)	156	312
Intervalo de <i>hkl</i>	<i>h</i> = -7 ⇒ 8 <i>k</i> = -4 ⇒ 4 <i>l</i> = -12 ⇒ 11	<i>h</i> = -9 ⇒ 9 <i>k</i> = -15 ⇒ 15 <i>l</i> = -10 ⇒ 9
Reflexões coletadas	1.111	5.950
Reflexões únicas; R _{int}	754 ; 0,0346	1.461 ; 0,0338
Reflexões observadas [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	738	984
Parâmetros Refinados	100	100
S	1,171	1,043
R[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]; wR	R = 0,0451; wR = 0,1160	R = 0,05033; wR = 0,1433
R (todos os dados); wR	R = 0,0457; wR = 0,1199	R = 0,0807; wR = 0,1635
Δρ _{max} ; Δρ _{min} (e/Å ³)	0,198; - 0,20	0,199 ; -0,194

Tabela 10- Ângulos interatômicos (°), com os desvios padrão entre parênteses, para os compostos **3** e **4**.

	Composto 3	Composto 4
O1-C1-O2	121,3(3)	119,72(17)
O2-C1-C8	108,7(3)	109,06(14)
O1-C1-C8	129,9(3)	131,21(18)
C7-C8-C1	128,6(3)	130,47(15)
C9-C8-C1	107,6(3)	108,26(16)
C9-C8-C7	123,7(3)	121,26(15)
C6-C7-C8	116,6(3)	118,16(15)
C7-C6-C5	120,9(4)	120,72(17)
C6-C5-C4	121,6(3)	120,98(15)
C9-C4-C5	117,3(3)	117,54(16)
C4-C9-C3	130,6(3)	130,51(16)
C4-C9-C8	119,9(3)	121,34(17)
C8-C9-C3	109,5(3)	108,14(15)
O2-C3-C9	103,0(3)	104,44(14)
C1-O2-C3	111,2(3)	110,06(14)
O3-C5-C6	-----	116,44(17)
O3-C5-C4	-----	122,58(16)
O3-C6-C7	116,7(3)	-----
O3-C6-C5	122,4(3)	-----

Os parâmetros geométricos dos compostos **3** e **4** estão dentro dos valores esperados para esta classe de compostos (ALLEN *et al.*, 1987) e concordam com os dados reportados para estruturas semelhantes (VALENTE *et al.*, 1998; MENDENHALL *et al.*, 2003).

De forma análoga aos compostos **1** e **2**, as diferenças observadas nos comprimentos de ligação C6–C7 e C4–C5 estão relacionadas à posição do substituinte hidroxila e nas ligações O1–C1 e C1–C8 as diferenças são associadas às interações intermoleculares e ao efeito da conjugação estendida.

Nos compostos **3** e **4**, as moléculas são essencialmente planares com raiz quadrada do desvio quadrático médio de 0,018 (2) Å e 0,014(2) Å respectivamente, do melhor plano traçado por todos os átomos, exceto os hidrogênios.

Para o composto **3** o desvio máximo do plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides é de - 0,0323 (19) Å referente ao átomo de oxigênio O1 do grupo carbonila. Omitindo este átomo do cálculo do melhor plano, é observado o decaimento da raiz quadrada

do desvio quadrático médio para 0,013(2) Å com O1 deslocado de - 0,605(4) em relação ao novo plano.

Para o composto **4** o desvio máximo do plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides é de 0,0305 (11) Å referente ao átomo de oxigênio O1 do grupo carbonila, semelhante ao comportamento da ftalida [0,026(2)Å]. Omitindo este átomo do cálculo do melhor plano, é observado o decaimento da raiz quadrada do desvio quadrático médio para 0,0072(2) Å com O1 deslocado de + 0,053(2) em relação ao novo plano.

Os compostos **3** e **4** possuem um grupo hidroxila ligado a ftalida. A presença deste grupo viabiliza a existência de ligações de hidrogênio clássicas do tipo O-H...O que são altamente direcionais e a energia eletrostática geralmente é o termo de maior contribuição para a estabilidade do empacotamento. A ligação de hidrogênio, envolvendo o grupo hidroxila e o átomo de oxigênio do grupo carbonila de uma molécula vizinha, também pode ser observada no composto correlato que apresenta o grupo hidroxila ligado ao anel γ -lactônico de uma ftalida (VALENTE *et al.*,1998).

O empacotamento cristalino do composto **3** é favorecido pela ligação de hidrogênio clássica O3-H...O1 e por uma ligação de hidrogênio não clássica C5-H5...O2 entre a molécula da unidade assimétrica e a molécula gerada pela operação de simetria (1+x, 1+y, z), formando redes bidimensionais ao longo da direção [110]. Há ainda duas ligações de hidrogênio não clássicas: C3-H3B...O3 entre a molécula da unidade assimétrica e a molécula gerada pela simetria (x-1, -y+2, z-1/2) e C3-H3A...O3 entre a molécula da unidade assimétrica e a molécula gerada pelo código de simetria (x-1, -y+1, z-1/2). As interações estão descritas na Tabela 11 e apresentadas na Figura 22.

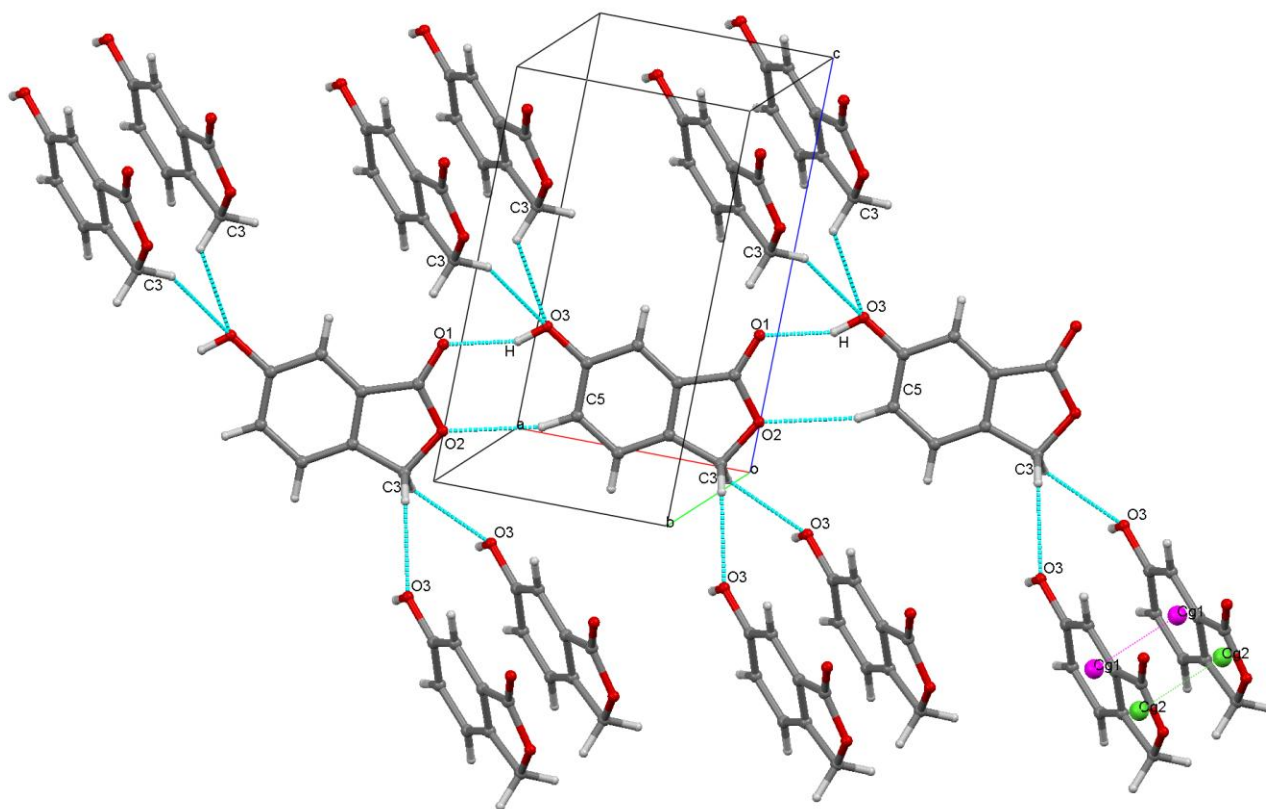
Uma estabilidade adicional surge a partir das interações do tipo π - π , sendo uma entre a nuvem eletrônica dos anéis benzênicos de moléculas vizinhas, ou seja, Cg1-Cg1 (x,-1+y,z,) com distância de 3,88 Å e a outra entre os anéis lactônicos, ou seja, Cg2-Cg2 (x,1+y,z) com distância de 3,88 Å ilustradas na Figura 22.

Tabela 11- Interações Intermoleculares do tipo D-H...A presentes no cristal do composto **3**.

Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
O3-H...O1 ⁱ	0,84	1,91	2,699(4)	155,8
C5-H5...O2 ⁱ	0,95	2,53	3,450(5)	163,7
C3-H3B...O(3) ⁱⁱ	0,99	2,53	3,430(5)	151,7
C3-H3A...O(3) ⁱⁱⁱ	0,99	2,56	3,255(5)	127,2

i= x+1,y+1,z; ii= x-1,-y+2,z-1/2; iii= x-1,-y+1,z-1/2.

Figura 22- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto **3**.



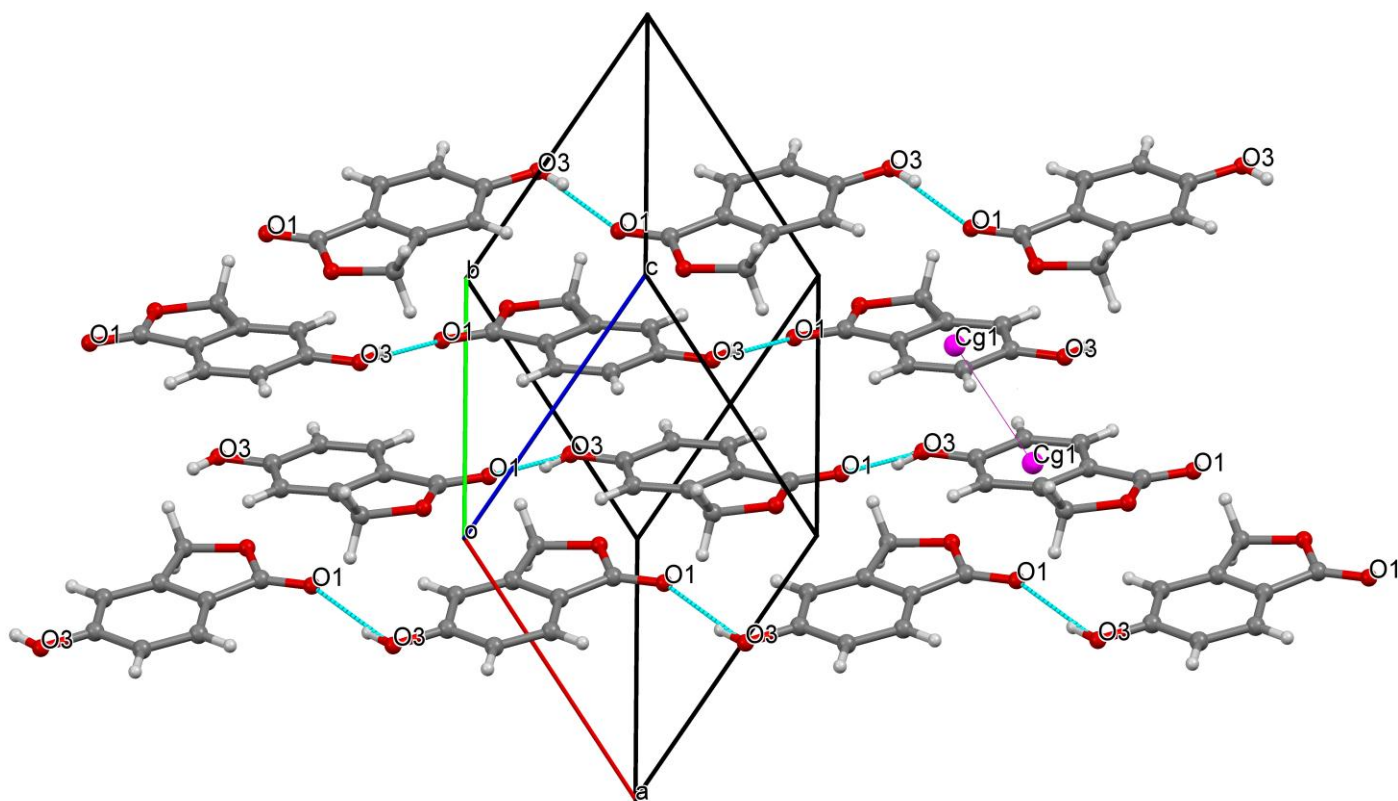
No empacotamento cristalino do composto **4**, a ligação de hidrogênio O3-H $\cdots$ O1 forma uma rede bidimensional ao longo da direção [101] (Tabela 12). Duas interações do tipo π - π conferem uma estabilidade adicional, sendo uma entre as nuvens eletrônicas dos anéis benzênicos de moléculas relacionadas por um centro de inversão, ou seja Cg1-Cg1 (-x,-y,-z) com distância de 3,90 Å (Figura 23) e a outra entre a nuvem eletrônica do anel benzênico (Cg1) e do anel lactônico (Cg2) relacionados pela operação de simetria (1-x,-y,-z,) com distância de 3,62 Å.

Tabela 12- Interações Intermoleculares do tipo D-H $\cdots$ A presentes no cristal do composto **4**.

Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
O3-H $\cdots$ O1 ⁱ	0,82	1,93	2,735(2)	167,1

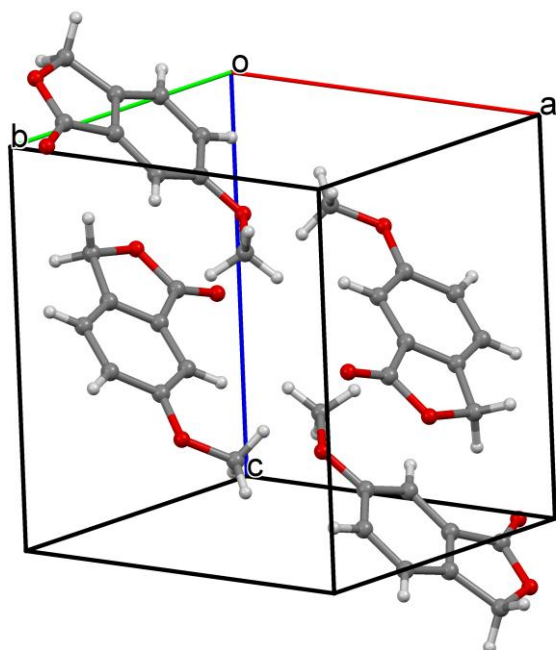
i= -1+x,y,-1+z

Figura 23- Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no cristal do composto **4**.

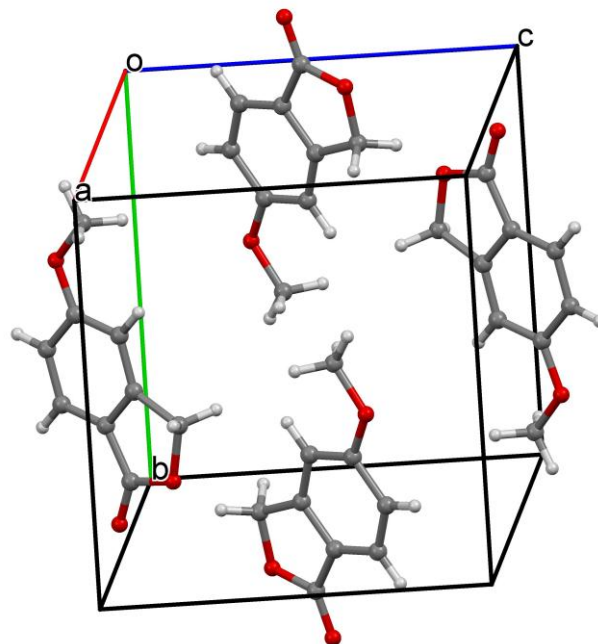


Das Tabelas 3 e 8, observa-se que todos os compostos em estudo cristalizam no sistema monoclinico. Os compostos metoxilados (**1** e **2**) cristalizam no grupo espacial $P2_1/c$ com quatro moléculas por cela unitária e os compostos hidroxilados (**3** e **4**) nos grupos espaciais Pc e $P2_1/n$ com duas e quatro moléculas por cela unitária, respectivamente (Figura 24).

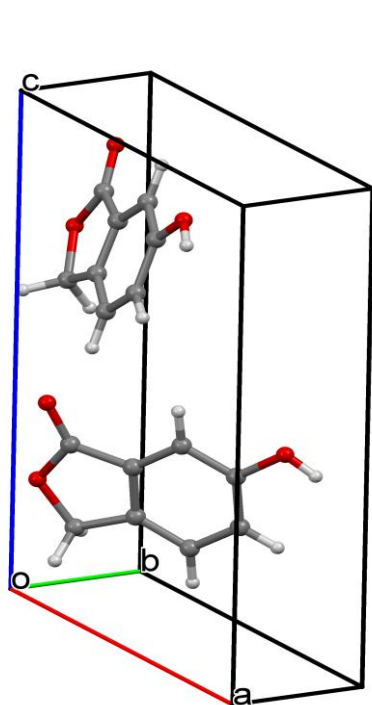
Figura 24- Representação Mercury da cela unitária dos compostos **1** a **4**.



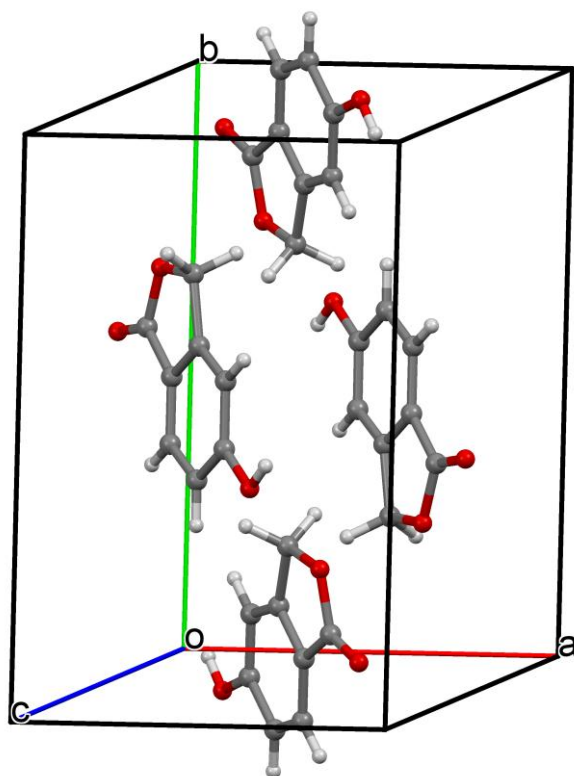
Composto 1



Composto 2



Composto 3



Composto 4

6.3 Caracterização Estrutural por Difração de Raios X do composto 5

Para o composto 5 [3-(2-hidróxi-4,4-dimetil-6-oxocicloex-1-enil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona] foram coletadas 8.552 reflexões, usando um monocristal incolor de dimensões $0,07 \times 0,05 \times 0,02$ mm, com θ variando de 2,99 a 25,41°.

A análise das reflexões demonstrou que o composto 5 cristaliza no sistema triclinico, simetria de Laue $\bar{1}$. Para a análise da estrutura foram utilizadas as intensidades médias das reflexões relacionadas por simetria correspondentes a $\frac{1}{2}$ da esfera de reflexão (reflexões independentes ou dados únicos), pois, de acordo com a Lei de Friedel:

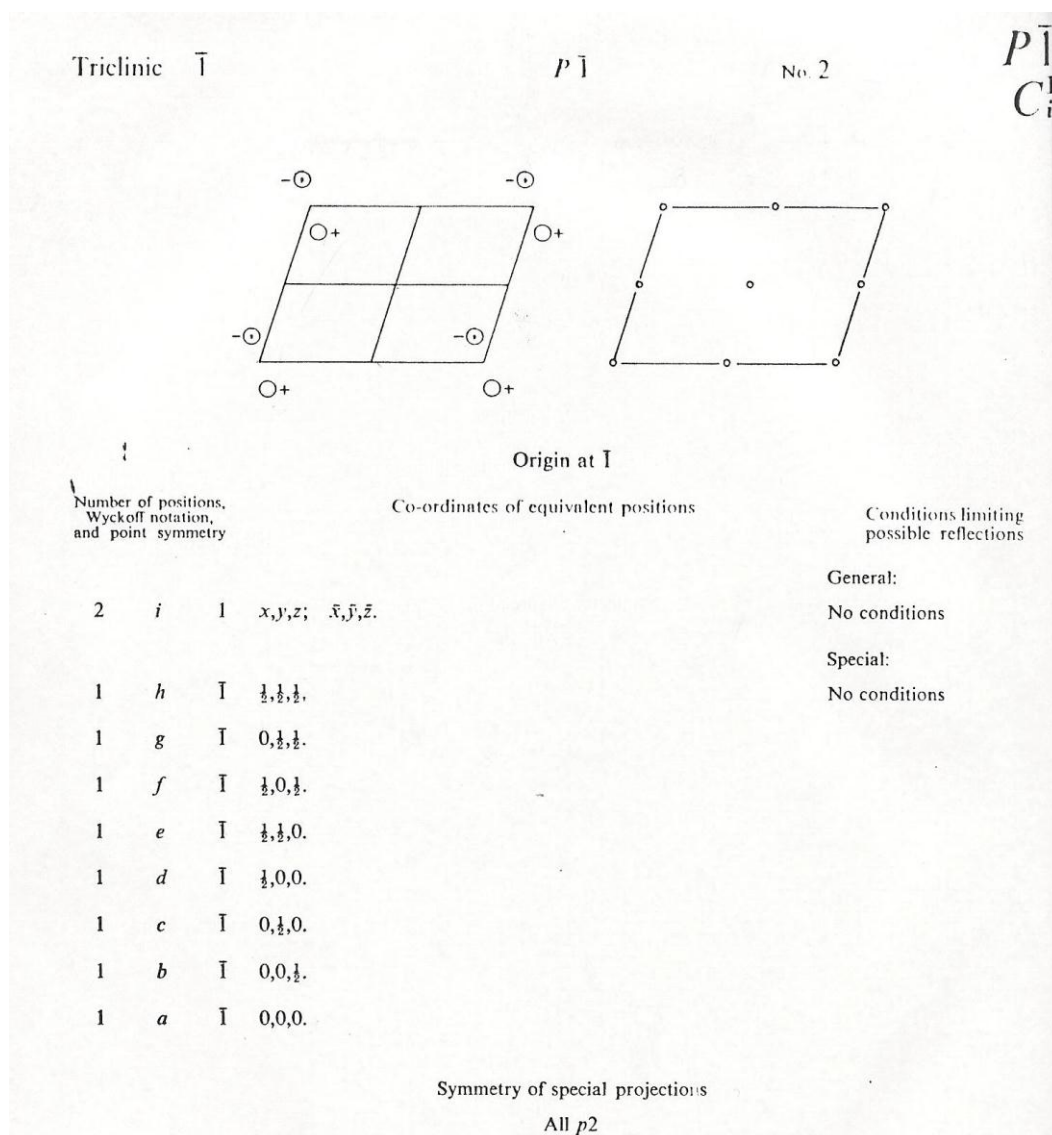
$$I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$$

Assim do conjunto de 8.552 reflexões coletadas, 5.233 eram independentes ($R_{int}=0,0633$) e 2.426 foram consideradas observadas [$I > 2\sigma(I)$, onde $\sigma(I)$ é o desvio padrão estimado de I , baseado em contagem estatística].

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 $|E|$, evidenciou a presença de um centro de inversão. Como não há ausência sistemática sobre a reflexão geral hkl pode-se concluir que a cela unitária é primitiva e o grupo espacial é $P\bar{1}$ (WONDRATSCHEK; MÜLLER, 2011), (Figura 25).

Figura 25- Representação do grupo espacial $P\bar{1}$, com suas operações de simetria e posições equivalentes.



A densidade do cristal foi calculada usando a equação (42) e o valor obtido de $1,265 \text{ mg m}^{-3}$ é compatível com a densidade desta classe de compostos.

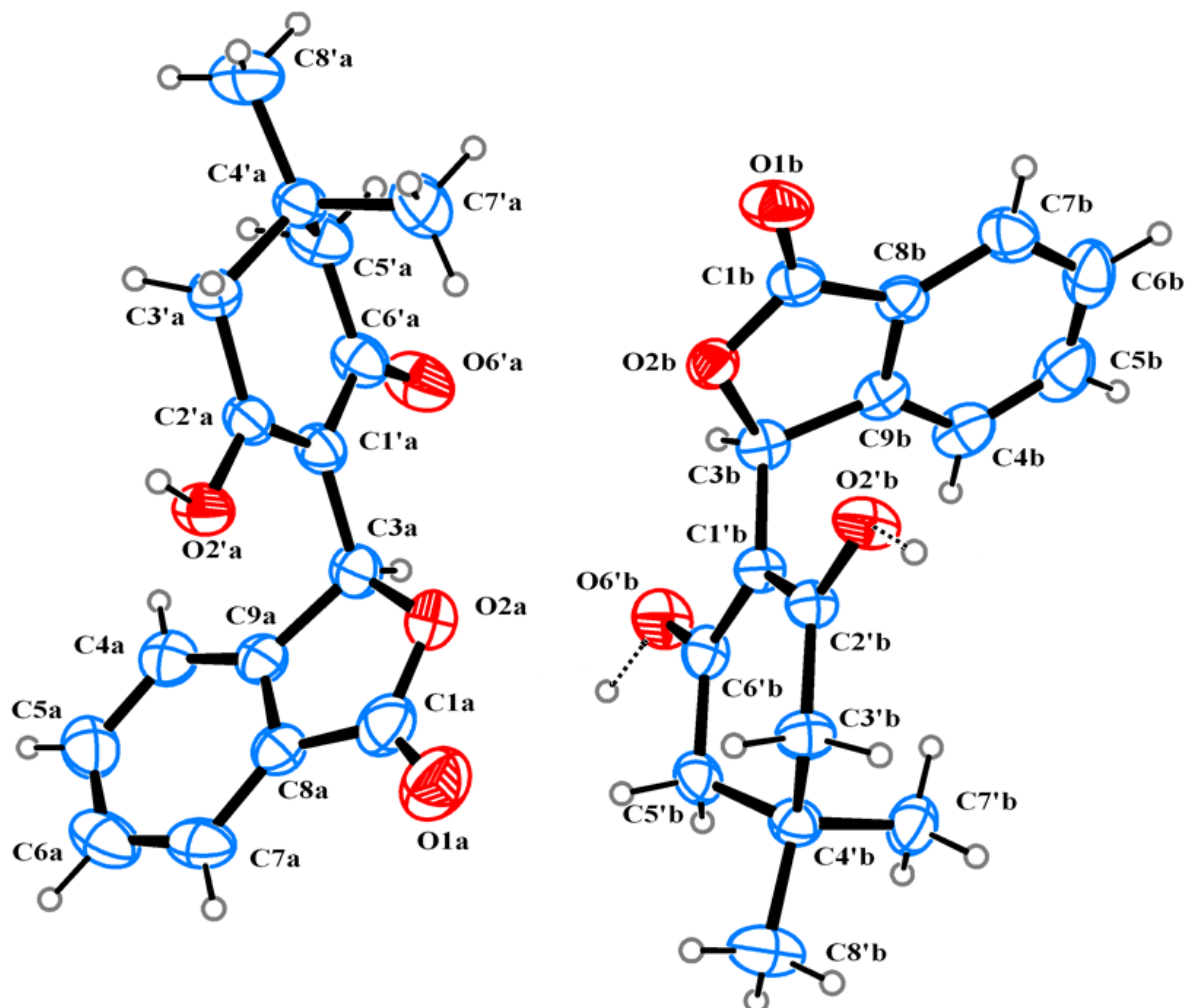
Após a resolução da estrutura por métodos diretos, o modelo obtido do mapa de densidade eletrônica foi completo, ou seja, todos os átomos não-hidrogenóides da estrutura foram localizados. A estrutura cristalina foi resolvida com um índice de discordância (R) entre o modelo proposto e os dados experimentais de 6,59 %, indicando boa confiabilidade dos resultados.

Os dados cristalográficos obtidos da resolução da estrutura do composto **5** estão apresentados na Tabela 13. No cristal do composto **5** há 2 moléculas independentes por unidade assimétrica (4 por cela unitária). As moléculas **a** e **b** correspondem à forma ceto-enólica da substância. A representação da unidade assimétrica do composto **5** está ilustrada na Figura 26.

Tabela 13 - Dados Cristalográficos do composto **5**.

Composto	3
Fórmula	C ₁₆ H ₁₆ O ₄
Massa Molar (g mol ⁻¹)	272,29
Temperatura de coleta	293(2)
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$ (n.º 2)
Parâmetros da cela unitária (Å, °)	$a = 11,782$ (4) $b = 11,897$ (4) $c = 12,184$ (3) $\alpha = 98,660$ (9) $\beta = 105,85$ (5) $\gamma = 108,997$ (17)
Volume da cela (Å ³)	1430,2 (8)
Z	4
Densidade Calculada (mg m ⁻³)	1,265
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,091
F(000)	576
Intervalo de hkl	$h = -14 \Rightarrow 13$ $k = -12 \Rightarrow 14$ $l = -14 \Rightarrow 14$
Reflexões coletadas	8.552
Reflexões únicas; R _{int}	5.233 ; 0,0633
Reflexões observadas [$I > 2\sigma(I)$]	738
Parâmetros Refinados	100
S	0,974
R[$I > 2\sigma(I)$]; wR	R = 0,0659; wR = 0,1391
R (todos os dados); wR	R = 0,1630, wR = 0,1805
$\Delta\rho_{\max}$; $\Delta\rho_{\min}$ (e/Å ³)	0,205;- 0,260

Figura 26- Representação ORTEP-3 das moléculas da unidade assimétrica do composto 5, com elipsóides a 30% de probabilidade.



As distâncias e ângulos de ligação são dados nas Tabelas 14 e 15, respectivamente.

Tabela 14- Distâncias interatômicas (Å), com os desvios padrão entre parênteses, para o composto 5.

Ligação	Composto 5 molécula a	Composto 5 molécula b
O1-C1	1,209 (5)	1,209 (4)
O2-C1	1,357 (5)	1,341 (4)
O2-C3	1,482 (5)	1,468 (4)
C3-C9	1,504 (5)	1,503 (4)
C4-C9	1,375 (5)	1,382 (5)
C5-C4	1,386 (5)	1,372 (5)
C5-C6	1,394 (7)	1,378 (6)
C6-C7	1,375 (7)	1,390 (6)
C7-C8	1,376 (5)	1,397 (5)
C8-C9	1,373 (5)	1,371 (4)
C1-C8	1,459 (6)	1,451 (5)
C3-C1'	1,503 (5)	1,491(4)
C1'- C2'	1,358 (5)	1,388 (4)
O2'- C2'	1,338 (4)	1,283 (3)
C3'- C2'	1,486 (5)	1,497 (4)
C3'- C4'	1,522 (4)	1,527 (4)
C5'- C4'	1,520 (5)	1,524 (5)
C7'-C4'	1,542 (5)	1,533 (5)
C8'- C4'	1,527 (5)	1,533 (5)
C5'-C6'	1,507 (6)	1,487 (5)
C6'-C1'	1,445 (5)	1,393 (4)
O6'- C6'	1,225 (4)	1,290 (4)

Tabela 15- Ângulos interatômicos (°), com os desvios padrão entre parênteses, para o composto 5.

	Composto 5- molécula a	Composto- molécula b		Composto 5- molécula a	Composto 5- molécula b
O1-C1-O2	121,0(5)	121,0(3)	C6'-C1'-C3	118,3(3)	120,1(3)
O2-C1-C8	108,6(5)	109,9(3)	C2'-C1'-C3	122,1(3)	120,5(3)
O1-C1-C8	130,5(5)	129,1(3)	C2'-C1'-C6'	119,6(3)	119,4(3)
C7-C8-C1	128,6(5)	130,3(3)	O6'-C6'-C1'	122,6(4)	118,7(3)
C9-C8-C1	109,0(4)	107,8(3)	O6'-C6'-C5'	119,8(4)	119,3(3)
C9-C8-C7	122,2(4)	121,9(3)	C1'-C6'-C5'	117,5(3)	122,0(3)
C6-C7-C8	117,1(4)	116,7(4)	C6'-C5'-C4'	114,2(3)	114,0(3)
C7-C6-C5	121,4(4)	120,6(4)	C5'-C4'-C3'	108,0(3)	108,4(3)
C4-C5-C6	120,6(4)	122,4(4)	C5'-C4'-C8'	111,7(3)	109,9(3)
C5-C4-C9	117,8(4)	117,4(4)	C3'-C4'-C8'	109,8(3)	109,7(3)
C4-C9-C3	130,2(4)	130,1(3)	C5'-C4'-C7'	110,0(3)	109,5(3)
C8-C9-C4	120,9(4)	121,0(3)	C3'-C4'-C7'	109,0(3)	110,1(3)
C8-C9-C3	108,8(4)	108,9(3)	C8'-C4'-C7'	108,2(3)	109,2(3)
O2-C3-C9	103,1(3)	103,1(2)	C2'-C3'-C4'	113,5(3)	113,4(3)
C1-O2-C3	110,0(2)	110,5(3)	O2'-C2'-C1'	118,2(3)	119,0(3)
O2-C3 -C1'	110,0(3)	111,0(3)	O2'-C2'-C3'	117,6(3)	119,4(3)
C1'-C3-C9	117,0(3)	115,9(3)	C1'-C2'-C3'	124,1(3)	121,5(3)

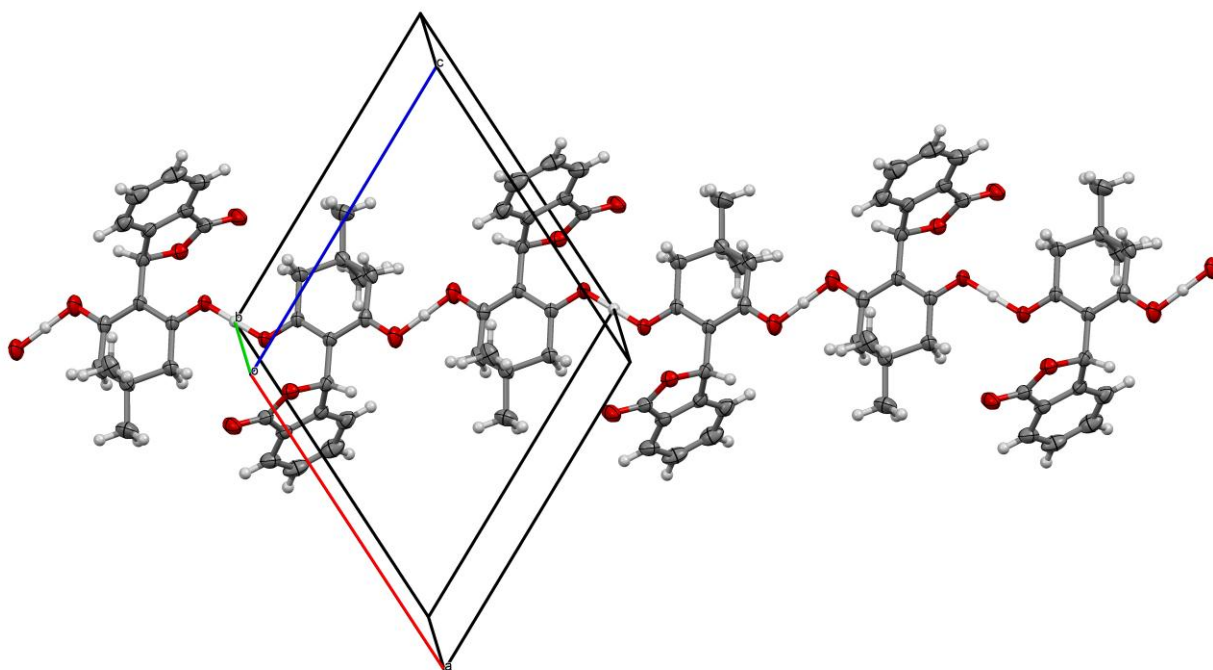
Com base nos comprimentos de ligação envolvendo os átomos O6'-C6'-C1'-C2'-O2' das duas moléculas, foi possível observar a presença de ressonância neste fragmento da molécula **b**.

Na molécula **a**, o fragmento ceto-enólico tem a forma O6'=C6'- C1'=C2'-O2'-H2'. Na molécula **b**, este fragmento se apresenta como H6'...O6'--- C6'--- C1'--- C2'--- O2'... H2'. Os hidrogênios H6' e H2' encontram-se sobre centros de inversão e estão ligados a dois átomos de oxigênio de diferentes moléculas formando uma rede polimérica bidimensional ao longo da direção [101], com distâncias O-O de 2,505(4) Å e 2,520(5) Å, como ilustra a Figura 27 e a Tabela 16. Este efeito é conhecido por *ligação de hidrogênio assistida por ressonância*.

Tabela 16- Interações entre as moléculas **b**, relacionadas por centros de inversão.

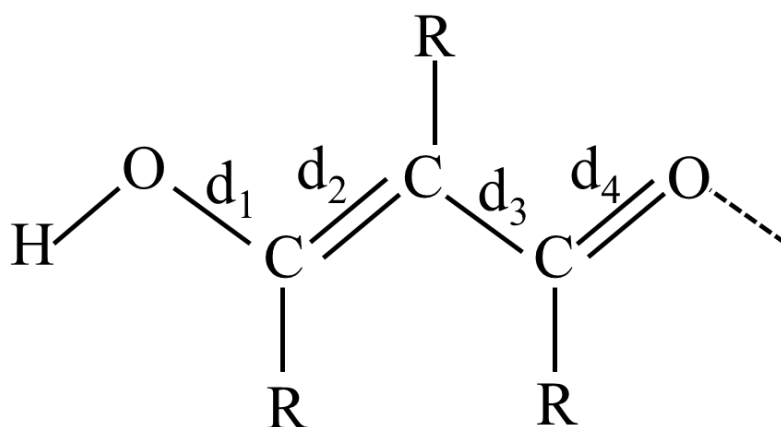
Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
O1'b-H1'b...O1'b ⁱ	1,25	1,25	2,505(4)	180,0
O2'b-H2'b...O2'b ⁱⁱ	1,26	1,26	2,520(5)	180,0

i = 2-x, 2-y, 2-z; ii = 3-x, 2-y, 3-z

Figura 27- Representação MERCURY da rede polimérica bidimensional ao longo da direção [101], que ocorrem entre as moléculas **b** do composto **5**.

O modelo de ligações de hidrogênio assistidas por ressonância, (*Resonance Assisted Hydrogen Bond*, RAHB), foi proposto para racionalizar o comportamento das ligações de hidrogênio O-H...O e N-H...O muito curtas, onde os átomos doador e aceptor estão conectados através de um sistema conjugado. Estas ligações possuem caráter covalente significativo além da natureza eletrostática (GILLI *et al.*, 1989; GILLI *et al.*, 1994).

Para a identificação da existência da ressonância, pode-se utilizar as distâncias interatômicas destacadas na Figura 28 e o parâmetro Q.

Figura 28- Esquema representativo da deslocalização na RAHB da molécula **b**.

Para o composto **5** os termos d_1 , d_2 , d_3 e d_4 correspondem as distâncias $O6'-C6'$, $C6'-C1'$, $C1'-C2'$, $C2'-O2'$, respectivamente. Para avaliar o comportamento da RAHB, Gilli e colaboradores (1989) propuseram uma comparação das distâncias envolvidas no sistema ressonante com valores padrões referentes às ligações simples e duplas puras, como mostra a Tabela 17. As distâncias não-perturbadas estão relacionadas com sistemas ressonantes que não apresentam RAHB, e as distâncias perturbadas estão relacionadas com sistemas ressonantes que apresentam RAHB intra e intermolecular.

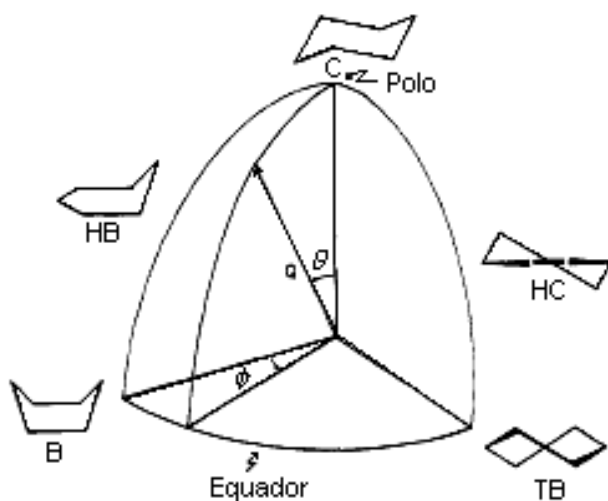
Tabela 17- Comprimentos de ligações selecionadas (Å) para fragmentos de compostos similares aos derivados enol β -dicetonas.

	d_1 (C-O)	d_2 (C=C)	d_3 (C-C)	d_4 (C=O)
Padrão	1,370	1,330	1,480	1,200
Não-perturbada	1,353	1,344	1,454	1,225
Perturbada por RAHB intramolecular	1,281	1,398	1,410	1,279
Perturbada por RAHB intermolecular	1,316	1,372	1,431	1,238
Composto 5- Molécula a	1,338	1,358	1,445	1,225
Composto 5- Molécula b	1,283	1,388	1,393	1,290

O parâmetro Q [$Q=(d_1-d_4)+(d_3-d_2)$], é usado para descrever a deslocalização eletrônica e apresenta boa correlação com outros parâmetros que descrevem ligações de hidrogênio, como as distâncias $O\cdots O$ e $O\cdots H$. Para a RAHB, quanto menor o valor de Q , mais intensa é a ligação de hidrogênio e maior a deslocalização eletrônica. O parâmetro Q foi de 0,02 Å para a molécula **b** e 0,26 Å para a molécula **a**.

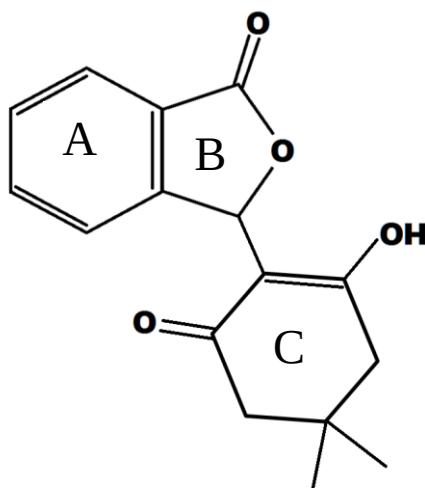
A análise conformacional dos anéis da estrutura foi realizada pelo método proposto por Cremer e Pople (1975). Este método indica a conformação de anéis calculando parâmetros de deformação (“puckering”). As posições dos átomos são transformadas em coordenadas polares esféricas, tendo sua origem sobre 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 29.

Figura 29- Representação de 1/8 da esfera na qual as conformações dos anéis de seis membros podem ser mapeadas (CREMER; POPLE, 1975).



O anel A é formado pelos átomos C4/C5/C6/C7/C8/C9, o anel B pelos átomos O1/C1/O2/C3/C9/C8 e o anel C é formado por C1'/C2'/C3'/C4'/C5'/C6', como ilustra a Figura 30.

Figura 30 – Representação da numeração dos anéis presentes nas moléculas do composto 5.



No composto 5, a porção referente à ftalida (anéis A e B), das duas moléculas da unidade assimétrica, é essencialmente planar. Para a molécula **a**, o plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides pertencentes a estes anéis apresenta raiz quadrada do desvio quadrático médio de 0,027 (1) Å. Para a molécula **b** este valor é de 0,024 (1) Å.

O anel C da molécula **a** apresenta valores de $\theta=124,25^\circ$ e $\phi=11,34^\circ$, indicando uma conformação do tipo meio bote (HB). O átomo C4' está 0,615(5) Å acima do plano traçado pelos átomos C1'/C2'/C3'/C5'/C6'. O ângulo entre os anéis da ftalida e o anel C é de $88,52(1)^\circ$.

O anel C da molécula **b** apresenta valores de $\theta=126,37^\circ$ e $\phi=3,03^\circ$ indicando uma conformação do tipo meio bote (HB). O átomo C4' está 0,634(5) Å abaixo do plano traçado pelos átomos C1'/C2'/C3'/C5'/C6'. O ângulo entre os anéis da ftalida e o anel C é de $83,58(1)^\circ$.

No empacotamento cristalino do composto 5, cada molécula **b** da rede polimérica faz uma ligação de hidrogênio não clássica do tipo C-H...O com a molécula **a**. Há também uma ligação de hidrogênio clássica do tipo O-H...O entre as moléculas **a** e **b**, como mostra a Figura 31 e Tabela 18.

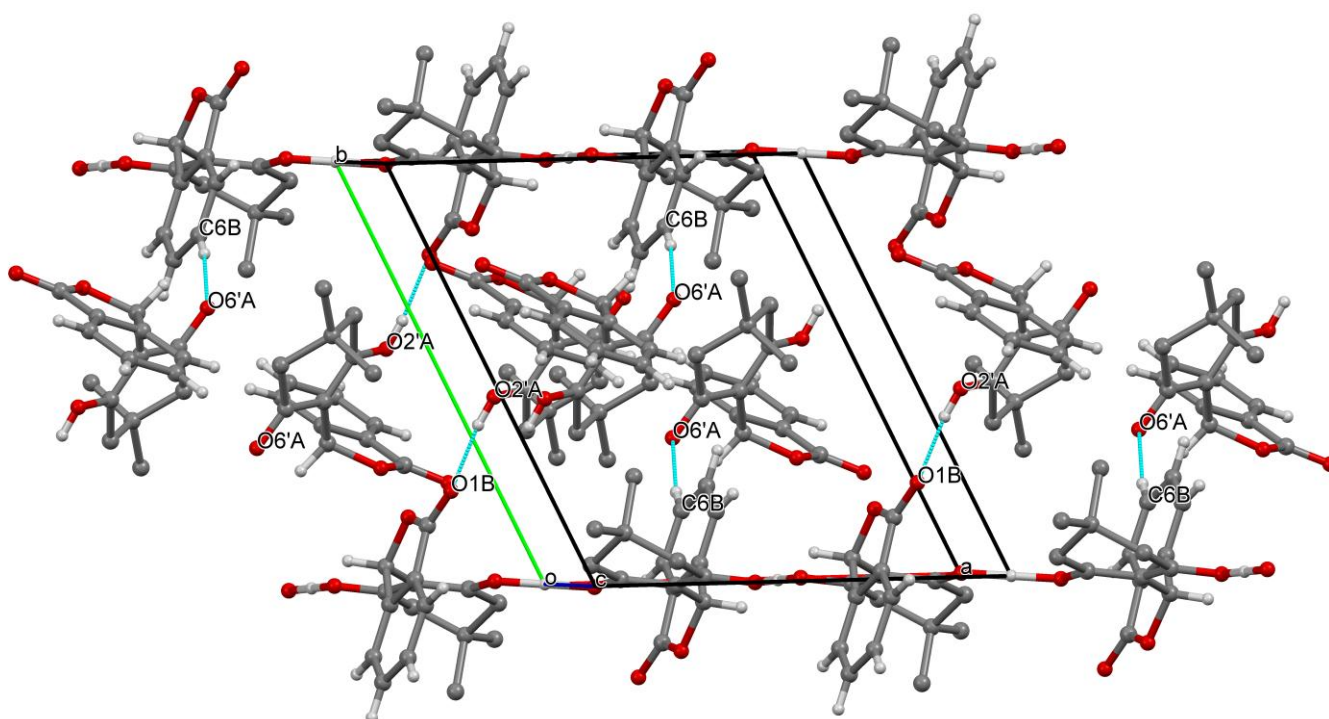
Uma estabilidade adicional surge a partir das interações do tipo π - π , sendo uma entre a nuvem eletrônica dos anéis benzênicos de moléculas vizinhas, ou seja, Cg1-Cg1 (1-x,-y,-z) com distância de 3,79 Å e a outra entre o anel benzênico e o anel lactônico, ou seja, Cg1-Cg2 (1-x,-y,-z) com distância de 3,67 Å.

Tabela 18- Interações intermoleculares entre as moléculas **a** e **b**, presentes no cristal do composto **5**.

Interação D-H...A	Distância (D-H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Ângulo (DHA) (°)
C6b-H6b...O6'a ⁱ	0,93	2,52	3,446(5)	173,0
O1'a-H1'a...O1b ⁱⁱ	0,82	1,85	2,625(3)	158,0

i = 1-x, 1-y, -z; *ii* = -x, -y, -z

Figura 31 – Representação MERCURY das interações, entre as moléculas **a** e **b**, presentes no cristal do composto **5**.



7 CONCLUSÕES

Este trabalho permitiu a caracterização estrutural, por difração de raios X, de cinco compostos inéditos derivados de ftálicas, sendo dois derivados metoxilados e dois hidroxilados, onde a posição do substituinte oscila entre os carbonos C4 e C5 da ftálica, e uma isobenzofuranona análoga ao Ácido Crifonétrico a saber:

- **Composto 1:** $C_9H_8O_3 \rightleftharpoons$ 6-Metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 2:** $C_9H_8O_3 \rightleftharpoons$ 5-Metoxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 3:** $C_8H_6O_3 \rightleftharpoons$ 6-Hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 4:** $C_8H_6O_3 \rightleftharpoons$ 5-Hidroxiisobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- **Composto 5:** $C_{16}H_{16}O_4 \rightleftharpoons$ 3-(2-hidróxi-4,4-dimetil-6-oxocicloex-1-enil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona.

A concordância entre o modelo estrutural proposto e os dados experimentais para os compostos foi satisfatória e superior a 93,00%. Quatro compostos cristalizam no sistema monoclinico (sendo três compostos em grupos espaciais centrossimétricos e um composto em grupo não centrossimétrico) e um cristaliza no sistema triclínico.

Nos compostos de **1** a **4**, a molécula é essencialmente planar com raiz quadrada do desvio quadrático médio do plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides, variando de 0,010 Å a 0,016 Å, como observado para outros compostos análogos descritos na literatura.

No composto **5**, a porção referente à ftálica, das duas moléculas da unidade assimétrica, é essencialmente planar com raiz quadrada do desvio quadrático médio do plano traçado por todos os átomos não hidrogenóides, de 0,027 Å e 0,024 Å, para as moléculas **a** e **b**, respectivamente.

No empacotamento cristalino dos compostos metoxilados estão presentes interações fracas do tipo C–H $\cdots$ X (X = π e O). Já nos compostos hidroxilados estão presentes ligações de hidrogênio clássicas do tipo O–H $\cdots$ O. O composto **4** também apresenta interações fracas do tipo C–H $\cdots$ O. Interações do tipo π – π *stacking* estão presentes em todos os compostos estudados.

A posição dos substituintes nos compostos de **1** a **4**, afeta alguns comprimentos e ângulos de ligação, as interações intermoleculares e o empacotamento cristalino.

No empacotamento cristalino do composto **5** estão presentes interações do tipo C–H $\cdots$ O e O–H $\cdots$ O entre as moléculas **a** e **b** da unidade assimétrica. A molécula **b** apresenta ligação de hidrogênio assistida por ressonância (RAHB) formando uma rede polimérica ao longo da direção [101].

As coordenadas cristalográficas poderão ser usadas como ponto de partida para estudos teóricos com a finalidade de obter a estrutura eletrônica das moléculas e sua conseqüente reatividade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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**. v.11, p. SI - S19, 1987.

BECKIE, H. J. Herbicide-resistant weeds: management tactics and practices. **Weed Technology**, v. 20, p.793-814, 2006.

BLAKE, A. J.; CLEGG, W.; COLE, J. M.; EVANS, J. S. O.; MAIN, P.; PARSONS, S.; WATKIN, D. J.. **Crystal Structure Analysis: Principle and Practices**. 2ª ed., New York: IUCr – Oxford University Press, 2009.

BRADY, S. F.; WAGENAAR, M.M.; SING, M. P.; JANSON, J. E.; CLARDY, J. The Cytosporones, New Octaketide Antibiotics Isolated from an Endophytic Fungus. **Org.Lett.** v.2, n. 25, p. 4043–4046, 2000.

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

BRUKER. APEX2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2004.

BRUKER. SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.

CARDOZO, J. A.; FILHO, R. B.; VELANDIA, J. R.; PABÓN, M. F. G.. 3-Butyl-isobenzofuranona: um composto isolado de *Apium graveolens* com atividade anticonvulsivante. **Rev. Col.Cienc. Quim. Farm.** v. 34, n. 1, p. 69–79, 2005.

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

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-rays Diffraction**. 3^a ed. New Jersey: Prentice-Hall Inc., 2001.

DA CUNHA, H. R.. **Cartilha Defensivos agrícolas: Armazenamento, manuseio e descarte de embalagens**, 2009. Disponível em <[http:// www.abrapa.com.br](http://www.abrapa.com.br) >. Acesso em: 01 Abr. 2012.

DA SILVA, José Agenor Álvares. [Entrevista publicada em 15 de maio de 2012, na Internet]. Disponível em <[http:// www.mst.org.br](http://www.mst.org.br)>. Acesso em: 01 Abr. 2012.

DRENTH, J.. **Principles of Proteins X-Ray Crystallography**. New York: Springer Verlag, 1994.

DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; VEIGA, T. A. M.; BARRETO, R. W.; KING-DIAZ, B.; LOTINA-HENNSSEN, B. Phytotoxic constituents from *Nimbya alternantherae*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 34, p. 790-795, 2006.

DESIRAJU, G. R.; STEINER, T. **The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology**, Midsomer Norton: Bookcraft, 2001.

DEVINE, M. D.; SHUKLA, A. Altered target sites as a mechanism of herbicide resistance. **Crop Protection**, v. 19, p. 881-889, 2000.

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

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

FLACK, H. D.; BERNARDINELLI, G.. Absolute structure and absolute configuration. **Acta Cryst.** A55, p. 908- 915, 1999.

GIACOVAZZO, C; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M.; **Fundamentals of Crystallography**. ed. Giacobuzzo, Oxford: IUCR – Oxford University Press, 2^a ed., 2002.

GILLI, G.; BELLUCCI, F.; FERRETTI, V.; BERTOLASI, V., Evidence for Resonance-Assisted Hydrogen Bonding from Crystal-Structure Correlations on the Enol Form of the B-Diketone Fragment. **J. Am. Chem. Soc.** 111, p.1023-1028, 1989.

GILLI P., BERTOLASI V., FERRETTI V., GILLI G., Covalent Nature of the Strong Homonuclear Hydrogen Bond. Study of the O-H---O System by Crystal Structure Correlation Methods, **J. Am. Chem. Soc.**, 116, p. 909, 1994.

GRESSEL, J. Evolving understanding of the evolution of herbicide resistance. **Pest Management Science**, v. 65, p. 1164-1173, 2009.

HAMMOND, C.; **The Basics of Crystallography and Diffraction**. 3^a ed., Oxford University Press, 2009.

HEAP, I. **International survey of herbicide resistant weeds**, 2010. Disponível em <<http://www.weedscience.org>>. Acesso em: 01 Jun. 2012.

HUANG, X.-Z.; ZHU, Y.; GUAN, X.-L.; TIAN, K.; GUO, J.-M.; Wang, H.-B.; Fu, G.-M. **Molecules**, v.17, p. 4219–4224, 2012.

HUNTER, C. A.; SANDERS, J. K. M.; The nature of π - π interactions. **Journal of American Chemical Society**, n. 14, v. 112, p. 5525-5534, 1990.

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

MACRAE C. F.; EDGINGTON, P. R.; MC CABE, P.; PIDCOCK, E.; SHIELDS, G. P.; TAYLOR, R.; TOWLER, M.; VAN DE STREEK, J.; Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, n. 3, v. 39, p. 453-457, 2006.

MAJEED, Z.; MCWHINNIE, W. R.; PAXTON K.; and HAMOR, T. A.. The reactions of heterocyclic organotellurium and selenium compounds with triiron dodecacarbonyl. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, p. 3947-3952, 1998.

MAL, D.; PAHARI, P.; RANJAN, D. S. Regiospecific synthesis of 3-(2,6-dihydroxyphenyl)phthalides: application to the synthesis of isopestacin and cryphonectric acid. **Tetrahedron**, v.63, p. 11781, 2007.

MENDENHALL, G. D., LUCK, R. L., BOHN, R. K. & CASTEJON, H. J. Structure and reactivity of o-phthalaldehyde by X-ray, microwave, and molecular orbital calculations **J.Mol.Struct.** v. 645, p. 249–258, 2003.

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

Nonius. COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands, 2000.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Department of Economy and Social Affairs/Population Division**. Population News Letter Number 87 – June 2009.

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

PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; PEREIRA, J. L.; TEIXEIRA, R. R; ARANTES, J. F.. **Acta Cryst** E68, o3288, 2012.

PEREIRA, J. L.; “**síntese e avaliação do efeito sobre o transporte de elétrons da fotossíntese de derivados de isobenzofuran-1(3H)-onas**” Dissertação de Mestrado em Agroquímica da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2012a.

PEREIRA, J. L.; TEIXEIRA, R. R.; GUILARDI, S.; PAIXÃO, D. A.. **Acta Cryst.** E68, o2995, 2012b.

- PEREIRA, W. L.; “**Síntese e avaliação das atividades fitotóxica e antiproliferativa de isobenzofuran-1(3H)-onas C-3 funcionalizadas**” Dissertação de Mestrado em Agroquímica da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.
- SAYRE, D.; The Squaring Method: a New Method for Phase Determination. **Acta Crystallographica**, v.5, p.60-65, 1952.
- SHELDRICK, G. M.; A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A**, v.64, p. 112-122, 2008.
- SILVA, A. A.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SANTOS, J. B. **Métodos de Controle de Plantas Daninhas**. In: SILVA, A. A., SILVA, J. F. (Eds.). Tópicos em manejo de plantas daninhas. Editora UFV: Viçosa. p. 63-81, 2007a.
- SILVA, A. A.; FERREIRA, A. F.; FERREIRA, L. R. **Herbicidas: Classificação e Mecanismo de Ação**. In: SILVA, A. A., SILVA, J. F. (Eds.). Tópicos em manejo de plantas daninhas. Editora UFV: Viçosa. p. 83-148, 2007b.
- STEED, J. W.; ATWOOD, L. J.; **Supramolecular Chemistry**. Weinheim: Wiley-VHC, 2009.
- STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-Ray Structure Determination**. 1. ed. London: The Macmillan Company, 1968.
- SUN, M.-X.; LI, X.; LIU, W.-Y.; XIAO, K.. 5,7-Dimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one **Acta Cryst.** E65, o2146, 2009.
- TEIXEIRA, R. R; BRESSAN, G; PEREIRA, W ; FERREIRA, J. G.; DE OLIVEIRA, F. M ; THOMAZ, D. C.. Synthesis and Antiproliferative Activity of C-3 Functionalized Isobenzofuran-1(3H)-ones. **Molecules**, v. 18, p. 1881-1896, 2013.
- VALENTE, E. J.; FULLER, J. F.; BALL J. D. Pseudoacids. I. 4- and 5-Oxoacids **Acta Cryst.** B54, 162-173, 1998.

VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L. **O Setor de Agroquímicos**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 24, p. 69-96, 2006.

WONDRATSCHEK, H.; MÜLLER, U. “**International tables for crystallography: Symmetry relations between space group**”. KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS DORDRECHT/BOSTON/LONDON 5^a ed., 2011.

WOOLFSON, M. M. **An introduction to X-ray crystallography**. 2.ed. Nova Iorque: Cambridge University Press, 1997.

YOGANATHAN, K., ROSSANT, C., Ng, S., HUANG, Y., BUTLER, M. S. & BUSS, A. D.. 10-Methoxydihydrofusicin, Fuscinarin, and Fusicin, Novel Antagonists of the Human CCR5 Receptor from *Oidiodendron griseum*. **J. Nat. Prod.** v.66, p.1116–1117, 2003.

APÊNDICE

APÊNDICE A- Produção científica

Artigo em periódico com classificação B2 no Qualis do Comitê de Química:

1. LOPES, P. S.; PAIXÃO, D. A.; DE PAULA, F. C. S.; FERREIRA, A.M.D.C.; ELLENA, J.; GUILARDI, S.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W.. A new copper(II) complex with 2-thenoyltrifluoroacetone and 2,2-bipyridine: Crystal structure, spectral properties and cytotoxic activity. *Journal of Molecular Structure* 2013. doi: 10.1016/j.molstruc.2012.09.022.

Artigo em periódico com classificação B4 no Qualis do Comitê de Química:

2. PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; PEREIRA, J. L.; TEIXEIRA, R. R.; ARANTES, J. F.. 5-methoxyisobenzofuran-1(3H)-one. *Acta Crystallographica. Section E*, E68, o3288, 2012.
doi:10.1107/S1600536812044789

3. PEREIRA, J. L.; TEIXEIRA, R. R.; GUILARDI, S.; PAIXÃO, D. A.. 6-Methoxyisobenzofuran-1(3H)-one. *Acta Crystallographica. Section E*, E68, o2995, 2012
doi:10.1107/S1600536812039074

4. PINTO, P. S.; RUBINGER, M. M. M. ; GUILARDI, S. ; PAIXÃO, D. A. ; OLIVEIRA, M. R. L.. Bis(tetraphenylphosphonium) bis[-(trifluoromethylsulfonyl) dithiocarbimato(2)-,]zincate(II). *Acta Crystallographica. Section E*, v. 68, p. m33-m34, 2012.
doi:10.1107/S160053681105207X

5. PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S. ; FÁTIMA, ÂNGELO DE ; ARAUJO, D. P. ; OLIVEIRA, F. C.. N-(2-Nitrooxyethyl)picolinamide. *Acta Crystallographica. Section E*, v. 67, p. o2816-o2816, 2011.
doi:10.1107/S1600536811039572

Resumo de trabalho publicado em anais de congresso em periódicos especializados nacionais com corpo editorial:

6. Painel premiado pela SBQ: ALMEIDA, J. C.; LOPES, P.S.; PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; GUERRA, W. Síntese, estrutura, caracterização térmica e espectroscópica de um complexo de cobre(II) do tipo $[\text{Cu}(\text{O}-\text{O})(\text{N}-\text{N})(\text{NO}_3)]$. In: 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia - SP de 25 a 28 de maio de 2013. Palavras Chave: Complexos de cobre, 2,2-bipiridina (bipy), Casiopeínas.

7. Painel apresentado nas formas de pôster e apresentação oral: LOPES, P.S.; PAIXÃO, D. A.; PEREIRA-MAIA, E. C.; DE PAULA F.C.S.; GUILARDI, S.; GUERRA, W. Síntese, caracterização e atividade citotóxica de um novo complexo de cobre(II) contendo os ligantes 2-tenoiltrifluoroacetona e 2,2-bipiridina. XXVI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Ouro Preto – MG de 12 a 14 de novembro de 2012.

8. PAIXÃO, D. A.; PEREIRA, J. L.; ARANTES, J. F.; TEIXEIRA, R. R.; GUILARDI, S.; Síntese e caracterização estrutural por difração de Raios X de isobenzofuranonas hidroxiladas. In: XXVI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Ouro Preto – MG de 12 a 14 de novembro de 2012. Palavras Chave: isobenzofuranona, difração de raios X.

9. GUERRA, W.; GUILARDI, S.; PAIXÃO, D. A. ; LOPES, P. S. Síntese e caracterização de um novo complexo de cobre (II) contendo os ligantes tenoiltrifluoroacetona e 2,2 bipiridina. In: 52º Congresso Brasileiro de Química, Recife – PE de 14 a 18 de outubro de 2012.

10. LOPES, P.S.; PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; GUERRA, W.. Síntese e caracterização de um novo complexo de cobre (II) contendo os ligantes tenoiltrifluoroacetona e 2,2 bipiridina. In: 3º Encontro da Rede Mineira de Química, Uberaba – MG de 30 a 31 de agosto de 2012. Palavras Chave: Complexos de cobre, tenoiltrifluoroacetona, síntese.

11. PEREIRA, J. L.; ARANTES, J. F.; PAIXÃO, D. A.; MELLO, T. B.; GUILARDI, S.; TEIXEIRA, R. R.. Síntese e caracterização estrutural por difração de raios X de isobenzofuranonas metoxiladas. In: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia - SP de 28 a 31 de maio de 2012. Palavras Chave: Difração de Raios X, isobenzofuranonas, orto-alquilação.

12. PEREIRA, W. L.; TOMAZ, D. C.; TEIXEIRA, R. R.; PAIXÃO, D. A.; MELLO, T. B.; ELLENA, J.; GUILARDI, S.. Síntese e caracterização por difração de raios X de uma isobenzofuranona análoga ao ácido crifonétrico. In: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia - SP de 28 a 31 de maio de 2012. Palavras Chave: ácido crifonétrico, isobenzofuranona, difração de raios X.

13. MELLO, T. B.; LOPES, P. S.; PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; ELLENA, J.; GUERRA, W.. Síntese e caracterização estrutural de um novo complexo de cobre (II) contendo os ligantes tenoiltrifluoroacetona e 2,2-bipiridina. In: 35ª Reunião Anual da

Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia - SP de 28 a 31 de maio de 2012. Palavras Chave: Complexos de cobre, tenoiltrifluoroacetona, síntese.

14. ZACCHI, C. H. C. ; TAVARES, E. C. ; RUBINGER, M. M. M. ; PAIXÃO, D. A. ; GUILARDI, S.. Síntese e estrutura de (Z)-N-(2-ciano-3-fenilalil)-4-cloro-benzenossulfonamida. In: XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Lavras - MG de 12 a 14 de novembro de 2011.

15. PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; PINTO, P. S.; RUBINGER, M. M. M.; OLIVEIRA, M. R.L.. Caracterização estrutural do composto bis(N-trifluorometilsulfonilditiocarbimato)niquelato(II) de tetrafenilfosfônio. In: XXV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Lavras- MG de 12 a 14 de novembro de 2011.

16. PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.; MAGNABOSCO, G. S. B.; OLIVEIRA, F. C.; ARAÚJO, D. P.; FÁTIMA DE, Â.. Síntese, caracterização espectroscópica e estrutura cristalina do N-(2-nitroxietil)picolinamida. In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Florianópolis – SC de 23 a 26 de maio de 2011.

17. TAVARES, E. C.; ZACCHI, C. H. C.; RUBINGER, M. M. M.; MENEZES, D. C.; SOUSA NETO, L. R.; PAIXÃO, D. A.; GUILARDI, S.. Síntese, estrutura e atividade bactericida de (Z)-N-(2-ciano-3-fenilalil)benzenossulfonamida. In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Florianópolis – SC de 23 a 26 de maio de 2011.

OUTROS:

Membro da **Comissão Organizadora** da International School on Fundamental Crystallography, de 25 de novembro a 03 de dezembro de 2012, na Universidade Federal de Uberlândia.

<http://www.crystallography.fr/mathcryst/uberlandia2012.php>

Comissão de Apoio – Comissão Organizadora das Comemorações do Ano Internacional da Química 2011, promovido pelo IQUFU, no período de 29 de novembro a 02 de dezembro de 2011, no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia.

<http://www.aiq.iq.ufu.br/>

III Curso de Cristalografia Estrutural, ministrado pelos professores Carlos Basílio Pinheiro, José Ricardo Sabino, Renata Diniz, Ronaldo Alves Pinto Nagem e Charlane Cimini Correa, oferecido pelo Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de 06 a 17 de fevereiro de 2012.

Oficina “Experiências Afetivas na Elaboração do Projeto de Vida”, ministrado pelas Psicólogas Karen de Almeida Rodrigues e Michele Aparecida Xavier Falco, com carga horária de 04 horas, oferecido nas Comemorações do Ano Internacional da Química 2011, promovido pelo IQUFU, no período de 29 de novembro a 02 de dezembro de 2011, no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia.

Minicurso “Aspectos de Planejamento de Fármacos” , ministrado pelo Prof. Dr. Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro, com carga horária de 4 horas, oferecido nas **Comemorações do Ano Internacional da Química 2011**, promovida pela Comissão Organizadora do Ano Internacional da Química, no período de 29 de novembro a 02 de dezembro de 2011, no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia.

Minicurso “Introdução à difração de raios-x e seu uso na determinação de estruturas cristalinas”, ministrado pelo Prof. Dr. Raimundo Lora Serrano, com carga horária de 06 horas, oferecido nas Comemorações do Ano Internacional da Química 2011, promovida pela Comissão Organizadora do Ano Internacional da Química, no período de 17 a 18 de junho de 2011, no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia.

Minicurso “Síntese orgânica e química de produtos naturais e suas contribuições na preparação de fármacos”, ministrado pelo Prof. Dr. Welington de Oliveira Cruz, Prof. Dr. Alberto Oliveira e Prof^a Dr^a. Raquel Maria Ferreira de Souza, com carga horária de 20 horas, oferecido nas Comemorações do Dia Nacional do Químico, promovida pela Coordenação do Curso de Química Industrial, no período de 16 a 19 de junho de 2010, no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia.