

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

RAFAEL APARECIDO CARVALHO SOUZA

**ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE ISOBENZOFURAN-1(3*H*)-ONAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE CITOTÓXICA**

Uberlândia

2016

RAFAEL APARECIDO CARVALHO SOUZA

**ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE ISOBENZOFURAN-1(3*H*)-ONAS COM
POTENCIAL ATIVIDADE CITOTÓXICA**

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

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S729e Souza, Rafael Aparecido Carvalho, 1990-
2016 Estudo cristalográfico de isobenzofuran-1(3*H*)-onas com potencial
atividade citotóxica / Rafael Aparecido Carvalho Souza. - 2016.
77 f. : il.

Orientadora: Silvana Guilardi.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Química.
Inclui bibliografia.

1. Química - Teses. 2. Compostos heterocíclicos - Teses. 3. Raios X
- Difração - Teses. I. Guilardi, Silvana. II. Universidade Federal de
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU: 54



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 243/PPQUI.

DATA: 21/07/2016

DISCENTE: Rafael Aparecido Carvalho Souza

MATRÍCULA: 11422QMI008

TÍTULO DO TRABALHO: Estudo cristalográfico de isobenzofuran-1(3H)-onas com potencial atividade citotóxica.

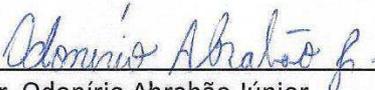
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

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

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Estudo cristalográfico de isobenzofuranonas com potencial atividade citotóxica.

Às quatorze horas do dia vinte e um de julho do ano dois mil e dezesseis, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Odonório Abrahão Júnior, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, João Marcos Madurro e Silvana Guilardi, do Instituto de Química da UFU, 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 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(à) 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 o mesmo.

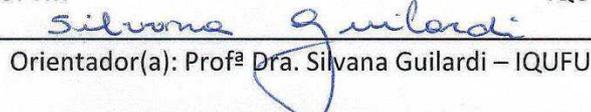
Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 30 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 17 horas e 10 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.


Prof. Dr. Odonório Abrahão Júnior

UFTM


Prof. Dr. João Marcos Madurro

IQUFU


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

Dedico este trabalho à minha família e, especialmente, aos meus pais e minha irmã pelo incentivo e apoio em todos os momentos da minha vida e a minha esposa que esteve comigo durante esta jornada com seu apoio, amor e acima de tudo, compreensão.

AGRADECIMENTOS

A minha família e esposa, pela ajuda durante esta etapa da minha vida.

A Prof^ª. Dr^ª. Silvana Guilardi pela orientação e incentivo durante todas as etapas de realização deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Cristalografia e Química Computacional (LCQC) pelo suporte técnico, em especial ao Prof. Dr. Eduardo de Franca Faria.

A doutoranda Drielly Aparecida Paixão, pelas inúmeras ajudas e paciência que foram fundamentais para esta dissertação.

Ao Prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira (DQ/UFV) pela colaboração e fornecimento dos compostos estudados neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Javier Alcides Ellena, pelas coletas de dados de difração de raios X feitas no Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP).

Ao apoio financeiro da CAPES.

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

RESUMO

Compostos heterocíclicos desempenham papel importante em diversas áreas do conhecimento científico, incluindo a pesquisa e desenvolvimento de fármacos e agroquímicos. As isobenzofuran-1(3*H*)-onas são biologicamente ativas com uma vasta gama de atividades farmacológicas, incluindo atividade antiparasitária, citotoxicidade contra linhagens celulares cancerígenas, drogas antiplaquetárias contra apoplexia isquemia cerebral, entre outras. Com o objetivo de obter novos compostos e avaliar as atividades citotóxicas contra as linhagens de células tumorais K562 (leucemia mielóide) e HL60 (leucemia), quatro isobenzofuran-1(3*H*)-onas funcionalizadas na posição C-3 foram sintetizadas. Neste trabalho são apresentados os resultados da elucidação estrutural, por difração de raios X, de quatro compostos orgânicos inéditos:

Composto 1: 3-(2-fenil-2-oxoetil)-isobenzofuran-1(3*H*)-ona;

Composto 2: 3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona;

Composto 3: 3-[2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona;

Composto 4: 3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona.

As estruturas dos compostos de **1** a **4** foram elucidadas. Os resultados evidenciaram que o composto **1** cristaliza no sistema ortorrômbico, grupo espacial não centrossimétrico $P2_12_12_1$ e os demais cristalizam no sistema monoclinico em diferentes grupos espaciais centrossimétricos. Todos os compostos apresentam duas regiões essencialmente planares a saber: (1) anel da isobenzofuranona e (2) 2-fenil-2-oxoetil.

O átomo C3 das isobenzofuranonas é um carbono assimétrico. Os compostos **2**, **3** e **4** apresentam em seus cristais uma mistura racêmica (*RS*). O composto **1** não apresenta mistura racêmica e sua estrutura absoluta não pôde ser determinada.

Nos empacotamentos cristalinos dos compostos **1** e **3** não foram encontradas interações intramoleculares. O cristal de **1** apresenta duas interações intermoleculares: uma C–H...O e uma C–H... π . O cristal de **3** apresenta três interações intermoleculares: uma C–H...O, uma C–H... π e uma ligação clássica de hidrogênio do tipo O–H...O. O empacotamento cristalino dos compostos de **2** e **4** apresenta uma interação intramolecular e cinco interações intermoleculares do tipo C–H...O e C–H... π .

Palavras-chave: Isobenzofuran-1(3*H*)-onas. Difração de raios X.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds play an important role in various fields of scientific knowledge, including research and development of pharmaceuticals and agrochemicals. The isobenzofuran-1(3*H*)-ones are biologically active with a wide range of pharmacological activities, including antiparasitic activity, cytotoxicity against cancer cell lines, antiplatelet drugs against cerebral ischemia apoplexy, among others. With the objective to obtain novel compounds and to evaluate the cytotoxic activity against tumor cell lines K562 (myeloid leukemia) and HL60 (leukemia), four isobenzofuran-1(3*H*)-ones functionalized at the C-3 position were synthesized. In this work are shown the results of the structural elucidation by X-ray diffraction, of four novel organic compounds:

Compound 1: 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-isobenzofuran-1(3*H*)-one;

Compound 2: 3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-isobenzofuran-1(3*H*)-one;

Compound 3: 3-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-isobenzofuran-1(3*H*)-one;

Compound 4: 3-[2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]-isobenzofuran-1(3*H*)-one.

The structures of the compounds **1-4** were elucidated. The results showed that compound **1** crystallize in the orthorhombic system, $P2_12_12_1$ non-centrosymmetric space group and the other crystallizes in the monoclinic system in different centrosymmetric space groups. All compounds exhibit two substantially planar regions as follows: (1) isobenzofuranone ring and (2) 2-phenyl-2-oxoethyl.

C3 atom of the isobenzofuranones is an asymmetric carbon. Compounds **2**, **3** and **4** show in their crystal a racemic mixture (*RS*). Compound **1** doesn't present racemic mixture and its absolute structure couldn't be determined.

In the crystal packing of the compounds **1** and **3** were found intramolecular interactions. The crystal of **1** has two intermolecular interactions: one C–H \cdots O and one C–H \cdots π . The crystal of **3** presents three intermolecular interactions: one C–H \cdots O, one C–H \cdots π and a classical hydrogen bonding of the kind O–H \cdots O. The crystal packing of the compounds **2** and **4** present one intramolecular interaction and five intermolecular interactions of the kind C–H \cdots O and C–H \cdots π .

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura básica de uma isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona.....	1
Figura 2	Estruturas das ftalidas: (a) C-3 não substituídas, (b) C-3 substituídas, (c) isoquinolinas e (d) diméricas.....	2
Figura 3	Compostos caracterizados, por difração de raios X, no presente trabalho.....	4
Figura 4	Proposta mecanística para a formação da 3-[2-(4- <i>R</i> -fenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona.....	4
Figura 5	Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização.....	8
Figura 6	Os 14 Retículos de Bravais.....	9
Figura 7	(a) Descrição dos índices de Miller e (b) Índices de Miller do plano (002)....	12
Figura 8	(a) Família de planos {200} e (b) Índices de direções.....	12
Figura 9	Condições geométricas da lei de Bragg.....	13
Figura 10	Esfera de Ewald.....	15
Figura 11	Comparação das funções $\rho(\mathbf{r})$ e $\rho(\mathbf{r})^2$ para uma estrutura unidimensional, com átomos iguais e discretos, sendo \mathbf{r} o vetor posição de um ponto qualquer da cela unitária.....	19
Figura 12	Imagem do difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD instalado no Instituto de Física de São Carlos–USP.....	26
Figura 13	Representação ORTEP–3 dos compostos de 1 a 4, com elipsoides a 30% de probabilidade.....	33
Figura 14	Celas unitária dos compostos de 1 a 4. Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.....	35

Figura 15	Extensão da conjugação das ligações O1–C1–O2 para os compostos de 1 a 4	36
Figura 16	Extensão da conjugação do sistema de ligações anel–C1–O1 para os compostos de 1 a 4	37
Figura 17	Ângulo formado pelos planos das porções 2-fenil-2-oxoetil (em azul) e isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (em vermelho) dos compostos de 1 a 4 , respectivamente.....	39
Figura 18	Sobreposição das estruturas do composto 1 (cinza) e 2 (azul) mostrando os átomos de hidrogênios em branco e oxigênio em vermelho.....	41
Figura 19	Sobreposição das estruturas do composto 1 (cinza) e 3 (azul) mostrando os átomos de hidrogênios em branco e oxigênio em vermelho.....	41
Figura 20	Sobreposição das estruturas do composto 1 (cinza) e 4 (azul) mostrando os átomos de hidrogênios em branco e oxigênio em vermelho.....	42
Figura 21	Interações intermoleculares C8'–H8'···O1, na direção do eixo <i>b</i> , presentes no cristal do composto 1	43
Figura 22	Interações intermoleculares C8'–H8'···O1 e C1'–H1'2··· π presentes no empacotamento cristalino do composto 1	43
Figura 23	Interações intramoleculares C4–H4···O3 e padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(10)$, presentes no cristal do composto 2	44
Figura 24	Interações intermoleculares C–H···O, na direção do eixo <i>c</i> , presentes no cristal do composto 2	45
Figura 25	Interações C1'–H1'2··· π e C9'–H9'3··· π presentes no empacotamento cristalino do composto 2	45
Figura 26	Interações intermoleculares C–H···O e C–H··· π presentes no empacotamento cristalino do composto 2	46
Figura 27	Padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(8)$, presentes no cristal do composto 3	47

Figura 28	Interações intermoleculares O4–H6'···O1 e C7–H7'···O2, (a) na direção do eixo <i>b</i> e (b) na direção do eixo <i>c</i> , presentes no cristal do composto 3.....	47
Figura 29	Interações intermoleculares C–H···O e C–H··· π presentes no empacotamento cristalino do composto 3.....	48
Figura 30	Interações intramoleculares C4–H4···O3 e padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(10)$, presentes no cristal do composto 4.....	49
Figura 31	Interações intermoleculares C3–H3···O1 e C7–H7···O1, na direção do eixo <i>a</i> , presentes no cristal do composto 4.....	49
Figura 32	(a) Interações C4'–H4'··· π 1, (b) interações C1'–H1'2··· π 1 e (c) interações intermoleculares C–H···O e C–H··· π , presentes no empacotamento cristalino do composto 4.....	50
Figura 33	Representação do grupo espacial $P2_12_12_1$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto 1.....	57
Figura 34	Representação do grupo espacial $P2_1/n$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto 2.....	58
Figura 35	Representação do grupo espacial $P2_1/a$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto 3.....	58
Figura 36	Representação do grupo espacial $C2/c$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto 4.....	59
Figura 37	Padrão da ligação de hidrogênio no ácido benzoico.....	60
Figura 38	Padrão da ligação de hidrogênio no ácido tereftálico.....	60
Figura 39	Representações gráficas para padrões de ligações de hidrogênio.....	61
Figura 40	Padrões de ligações de hidrogênio presentes na benzamida.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de IC ₅₀ (μmol L ⁻¹) obtidos quando K562 e HL60 foram tratadas com os compostos de 1 a 4	5
Tabela 2	Parâmetros da cela unitária, simetria essencial e grupos pontuais dos sete sistemas cristalinos.....	9
Tabela 3	Os 230 grupos espaciais tridimensionais agrupados nos 7 sistemas cristalinos.....	10
Tabela 4	Dados cristalográficos para os compostos de 1 a 4	31
Tabela 5	Distâncias interatômicas (Å) dos compostos de 1 a 4	35
Tabela 6	Ângulos interatômicos (°) dos compostos de 1 a 4	37
Tabela 7	Raiz quadrada do desvio quadrático médio (Å) e ângulo (°) entre os planos traçados pelos grupos da isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona e 2-fenil-2-oxoetil dos compostos de 1 a 4	39
Tabela 8	Ângulos diedros (°) selecionados dos compostos de 1 a 4	39
Tabela 9	Interações intermoleculares presentes no cristal do composto 1	42
Tabela 10	Interações intra e intermoleculares presente no cristal do composto 2	44
Tabela 11	Interações intermoleculares presentes no cristal do composto 3	46
Tabela 12	Interações intra e intermoleculares presente no cristal do composto 4	48

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DQ	Departamento de Química
HL60	Linhagem de leucemia mielóide aguda
IC ₅₀	Metade da concentração inibitória máxima
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
IUCR	União Internacional de Cristalografia
K562	Linhagem de leucemia mielóide crônica
LCQC	Laboratório de Cristalografia e Química Computacional
LQES	Laboratório de Química do Estado Sólido
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UFV	Universidade Federal de Viçosa
USP	Universidade de São Paulo

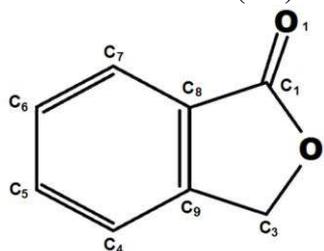
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	1
2	OBJETIVO.....	6
2.1	Objetivos específicos.....	6
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
3.1	Introdução.....	7
3.2	Estrutura cristalina.....	7
3.3	Planos cristalográficos e Índices de Miller.....	11
3.4	Difração de raios X e a lei de Bragg.....	12
3.5	O espaço recíproco.....	13
3.6	Fator de Estrutura e Densidade Eletrônica.....	15
3.7	Redução de Dados.....	17
3.8	Problema da Fase e Métodos Diretos.....	18
3.9	Síntese de Fourier – Diferença.....	22
3.10	Refinamento e análise da estrutura.....	23
4	METODOLOGIA	
4.1	Seleção e montagem das amostras.....	26
4.2	Coleta dos dados de difração.....	26
4.3	Resolução e refinamento da estrutura.....	27
4.4	Validação e Depósito em Banco de Dados.....	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1	Caracterização estrutural por difração de raios X dos compostos 1, 2, 3 e 4	30
5.2	Empacotamento cristalino dos compostos 1, 2, 3 e 4.....	42
6	CONCLUSÃO.....	51
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICE A – Grupos espaciais dos compostos de 1 a 4.....	57
	APÊNDICE B – Padrões estruturais de ligações de hidrogênio em compostos orgânicos.....	60
	APÊNDICE C – Produção científica.....	63

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Compostos cíclicos contendo elementos diferentes de carbono, conhecidos como heterocíclicos, desempenham papel importante em diversas áreas do conhecimento científico, como a pesquisa e desenvolvimento de fármacos. Dentre as diferentes classes de heterocíclicos, as ftalidas (Figura 1), também conhecidas como isobenzofuran-1(3*H*)-onas, são caracterizadas por um núcleo bicíclico derivado da fusão de um anel benzeno (A) com um anel γ -lactônico (B) (KARMAKAR *et al.*, 2014).

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



Fonte: o autor.

Desde os tempos antigos, plantas contendo ftalidas têm sido usadas em todo o mundo como medicamentos. Na medicina chinesa, há mais de dois mil anos, duas das mais conhecidas ervas, *Rhizoma chuanxiong* e *Radix agelicae sinensis*, contendo ftalidas tem sido usadas para o tratamento de doenças cerebrovasculares, cardiovasculares e menstruações irregulares. No Japão, remédios à base de plantas contendo ftalidas, como as raízes de *Angelica acutiloba* e rizomas de *Cnidium officinale*, também apresentam aplicações terapêuticas semelhantes às utilizadas na China (LIN *et al.*, 2005).

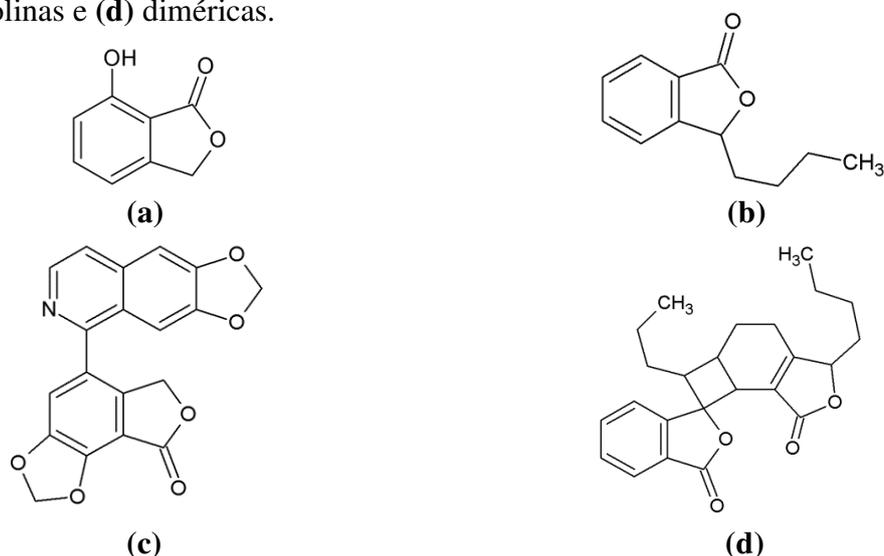
Até 2005, os compostos naturais de ftalidas mais conhecidos foram identificados a partir de plantas, mas também são encontrados em fungos e bactérias. Mais de 180 derivados naturais de ftalidas foram identificados, entre os quais cerca de 137 foram isolados a partir de uma ampla variedade de espécies de plantas. A maioria das ftalidas que ocorrem naturalmente foi relatada como sendo biologicamente ativas com uma vasta gama de atividades farmacológicas, incluindo ações sobre o sistema nervoso central, antiangina, antiagregação plaquetária, antitrombose, modulação da função cardíaca e proteção contra isquemia cerebral (LIN *et al.*, 2005).

Segundo Lin, 2005, as ftalidas naturais de origem natural são classificadas em quatro tipos baseados na estrutura química (Figuras 2a–d):

- a) C-3 não substituídas,
- b) C-3 substituídas,

- c) isoquinolinas,
- d) ftalidas diméricas.

Figura 2 – Estruturas das ftalidas: **(a)** C-3 não substituídas, **(b)** C-3 substituídas, **(c)** isoquinolinas e **(d)** diméricas.



Fonte: Lin e outros (2005).

A maioria das ftalidas naturais isoladas pertencem ao tipo C3-substituídas, sendo responsável por cerca de 61% do total conhecido, e constituem o subtipo mais importante, devido não só à sua abundância na natureza (75 compostos identificados) mas também a sua ampla atividade farmacológica (LIN *et al.*, 2005).

Durante as últimas décadas, vários produtos naturais contendo ftalidas foram isolados e constatou-se que apresentam atividades biológicas importantes, sendo utilizadas em medicamentos anti-convulsivos, modulação da função cardíaca, proteção contra isquemia cerebral, etc (LIN *et al.*, 2005).

Devido à importância e vasta aplicação desta classe de compostos, várias sínteses de isobenzofuranonas foram descritas na literatura. Em particular, ftalidas funcionalizados na posição C-3 exibem propriedades medicinais importantes para a produção de fármacos. Por exemplo, atividade antiparasitária (MISHRA *et al.*, 2014), citotoxicidade contra linhagens celulares cancerígenas (LOGRADO *et al.*, 2010; MAIA *et al.*, 2016) e drogas antiplaquetárias contra apoplexia isquemia cerebral (WANG *et al.*, 2011; DIAO *et al.*, 2013).

O grupo de pesquisa do prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, vem trabalhando há algum tempo com sínteses de ftalidas. Alguns de seus trabalhos envolveram a síntese e avaliação das atividades fitotóxica e antiproliferativa de isobenzofuran-1(3*H*)-onas C-3 funcionalizadas (TEIXEIRA *et al.*, 2013), síntese e avaliação das atividades fitotóxica e citotóxica de dezenove 3-(2-fenil-2-

oxoetil)-isobenzofuran-1(3*H*)-onas (MAIA , 2014; MAIA, 2016) e síntese e avaliação das atividades citotóxica e fungicida de isobenzofuranonas e de derivados do ácido cinâmico (LIMA *et al.*, 2014).

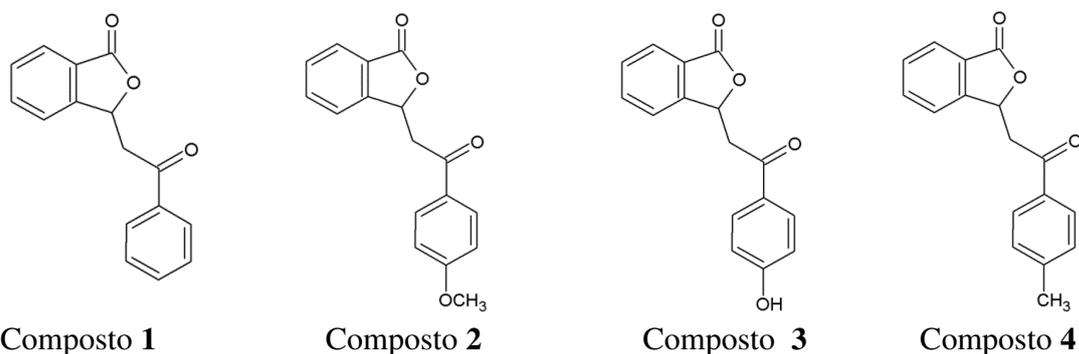
Uma parceria, firmada em 2008, entre o grupo de pesquisa supramencionado e a profa. Dr^a. Silvana Guilardi, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, propiciou a elucidação estrutural, por difração de raios X, de diversas ftalidas bem como a orientação de dissertações de mestrado (PAIXÃO *et al.*, 2012; PAIXÃO, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2014).

O conhecimento da estrutura tridimensional e supramolecular de compostos naturais e sintéticos é de grande importância uma vez que, a partir de tais informações, é possível compreender melhor suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Dentre as técnicas disponíveis para a elucidação estrutural, tais como ressonância magnética nuclear, espectroscopia no infravermelho, microscopia eletrônica, etc, a difração de raios X por monocristais é a que fornece a densidade eletrônica com alta resolução e permite determinar, com precisão atômica, a estrutura tridimensional da molécula bem como sua disposição no cristal (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

A cristalografia é fundamental não só para o estudo da estrutura dos materiais, mas também para propor modificações na estrutura, a fim de que estes tenham novas propriedades ou um comportamento diferente do material de partida. Hoje, cristalógrafos são capazes de estudar uma ampla variedade de materiais, incluindo cristais líquidos, quasicristais, minerais, projetos de medicamentos, distinção de diferentes formas sólidas de um medicamento, etc. (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Assim, este trabalho envolve a determinação da estrutura cristalina e molecular, por difração de raios X, de quatro ftalidas inéditas contendo grupos aromáticos alicíclicos substituídos na posição C-3 das isobenzofuranonas, ilustradas na Figura 3. Esses compostos fazem parte de um estudo da síntese e atividade citotóxica contra linhagens de células cancerígenas de uma série homóloga de 19 compostos (MAIA, 2016). Destes, quatro apresentaram monocristais adequados à técnica e foram recristalizados em etanol/água (2:1 v/v), após a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (MAIA, 2016).

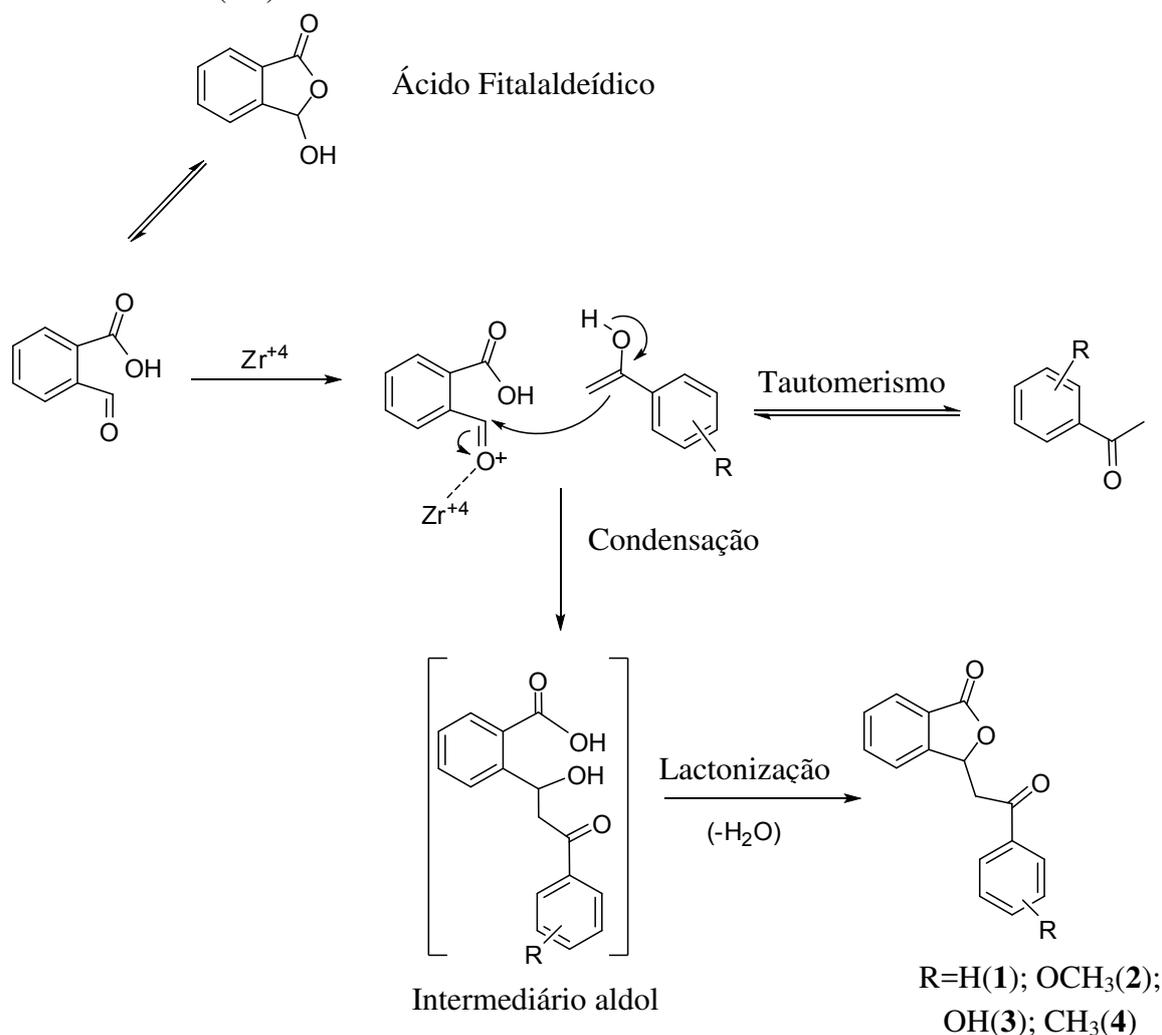
Figura 3 – Compostos caracterizados, por difração de raios X, no presente trabalho.



Fonte: o autor.

O processo de condensação/lactonização entre o ácido fitalaldeídico e diferentes cetonas é uma metodologia que fornece diferentes isobenzofuranonas C-3 funcionalizadas. A Figura 4 ilustra a proposta mecanística para obtenção dos compostos.

Figura 4 – Proposta mecanística para a formação da 3-[2-(4-R-fenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona.



Fonte: adaptado de Pereira (2013).

De acordo com esta proposta, a coordenação do grupo carbonila da função aldeído do ácido ftalaldeído com o ácido de Lewis (oxicloreto de zircônio(IV)) deixa o carbono carbonílico mais eletrofílico (ativação do grupo carbonila para o ataque nucleofílico). Em seguida, a forma enólica da acetofenona ataca o grupo carbonila ativado (adição aldólica) resultando na formação de um intermediário aldólico. Este intermerdiário, por sua vez, sofre lactonização resultando na formação dos compostos de **1** a **4** (MAIA, 2014).

Os compostos de **1** a **4** foram avaliados contra linhagens de células tumorais K562 (leucemia mielóide) e HL60 (leucemia). Os resultados, mostrados na Tabela 1, evidenciaram que os compostos **1** e **2** apresentaram os melhores resultados de IC₅₀ (valor da metade da concentração inibitória máxima), determinado após 48 h de tratamento contínuo (MAIA *et al.*, 2016).

Tabela 1 – Valores de IC₅₀ (μmol L⁻¹) obtidos quando K562 e HL60 foram tratadas com os compostos de **1** a **4**.

Composto	K562	HL60
1	93,0	15,7
2	87,9	58,0
3	> 200	> 200
4	> 200	> 200

Fonte: Dados de Maia e outros (2016).

Neste contexto, o interesse na caracterização estrutural dos compostos de **1** a **4** se deve a possibilidade da realização de estudos da relação estrutura – atividade biológica dos mesmos.

2 OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo determinar as estruturas cristalinas e moleculares, por difração de raios X, de quatro isobenzofuran-1(3*H*)-onas inéditas com potencial atividade citotóxica.

2.1 Objetivos específicos

- 2.1.1 Coletar os dados de difração de raios X dos compostos em estudo;
- 2.1.2 Resolver as estruturas, calcular comprimentos e ângulos de ligação, analisar as interações intra e intermoleculares;
- 2.1.3 Comparar as estruturas obtidas com as de derivados análogos e outros compostos correlatos já caracterizados por difração de raios X;
- 2.1.4 Verificar o efeito das variações estruturais sobre a geometria das moléculas e o empacotamento cristalino;
- 2.1.5 Implementar o banco de dados estrutural desta classe de compostos, para futuros estudos da relação estrutura – atividade biológica dos mesmos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Introdução

O estado sólido ou estado condensado da matéria é constituído por partículas (átomos, moléculas ou íons) ligadas fortemente entre si, de forma que os seus movimentos no espaço sejam restritos e, como resultado, apresentam uma estrutura rígida. A natureza e as propriedades dos sólidos dependem do tipo de forças que unem estas partículas.

Os sólidos são classificados em *crystalinos*, *semicristalinos* ou *amorfos*. Cristal (proveniente do grego *krustallas* que significa “solidificado por esfriamento”) é um sólido constituído de um grande número de partículas arranjadas em um padrão regular e periódico em todas as direções, apresentando ordem a longa distância (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Um sólido semicristalino apresenta uma parte de sua estrutura ordenada e outra amorfa, como ocorre, por exemplo, no DNA. Os sólidos amorfos, como o vidro, não possuem arranjo interno regular.

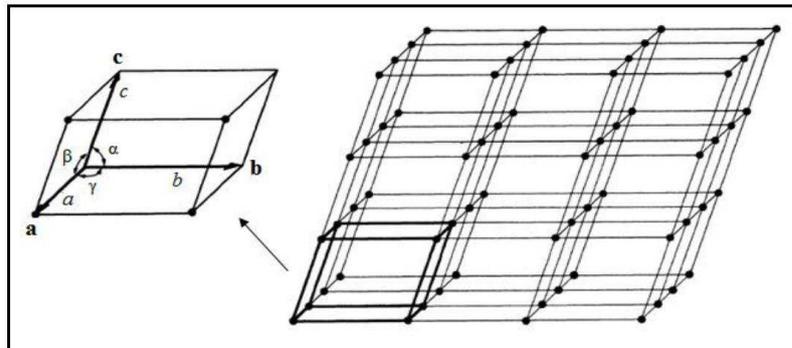
Para o entendimento da periodicidade e da natureza ordenada dos cristais, é necessária a compreensão de um conjunto de operações de simetria pelas quais a repetição de um padrão estrutural pode reproduzir o cristal.

3.2 Estrutura cristalina

Uma rede ou retículo cristalino é um arranjo geométrico regular de pontos no espaço, cada qual com a vizinhança bem determinada e semelhante a dos outros pontos, que define a estrutura interna do cristal (Figura 5).

A rede cristalina é descrita pela cela unitária que se repete periodicamente por translação nas três dimensões. A cela unitária é o elemento de volume (menor porção do cristal que conserva as propriedades originais do mesmo) que pode ser definido como um paralelepípedo que se repete por translação, conforme representado na Figura 5. Para descrevermos uma cela unitária, utilizamos seis parâmetros de rede: três axiais (**a**, **b**, **c**) e três angulares α , β , γ (CULLITY; STOCK, 2001; CLEGG, 1998).

Figura 5 – Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização.



Fonte: Cullity e Stock (2001).

De acordo com a disposição espacial dos pontos reticulares as celas podem ser: primitivas ou simples P (todos os pontos reticulares estão localizados nos vértices do paralelepípedo que constitui a cela), centradas nas faces F (apresentam pontos reticulares nos vértices e no centro de todas as faces), centradas em uma das faces (apresentam pontos reticulares nos vértices e no centro de uma das faces e são designadas pelas letras A, B ou C conforme as faces que contem os pontos reticulares), centradas no corpo I (apresentam pontos nos vértices e um ponto no centro da cela).

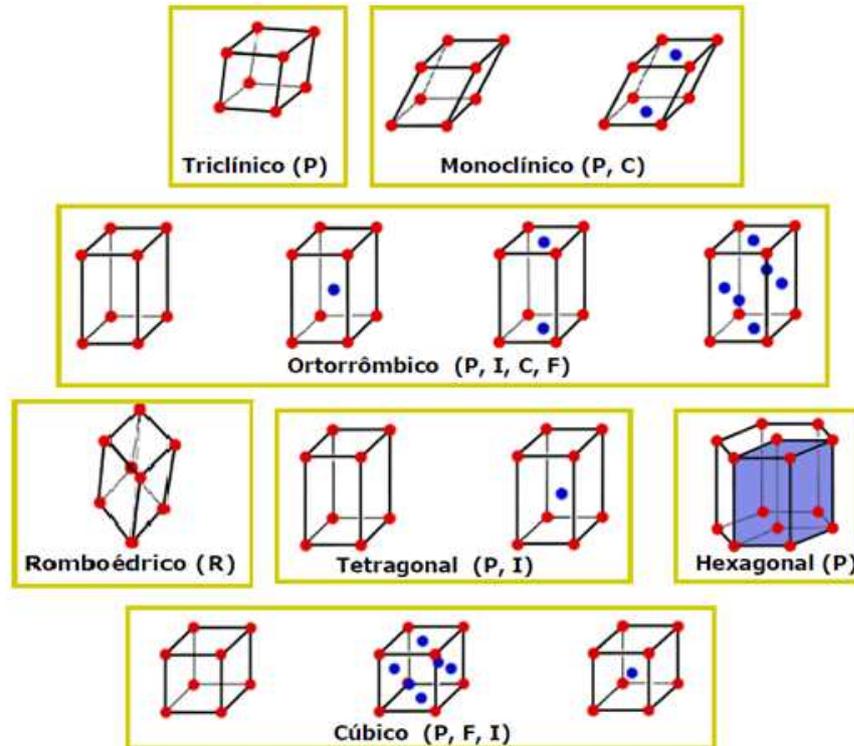
Auguste J. Bravais, em 1848, demonstrou ser possível geometricamente a construção de 14 tipos de celas unitárias (Figura 6), ou seja, todas as redes cristalinas possíveis podem ser geradas por 14 tipos de celas. Estas celas são chamadas de retículos de Bravais e podem ser agrupadas em 7 sistemas cristalinos representados na Tabela 2.

Os eixos cristalográficos servem como referência na descrição da estrutura e simetria dos cristais. Por exemplo, o sistema cúbico, de maior simetria, é caracterizado por quatro eixos de rotação de ordem 3 segundo as diagonais de um cubo e o sistema monoclinico por um eixo de rotação de ordem 2. A simetria essencial de cada sistema cristalino está ilustrada na terceira coluna da Tabela 2.

Os cristais podem ser classificados segundo os grupos pontuais de operações de simetria que une suas faces. Os 32 grupos pontuais possíveis são formados pelos 10 elementos básicos de simetria (eixos de rotação de ordem 1, 2, 3, 4, 6 e eixos de rotação com inversão $\bar{1} \equiv$ centro de inversão, $\bar{2} \equiv$ plano de reflexão m , $\bar{3}$, $\bar{4}$, $\bar{6}$) e mais 22 combinações entre eles. Apenas 22 combinações são possíveis, pois muitas levam a repetições de simetria e outras são incompatíveis com a simetria cristalina. O conjunto de operações de simetria pontual que caracteriza cada um dos 7 sistemas cristalinos está ilustrado na quarta coluna da

Tabela 2. Observa-se que dos 32 grupos pontuais, 21 não possuem um centro de inversão (CULLITY; STOCK, 2001).

Figura 6 – Os 14 Retículos de Bravais.



Fonte: adaptado de Unicamp (2016).

Tabela 2 – Parâmetros da cela unitária, simetria essencial e grupos pontuais dos sete sistemas cristalinos.

Sistema cristalino	Parâmetros da cela	Simetria essencial	Grupo Pontual
Triclínico	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$ $a \neq b \neq c$	Nenhuma	$1; \bar{1}$
Monoclínico	$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$ $a \neq b \neq c$	Um eixo de rotação de ordem 2	$2; m; 2/m$
Ortorrômbo	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ $a \neq b \neq c$	Três eixos de rotação de ordem 2 perpendiculares	$222; mm2; mmm$
Trigonal/ Romboédrico	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$ $a = b = c$	Um eixo de rotação de ordem 3	$3; \bar{3}; 32; 3m; \bar{3}m$
Tetragonal	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ $a = b \neq c$	Um eixo de rotação de ordem 4	$4; \bar{4}; 4/m; 422; 4mm; \bar{4}2m; 4/mmm$

Hexagonal	$\alpha = \beta = 90^\circ,$ $\gamma = 120^\circ,$ $a = b \neq c$	Um eixo de rotação de ordem 6	$6; \bar{6}; 6/m; 622;$ $6mm; \bar{6}m2; 6/mmm$
Cúbico	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$ $a = b = c$	Quatro eixos de rotação de ordem 3 ao longo das diagonais de corpo do cubo	$23; m\bar{3}; 432; \bar{4}3m;$ $m\bar{3}m$

Fonte: o autor.

As combinações dos retículos de Bravais com os grupos pontuais, para cada um dos sistemas cristalinos, mais as substituições possíveis dos eixos e planos pelos eixos helicoidais e planos com deslizamento dão origem aos 230 grupos espaciais que descrevem o arranjo interno dos cristais (Tabela 3). Uma descrição completa destes grupos é feita na *International Tables for X-Ray Crystallography* (HAHN, 2005).

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.*, 2011).

Tabela 3 – Os 230 grupos espaciais tridimensionais agrupados nos 7 sistemas cristalinos.

Sistema Cristalino	Grupo Pontual	Grupo Espacial
Triclínico	1	P1
	$\bar{1}$	$P\bar{1}$
Monoclínico	2	P2, P2 ₁ , C2
	m	Pm, Pc, Cm, Cc
	2/m	P2/m, P2 ₁ /m, C2/m, P2/c, P2 ₁ /c, C2/c
Ortorrômbico	222	P222, P222 ₁ , P2 ₁ 2 ₁ 2, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , C222 ₁ , C222, F222, I222, I2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
	mm2	Pmm2, Pmc2 ₁ , Pcc2, Pma2 ₁ , Pca2 ₁ , Pnc2 ₁ , Pmn2 ₁ , Pba2, Pna2 ₁ , Pnn2, Cmm2, Cmc2 ₁ , Ccc2, Amm2, Abm2, Ama2, Aba2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2
	mmm	Pmmm, Pnnn, Pccm, Pban, Pmma, Pnna, Pmna, Pcca, Pbam, Pccn, Pbcm, Pnnm, Pmmn, Pbcn, Pbca, Pnma, Cmcm, Cmca, Cmnm, Cccm, Cmna, Ccca, Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibca, Imma
Tetragonal	4	P4, P4 ₁ , P4 ₂ , P4 ₃ , I4, I4 ₁
	$\bar{4}$	$P\bar{4}$, $I\bar{4}$
	4/m	P4/m, P4 ₂ /m, P4/n, P4 ₂ /n, I4/m, I4 ₁ /a
	422	P422, P4 ₂ 2, P4 ₁ 22, P4 ₁ 2 ₁ 2, P4 ₂ 22, P4 ₂ 2 ₁ 2, P4 ₃ 22, P4 ₃ 2 ₁ 2, I422, I4 ₁ 22
	4mm	P4mm, P4bm, P4 ₂ cm, P4 ₂ nm, P4cc, P4nc, P4 ₂ mc, P4 ₂ bc, I4mm, I4cm, I4 ₁ md, I4 ₁ cd

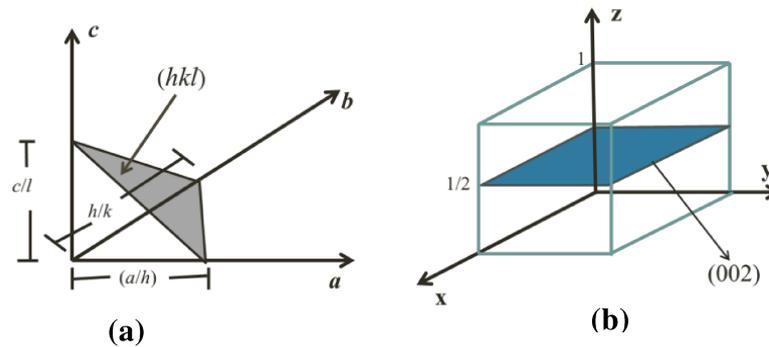
	$\bar{4}m$ 4/mmm	$P\bar{4}2m, P\bar{4}2c, P\bar{4}2_1m, P\bar{4}2_1c, P\bar{4}m2, P\bar{4}c2, P\bar{4}b2, P\bar{4}n2,$ $I\bar{4}m2, I\bar{4}c2, I\bar{4}2m, I\bar{4}2d$ $P4/mmm, P/mcc, P4/nbm, P4/nnc, P4/mbm, P4/mmc, P4/nmm,$ $P4/ncc, P4_2/mmc, P4_2/mcm, P4_2/nbc, P4_2/nnn, P4_2/mbc, P4_2/mnm,$ $P4_2/nmc, P4_2/ncm, I4/mmm, I4/mcm, I4_1/amd, I4_1/acd$
Trigonal/ Romboédrico	3 $\bar{3}$ 32 3m $\bar{3}m$	$P3, P3_1, P3_2, R3$ $P\bar{3}, R\bar{3}$ $P312, P321, P3_112, P3_121, P3_212, P3_221, R32$ $P3m1, P31m, P3c1, P31c, R3m, R3c$ $P\bar{3}m1, P\bar{3}1m, P\bar{3}c1, P\bar{3}1c, R\bar{3}m, R\bar{3}c$
Hexagonal	6 $\bar{6}$ 6/m 622 6mm $\bar{6}m2$ 6/mmm	$P6, P6_1, P6_2, P6_3, P6_4, P6_5$ $P\bar{6}$ $P6/m, P6_3/m$ $P622, P6_122, P6_222, P6_322, P6_422, P6_522$ $P6mmm, P6cc, P6_3cm, P6_3mc$ $P\bar{6}m2, P\bar{6}c2, P\bar{6}2m, P\bar{6}2c$ $P6/mmm, P6/mcc, P6_3/mcm, P6_3/mmc$
Cúbico	23 $m\bar{3}$ 432 $\bar{4}3m$ $m\bar{3}m$	$P23, P23, I23, P2_13, I2_13$ $Pm\bar{3}, Pn\bar{3}, Fm\bar{3}, Im\bar{3}, Pa\bar{3}, Ia\bar{3}$ $P432, P4_232, F432, F4_132, I432, P4_332, P4_132, I4_132$ $P\bar{4}3m, F\bar{4}3m, I\bar{4}3m, P\bar{4}3n, F\bar{4}3c, I\bar{4}3d$ $Pm\bar{3}m, Pn\bar{3}n, Pm\bar{3}n, Pn\bar{3}m, Fm\bar{3}m, Fm\bar{3}c, Fd\bar{3}m, Fd\bar{3}c,$ $Im\bar{3}m, Ia\bar{3}d$

Fonte: Franca (2004).

3.3 Planos cristalográficos e Índices de Miller

Um cristal é constituído por uma infinidade de planos de átomos separados por uma distância d . Os *índices de Miller* (hkl) constituem uma forma prática de especificar a orientação da interseção dos planos cristalinos com os eixos cristalográficos ($\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}$), sendo definidos como o inverso 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 $\mathbf{a}/h, \mathbf{b}/k, \mathbf{c}/l$ (Figura 7a). Na Figura 7b, o plano paralelo aos eixos \mathbf{a} e \mathbf{b} da cela unitária intercepta o eixo \mathbf{c} na metade do comprimento da cela e tem índices de Miller (002) (CULLITY; STOCK, 2001; GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

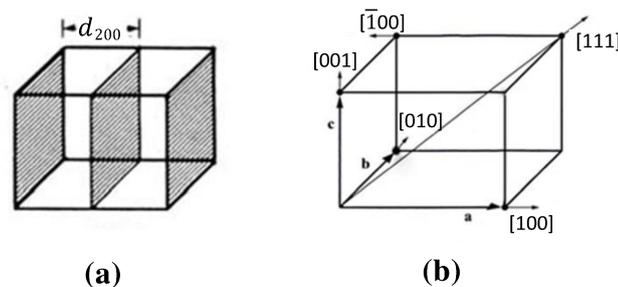
Figura 7 – (a) Descrição dos índices de Miller e **(b)** Índices de Miller do plano (002).



Fonte: adaptado de Cullity e Stock (2001).

Assim, a simbologia (hkl) representa um plano e $\{hkl\}$ representa uma família de planos (Figura 8a). A direção de qualquer linha em um retículo pode ser determinada pelo segmento que une a origem da cela unitária até o ponto de coordenadas u, v, w . Os valores de u, v, w são sempre convertidos a um conjunto de menores inteiros por multiplicação ou divisão e, escritos entre colchetes, $[uvw]$, correspondendo aos índices das direções das linhas. Direções paralelas sempre terão os mesmos índices, visto que o retículo é infinito e a origem pode ser escolhida em qualquer ponto (Figura 8b). Direções relacionadas por simetria são chamadas família de direções e representadas por $\langle uvw \rangle$. Índices negativos são designados com uma barra superior (CULLITY; STOCK, 2001).

Figura 8 – (a) Família de planos $\{200\}$ e **(b)** Índices de direções.



Fonte: adaptado de Cullity e Stock (2001).

3.4 Difração de raios X e a lei de Bragg

A radiação incidente sobre um cristal é dispersa numa variedade de maneiras. Quando o comprimento de onda da radiação (λ) está na mesma escala que o espaçamento atômico no cristal, a dispersão produzida é denominada de difração, dando origem a um conjunto de pontos bem definidos dispostos com uma geometria característica, formando assim um padrão de difração (CULLITY; STOCK, 2001; HAMMOND, 2009).

Um feixe de radiação só será difratado, quando o mesmo incide sobre um conjunto de planos em um cristal, se satisfazer as condições definidas pela lei de Bragg (interferência construtiva, Figura 9). Para um feixe de raios X incidente de comprimento de onda λ , fazendo um ângulo θ com as famílias de planos (hkl), a diferença de caminho entre as ondas espalhadas em D e B é (CULLITY; STOCK, 2001; GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

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

Geralmente, a diferença de percurso dos raios difratados não é um número inteiro de comprimento de onda e ocorre interferência destrutiva destas ondas. Porém, quando a diferença de percurso é um número inteiro de comprimento de onda, as ondas refletidas estão em fase e ocorre interferência construtiva. Assim, podemos definir $AB + BC = n\lambda$. Observa-se então uma reflexão intensa quando o ângulo de incidência com a superfície do cristal obedece a Lei de Bragg, dada por:

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

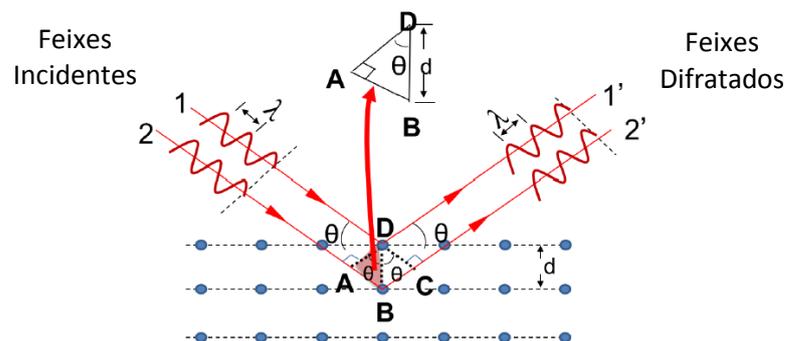
onde, n = inteiro, ordem da reflexão;

λ = comprimento de onda da radiação (raios X);

d_{hkl} = espaçamento entre as famílias de planos (hkl) na rede cristalina;

θ = ângulo de Bragg ou ângulo de incidência.

Figura 9 – Condições geométricas da lei de Bragg.



Fonte: Paixão (2013).

3.5 O espaço recíproco

Um recurso útil para associar as orientações dos planos cristalinos e as respectivas distâncias interplanares é conhecido como Rede Recíproca. Em 1921, Paul Peter Ewald desenvolveu o conceito de rede recíproca, uma formulação matemática da Lei de Bragg que

envolve o espaço recíproco e uma esfera de reflexão, onde as famílias de planos em cristais podem ser representadas simplesmente por suas normais, que são especificados como vetores da rede recíproca e podem ser usados para definir um padrão de pontos do espaço recíproco (WOOLFSON, 1997).

No espaço recíproco, os eixos da cela unitária são definidos como vetores \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* e \mathbf{c}^* , obedecendo as seguintes relações:

$$\mathbf{a}^* = \frac{\mathbf{b} \times \mathbf{c}}{V}, \quad \mathbf{b}^* = \frac{\mathbf{c} \times \mathbf{a}}{V}, \quad \mathbf{c}^* = \frac{\mathbf{a} \times \mathbf{b}}{V} \quad (3)$$

onde \mathbf{a} , \mathbf{b} , \mathbf{c} são parâmetros da cela unitária, V o volume da cela e \times o produto vetorial. O volume V^* da cela recíproca é definido como $V^* = \frac{1}{V}$ (WOOLFSON, 1997). Cada vetor da rede recíproca é perpendicular a uma família de planos da rede direta. Estes vetores são definidos de maneira a satisfazer o Teorema de Sayre:

$$\mathbf{a} \cdot \mathbf{a}^* = 1, \quad \mathbf{b} \cdot \mathbf{b}^* = 1, \quad \mathbf{c} \cdot \mathbf{c}^* = 1 \quad (4)$$

e

$$\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}^* = 0, \quad \mathbf{a} \cdot \mathbf{c}^* = 0, \quad \mathbf{b} \cdot \mathbf{a}^* = 0, \quad \mathbf{b} \cdot \mathbf{c}^* = 0, \quad \mathbf{c} \cdot \mathbf{a}^* = 0, \quad \mathbf{c} \cdot \mathbf{b}^* = 0 \quad (5)$$

e assim, os vetores \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} definem o espaço direto e os vetores \mathbf{a}^* , \mathbf{b}^* e \mathbf{c}^* definem o espaço recíproco.

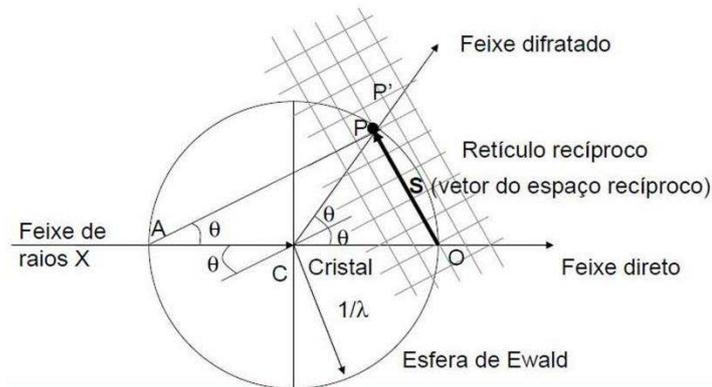
Assim, podem-se definir os vetores posição \mathbf{r} e \mathbf{s} dos átomos na cela unitária (em termos das coordenadas fracionárias $x = \frac{x}{a}$, $y = \frac{y}{b}$ e $z = \frac{z}{c}$) e na cela recíproca, respectivamente, como sendo:

$$\mathbf{r} = x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c} \quad \text{e} \quad \mathbf{s} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^* \quad (6)$$

Reorganizando a equação da lei de Bragg em termos de θ , e com $n = 1$, obtemos:

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

e verifica-se que o valor de $\text{sen } \theta$ é proporcional ao inverso do espaçamento interplanar. Assim, podemos interpretar o fenômeno da difração de raios X, considerando-se uma esfera centrada no cristal, de raio $1/\lambda$, como mostra a Figura 10, chamada esfera de Ewald ou esfera de reflexão. Na Figura 10, considerando um cristal em C, sobre um feixe de raios X (de comprimento de onda λ), a esfera de reflexão é o círculo centrado em C, de raio $1/\lambda$, que passa pela origem do espaço recíproco em O.

Figura 10 – Esfera de Ewald.

Fonte: Junior (2006).

Considerando o triângulo APO, temos que o ângulo PÂO é θ , assim:

$$\text{sen } \theta = \frac{S}{2/\lambda} \quad (8)$$

P é um ponto do espaço recíproco, logo, seu comprimento é $1/d_{hkl}$ e obtemos:

$$\text{sen } \theta = \frac{1/d_{hkl}}{2/\lambda} \quad (9)$$

que reescrevendo obtem-se a Equação 9 que é a lei de Bragg para $n = 1$. Assim, quando um ponto da rede recíproca coincide com a superfície da esfera de Ewald, ocorre uma reflexão, e a lei de Bragg é satisfeita. Ao girarmos o cristal, giramos o retículo recíproco, trazendo novos pontos em condição de difração, como, por exemplo, o ponto P'.

Partindo do princípio de que a esfera de reflexão é uma esfera rígida, cujo volume representa todas as intensidades (I_{hkl}), pode-se supor, utilizando a 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. Um exemplo é um cristal monoclinico, cuja simetria de Laue é $2/m$, onde somente um quadrante da esfera de reflexão corresponde às reflexões independentes.

3.6 Fator de Estrutura e Densidade Eletrônica

Devido ao fato dos raios X serem espalhados por elétrons dos átomos, uma propriedade para seu tratamento matemático é a densidade eletrônica, representada pela letra grega ρ , que tem certo valor em cada ponto \mathbf{r} da cela unitária (SAND, 1988).

A densidade de elétrons é uma função periódica, representada por uma série de Fourier:

$$\begin{aligned}\rho(xyz) &= \frac{1}{V} \sum_{h \rightarrow -\infty}^{\infty} \sum_{k \rightarrow -\infty}^{\infty} \sum_{l \rightarrow -\infty}^{\infty} F_{hkl} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \\ &= \frac{1}{V} \sum_{h \rightarrow -\infty}^{\infty} \sum_{k \rightarrow -\infty}^{\infty} \sum_{l \rightarrow -\infty}^{\infty} |F_{hkl}| e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} e^{i\varphi_{hkl}}\end{aligned}\quad (10)$$

em que $F(hkl)$ representa a resultante das ondas espalhadas na direção da reflexão (hkl) pelos átomos da cela unitária e é chamado fator de estrutura. O módulo do fator de estrutura $|F_{hkl}|$ é dado por:

$$|F_{hkl}| = \frac{\text{amplitude da onda espalhada por todos os átomos da cela unitária}}{\text{amplitude da onda espalhada por um elétron}} \quad (11)$$

Seus módulos estão diretamente relacionados com as intensidades das reflexões do espectro e φ_{hkl} representa as "fases" das reflexões (SAND, 1988).

O fator de estrutura é um número complexo e representa a amplitude e a fase de uma onda espalhada por todos os átomos da cela unitária em uma dada direção prevista pela lei de Bragg, para uma reflexão hkl . O fator de estrutura é definido como:

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^N f_j e^{i\varphi_{hkl}} = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} = |F_{hkl}| e^{i\varphi_{hkl}} \quad (12)$$

onde f é o fator de espalhamento atômico definido pela Equação 13, x_j, y_j e z_j são as coordenadas fracionárias do átomo j na cela unitária (CULLITY; STOCK, 2001).

O fator de espalhamento atômico mede a amplitude das ondas de raios X espalhadas por um único átomo. 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). Assim, o fator de espalhamento atômico em uma dada direção é:

$$f = \frac{\text{amplitude da onda espalhada por um átomo}}{\text{amplitude da onda espalhada por um elétron isolado}} \quad (13)$$

Como os átomos nos sólidos cristalinos não se encontram no estado estacionário, o fator de espalhamento atômico sofrerá uma redução em função da vibração térmica, sendo descrito por:

$$f_j = f_0 \exp \frac{-B \text{sen}^2 \theta}{\lambda^2} \quad (14)$$

sendo f_0 igual ao fator de espalhamento do átomo estacionário e isolado, e B o fator de temperatura definido como:

$$B = 8\pi^2 \bar{\mu}^2 \quad (15)$$

onde $\bar{\mu}^2$ é a amplitude quadrática média da vibração atômica (CLEGG, 1998; CULLITY; STOCK, 2001). Assim, podemos escrever o fator de estrutura como:

$$F_{hkl} = \sum_j f_j \exp \left(-\frac{8\pi^2 \bar{\mu}^2 \text{sen}^2 \theta}{\lambda^2} \right) \exp[2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)] \quad (16)$$

A intensidade do feixe difratado para cada família de planos (hkl) é proporcional ao quadrado do módulo do fator de estrutura (Equação 17). Assim, para transformar esta proporcionalidade em igualdade é preciso corrigir a intensidade por alguns fatores, processo chamado de Redução dos Dados.

$$I_{hkl} \propto |F_{hkl}|^2 \quad (17)$$

3.7 Redução de Dados

Os fatores que afetam as intensidades de difração coletadas são (CULLITY; STOCK, 2001):

$$|F_{hkl}| = \left(\frac{k I_{hkl}}{ALp} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (18)$$

onde k é o fator de escala, L é o fator de Lorentz para nível zero de reflexão expresso por $(2 \text{sen} \theta \cdot \cos \theta)^{-1}$, $p = \frac{1}{2}(1 + \cos^2 2\theta)$ é o fator de correção por polarização assumindo que o cristal difratante seja um mosaico ideal e A é o fator de correção por absorção ($I = I_0 e^{-\mu x}$, onde I é a intensidade dos feixes de raios X transmitidos; I_0 é a intensidade dos feixes de raios X incidentes, μ é o coeficiente de absorção linear do material e x é a espessura da substância atravessada).

O fator de escala depende das condições da coleta dos dados, como volume do cristal e da cela unitária, comprimento de onda da radiação, etc. e é responsável por converter os módulos dos fatores de estrutura em valores relativos para grandezas absolutas.

O fator de Lorentz depende da técnica da coleta de dados e do equipamento utilizado.

O fator de polarização é a correção de polarização quando o feixe incidente não é polarizado, como no caso da radiação emitida por um tubo de raios X.

O fator de correção por absorção é responsável por corrigir a diminuição progressiva da intensidade da onda difratada ao atravessar o material.

Assim, levando em consideração os fatores descritos acima, podem-se contornar os fatores físicos e do equipamento, e transformar a proporcionalidade descrita na Equação 17 numa igualdade descrita pela Equação 18.

3.8 O Problema da Fase e Métodos Diretos

Na Equação 10, o problema da fase fica evidente, uma vez que a função $\rho(\mathbf{r})$ para cada posição xyz da cela unitária depende do conhecimento das fases que são perdidas no processo de medida (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Em geral, a solução do problema da fase em cristalografia de pequenas moléculas é obtida pelos Métodos Diretos (GIACOVAZZO *et al.*, 2011), uma metodologia que objetiva encontrar as fases dos Fatores de Estrutura $F(\mathbf{s})$ através de relações matemáticas, diretamente a partir de um simples conjunto de intensidades medidos experimentalmente.

Os Métodos Diretos foram introduzidos pela primeira vez por Hauptmann e Karle em 1953 para resolver o problema da fase (HAUPTMAN; KARLE, 1953). Em 1976, métodos diretos foram aplicados pela primeira vez aos dados de difração de elétrons por Dorset e Hauptman (DORSET; HAUPTMAN, 1976).

Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes, mas, felizmente, no caso da difração de raios X, as amplitudes dos fatores de estrutura $|F(\mathbf{s})|$ e as fases estão relacionadas através do conhecimento da função densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ (CLEGG, 1998; STOUT; JENSEN, 1968) conforme a Equação 10.

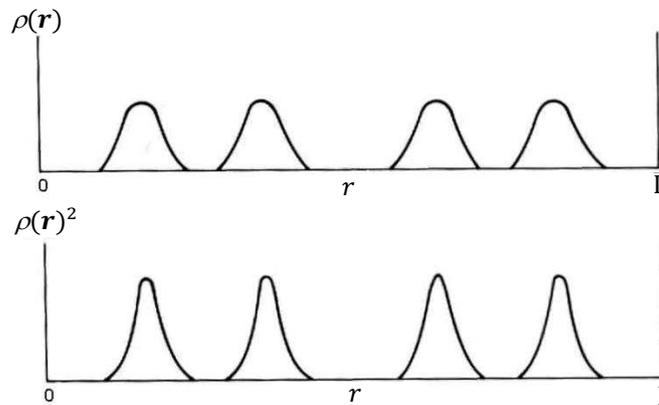
Inicialmente, para resolver o problema da fase, os fatores de estrutura F_{hkl} devem ser convertidos em fatores de estrutura normalizados E_{hkl} . Assim, o problema do decaimento do fator de espalhamento atômico com o aumento de $\sin\theta/\lambda$ é resolvido, e definindo que $\langle |E_{hkl}|^2 \rangle = 1$, temos que:

$$|E_{hkl}| = \frac{|F_{hkl}|}{\sqrt{\langle |F_{hkl}|^2 \rangle}} = \frac{|F_{hkl}|}{\sqrt{\varepsilon (\sum_{j=1}^N f_i)^2}} \quad (19)$$

sendo ε o fator de multiplicidade, que depende da simetria do grupo espacial (CULLITY; STOCK, 2001).

Partindo da condição de atomicidade, Sayre em 1953, considerando que a estrutura é formada por átomos discretos e iguais, a função densidade eletrônica $[\rho(\mathbf{r})]$ e a função quadrática da densidade eletrônica $[\rho(\mathbf{r})^2]$ são similares e apresentam máximos em posições coincidentes, como mostra a Figura 11.

Figura 11 – Comparação das funções $\rho(\mathbf{r})$ e $\rho(\mathbf{r})^2$ para uma estrutura unidimensional, com átomos iguais e discretos, sendo \mathbf{r} o vetor posição de um ponto qualquer da cela unitária.



Fonte: Giacovazzo e outros (2011).

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

$$F(\mathbf{h}) = f \sum_{j=1}^N e^{2\pi i \mathbf{s} \cdot \mathbf{r}_j} \quad (20)$$

e o fator de estrutura definido para $\rho(\mathbf{r})^2$ é dado por:

$$G(\mathbf{h}) = g \sum_{j=1}^N e^{2\pi i \mathbf{s} \cdot \mathbf{r}_j} \quad (21)$$

Dividindo as Equações 20 e 21, temos:

$$\frac{F(\mathbf{h})}{G(\mathbf{h})} = \frac{f}{g} \rightarrow F(\mathbf{h}) = \frac{f}{g} G(\mathbf{h}) = \theta_{\mathbf{h}} G(\mathbf{h}) \quad (22)$$

Resulta da teoria de Fourier que a operação de elevar ao quadrado qualquer função equivale à operação de auto-convolução. Assim, Segundo o Teorema da Convolução, a transformada de Fourier de um produto de duas funções é dado 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, então se $C(S) = F(S).G(S) \rightarrow c(x) = f(x) * g(x)$ onde $*$ é o operador convolução, $G(\mathbf{h})$ é a convolução de $F(\mathbf{h})$ com $F(\mathbf{h})$. Assim:

$$G(\mathbf{h}) = \frac{1}{V} \sum_k F(\mathbf{k})F(\mathbf{h} - \mathbf{k}) \quad (23)$$

Substituindo a Equação 23 em 22, tem-se:

$$F(\mathbf{h}) = \frac{\theta_h}{V} \sum_k F(\mathbf{k})F(\mathbf{h} - \mathbf{k}) \quad (24)$$

Multiplicando os dois lados da Equação 24 por $F(-\mathbf{h})$, obtém-se a forma geral da equação de Sayre:

$$|F(\mathbf{h})|^2 = \frac{\theta_h}{V} \sum_k |F(-\mathbf{h})F(\mathbf{k})F(\mathbf{h} - \mathbf{k})| e^{i(\varphi_{-\mathbf{h}} + \varphi_{\mathbf{k}} + \varphi_{\mathbf{h}-\mathbf{k}})} \quad (25)$$

Se $|F(\mathbf{h})|$ for grande, então o lado esquerdo da Equação 25 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:

$$\varphi_{-\mathbf{h}} + \varphi_{\mathbf{k}} + \varphi_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} \cong 0 \quad (26)$$

➤ 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:

$$S_{-\mathbf{h}} \cdot S_{\mathbf{k}} \cdot S_{\mathbf{h}-\mathbf{k}} \cong + \quad (27)$$

As relações 26 e 27 não são igualdades, indicando a 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 são:

- $F(000)$ depende apenas do conteúdo da cela unitária e fornece o número de elétrons desta cela unitária;
- $F(\mathbf{h}) \cdot F(-\mathbf{h}) = |F(\mathbf{h})|^2$ 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 Multissolução. 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 28) tantas vezes quantas forem as indicações múltiplas de fase.

$$tg \beta(\mathbf{h}) = \frac{\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) sen[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})]}{\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) cos[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})]} \quad (28)$$

onde $K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) = 2N^{-1/2}|E(\mathbf{h})E(\mathbf{k})E(\mathbf{h} - \mathbf{k})|$ e $\sum_{\mathbf{k}}$ envolve os mais altos valores dos fatores de estrutura normalizados (E).

O procedimento para 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 por:

$$\alpha^2(\mathbf{h}) = \left(\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) cos[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})] \right)^2 + \left(\sum_{\mathbf{k}} K(\mathbf{h}, \mathbf{k}) sen[\varphi(\mathbf{k}) + \varphi(\mathbf{h} - \mathbf{k})] \right)^2 \quad (29)$$

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 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 enantiomorfo (para estruturas não centrossimétricas). Aquelas com os maiores valores dos E 's que estejam entre as finais serão escolhidas para construir 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 permitam distinguir o conjunto de fases correto entre os obtidos. Para este propósito, utilizam-se funções denominadas *Figuras de Mérito*, que se baseiam em propriedades que o conjunto final de fases correto deve possuir. Várias figuras de mérito são propostas atualmente, mas sua utilização prática varia em função do programa usado na determinação da estrutura (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Após a escolha do melhor conjunto de fases é possível obter um mapa de densidade eletrônica e, a partir deste, as posições atômicas, do qual se extrairá o modelo inicial ou parcial da estrutura. Os máximos do mapa de densidade correspondem às coordenadas fracionárias dos átomos na cela unitária. O restante dos átomos da estrutura pode ser encontrado, a partir do fragmento conhecido, através de síntese de Fourier – Diferença.

3.9 Síntese de Fourier – Diferença

A obtenção de sínteses de Fourier – Diferença consiste em um método complementar que permite a localização de átomos que não foram incluídos no modelo estrutural. 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, $\Delta F = |F_0| - |F_c|$ (STOUT; JENSEN, 1968). A síntese de Fourier cujos coeficientes são módulos de fator de estrutura calculados pelos métodos diretos, pode ser expressa por (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$\rho_c = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_c e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (30)$$

enquanto a síntese que utiliza os fatores de estrutura observados como coeficientes pode ser expressa por:

$$\rho_0 = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_0 e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (31)$$

Subtraindo-se as duas séries, dadas pelas equações 30 e 31, obtém-se a seguinte série:

$$\Delta\rho = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l (F_0 - F_c) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (32)$$

A Equação 32 representa a diferença entre a densidade eletrônica real (observada ou experimental) e a densidade eletrônica proveniente do cálculo do fator de estrutura. Infelizmente, os valores das fases observadas (φ_o) não são conhecidos e assumindo que $\varphi_o \approx \varphi_c$, pode-se chegar à expressão final da “síntese de Fourier – Diferença”:

$$\Delta\rho = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l (|F_0| - |F_c|) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)+i\varphi_c} \quad (33)$$

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.

3.10 Refinamento e análise da estrutura

A fim de criar um modelo mais completo do cristal, adição ou eliminação de átomos, alterações do elemento ou ocorrências de vibrações térmicas precisam ser realizadas a fim de produzir um modelo melhor. Este processo é chamado de refinamento e é feito para trazer o modelo mais próximo da estrutura real.

As figuras de mérito chamadas de índices de discordância avaliam o modelo refinado. O fator residual, ou fator R , é um índice de discordância, que representa o grau de precisão do modelo cristalográfico construído, conforme a Equação 34. Este é análogo a um cálculo simples de erro, e como tal, é geralmente expresso como uma porcentagem. Quanto mais baixo for o fator R , melhor o modelo. O cálculo do fator R envolve o somatório dos fatores de estrutura observados (F_0) menos os fatores estrutura calculadas (F_c), dividido pelo somatório dos fatores de estrutura observada (F_0).

$$R = \frac{\sum ||F_0| - |F_c||}{\sum |F_0|} \quad (34)$$

Elevados ao quadrado todos os fatores de estrutura associados, os correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação aos correspondentes às reflexões fracas, sendo obtida a figura de mérito R_w , que é definida como:

$$R_w = \left[\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (35)$$

onde w é o fator de ponderação (peso).

O fator residual *Goof* ou S (*goodness of fit*) apresentado na Equação 36 indica a qualidade do ajuste e depende tanto da diferença entre valores do fator de estrutura observados experimentalmente e calculados, quanto dos números de parâmetros e dados observados. Assim, seu valor final deverá ser próximo de 1.

$$S = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{n - p} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (36)$$

onde n é o número de reflexões observadas e p é o número total de parâmetros refinados.

O refinamento é finalizado quando não houver mais alterações nos parâmetros atômicos e no sistema de peso, sendo este definido pela Equação 37:

$$w = \frac{1}{[\sigma^2 F_o^2 + (aP)^2 + bP]} \quad (37)$$

sendo a e b parâmetros empíricos e P igual a:

$$P = \frac{2F_c^2 + \text{Max}(F_o^2, 0)}{3} \quad (38)$$

A densidade dos compostos foi calculada de acordo com a expressão:

$$D_c = \frac{Z \cdot MM}{V \cdot N} \quad (39)$$

onde Z é o número de “unidades estruturais” por cela unitária, MM é a massa molar, V é o volume da cela unitária e N é o número de Avogrado = $6,02 \times 10^{23}$.

Os testes de validação foram executados pelo programa PLATON (SPEK, 2009), e ao final, foi gerado um arquivo com extensão.CIF para verificação da estrutura refinada. Esta verificação pode ser realizada *online*, pelo site da *International Union of Crystallography* (IUCr) através do *check CIF*. Após toda a etapa de validação e análise de dados, o modelo

crystallográfico no formato CIF pode ser depositado no banco de dados *Cambridge Structural Database* (CSD) (GROOM *et al.*, 2016) mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC).

4 METODOLOGIA

4.1 Seleção e montagem das amostras

Os compostos em estudo, ilustrados na Figura 3, foram sintetizados, caracterizados espectroscopicamente e recristalizados pelo grupo de pesquisa do prof. Dr. Róbson Ricardo Teixeira do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (MAIA, 2014; MAIA *et al.*, 2016).

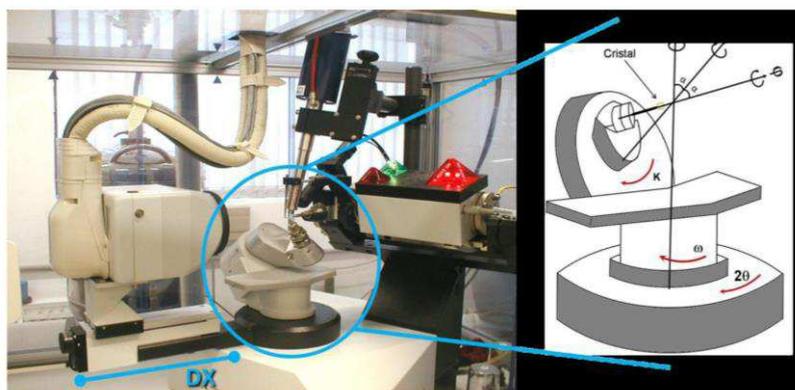
A seleção de cristais de tamanho adequado (de 0,05 a 0,35 mm) foi realizada com o auxílio de um microscópio acoplado a um polarizador de luz. A presença de monocristais é evidenciada quando os mesmos são capazes de polarizar uniformemente a luz, ou seja, emitirem apenas uma coloração quando expostos à luz plano polarizada.

Após a seleção dos monocristais, estes foram colocados na extremidade de fibras de vidro com espessura próxima ao tamanho do cristal para realização da coleta de dados de difração de raios X. A fibra de vidro é usada por ser amorfa e não apresentar difração nem absorção considerável frente à radiação dos raios X. Concluída esta etapa, procedeu-se a coleta de dados de difração.

4.2 Coleta dos dados de difração

Cada fibra de vidro contendo monocristal foi posicionada na cabeça goniométrica de um difratômetro Kappa CCD da Enraf Nonius (Figura 12) instalado no Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo, em parceria com o prof. Dr. Javier Ellena.

Figura 12 – Imagem do difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD instalado no Instituto de Física de São Carlos-USP.



Fonte: Paixão (2013).

Este equipamento consiste basicamente de três componentes: uma fonte de raios X, um goniômetro com geometria *kappa* (destinado a centrar e rotacionar o cristal para posicioná-lo defronte ao feixe de raios X) e um detector de área tipo CCD (*Charge Coupled Deviced*) para captar as imagens. O goniômetro *kappa* possui um sistema de quatro graus de liberdade: θ (*theta*), ω (*ômega*), κ (*kappa*) e φ (*phi*). A cabeça goniométrica está montada na direção do eixo φ apoiada sobre o bloco κ , entre o colimador de feixes de raios X e o detector CCD. O terceiro movimento de rotação do cristal é através do bloco *ômega*, que está conectado ao bloco *kappa* e à base do difratômetro. O quarto eixo rotacional 2θ movimentava o detector ao redor do braço goniométrico. O detector pode movimentar-se ainda através do eixo translacional, DX, que varia a distância do detector em relação ao cristal, sendo menor quanto menor forem as dimensões da cela unitária do cristal e vice-versa.

Para as medidas das intensidades dos feixes de raios X difratados pelos cristais utilizou-se radiação Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromatizada com cristal de grafite. Os picos de difração foram coletados, amplificados, digitalizados e enviados pelo detector ao computador, que fornece perfis do padrão de difração do cristal.

Os refinamentos dos parâmetros finais das celas unitárias foram baseados em todas as reflexões e a coleta de dados foi feita usando o programa COLLECT (Nonius, 2000). A indexação e integração das reflexões foram executadas com o sistema de programas HKL Denzo–Scalepack (OTWINOWSKI; MINOR, 1997).

4.3 Resolução e refinamento da estrutura

Para a solução e refinamento das estruturas dos compostos em estudo foram utilizados os softwares *SIR-92* (ALTOMARE *et al.*, 1994) e *SHELXL-2014* (SHELDRICK, 2015), respectivamente, do pacote de programas WINGX (FARRUGIA, 2012). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos e os mapas de densidade eletrônica (mapas de Fourier) obtidos propiciaram a localização das posições dos átomos de carbono e oxigênio. Os parâmetros posicionais destes átomos foram inicialmente refinados de forma isotrópica e posteriormente de forma anisotrópica, pelo método de Mínimos Quadrados, usando matriz completa, com o programa *SHELXL-2014* (SHELDRICK, 2015).

Todos os átomos de hidrogênios ligados a átomos de carbono ou oxigênio foram fixados e 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 de 50% para os átomos de hidrogênio do grupo metila e da hidroxila.

Para átomos de hidrogênio ligados a carbonos aromáticos, grupo metila e metileno, as distâncias C–H foram fixadas em 0,93; 0,96 e 0,97 Å, respectivamente e para átomos de hidrogênio ligados a oxigênio o comprimento de ligação O–H foi fixado em 0,82 Å. Todos os ciclos de refinamento foram acompanhados por cálculos de comprimentos e ângulos de ligação para averiguação da confiabilidade do modelo estrutural proposto para as moléculas.

Os quatro compostos apresentaram coeficientes de absorção linear (μ) próximo de $0,1 \text{ mm}^{-1}$. Dessa forma, não foi realizada correção por absorção, pois de acordo com a União Internacional de Cristalografia (IUCR), se μ apresenta valores menores do que $0,1 \text{ mm}^{-1}$, geralmente não é necessário realizar correção por absorção.

A avaliação da consistência entre o modelo cristalográfico obtido e a estrutura real foi verificada pelos índices de discordância R (Equação 34) e R_w . Em geral, para uma estrutura confiável, estes índices devem ser o menor possível após o refinamento, indicando melhor concordância entre os dados experimentais e o modelo proposto para a estrutura da molécula (CLEGG, 1998).

Outro importante índice usado para avaliar a qualidade do refinamento da estrutura cristalográfica foi o *Goodness of Fit* (*GooF* ou S), onde foi realizado uma comparação entre os fatores de estrutura medidos experimentalmente e aqueles calculados teoricamente.

4.4 Validação e Depósito em Banco de Dados

Após o término do refinamento, as validações dos resultados cristalográficos se deram por intermédio do programa PLATON (SPEK, 2009), no qual foram realizadas análises supramoleculares e determinação das interações intra/intermoleculares presentes no empacotamento cristalino.

As informações dos refinamentos, coletas e análises realizadas na determinação estrutural encontram-se no arquivo com extensão “.cif” (*Crystallography Information File*), que foram validados pelo programa enCIFer (ALLEN *et al.*, 2004) e na plataforma *online* disponível em <http://checkcif.iucr.org>. Concluída a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato “.cif” foi depositado no banco de dados CSD mantido pelo CCDC.

Para confecção dos desenhos foram utilizados os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 2012), levando em consideração o posicionamento mais provável dos átomos, descrito pelos elipsoides de probabilidade, e MERCURY (MACRAE *et al.*, 2006) para desenhos do empacotamento cristalino, interações e planos traçados pelas moléculas. A versão de

avaliação do programa HyperChem7 (Hypercube, 2002) propiciou os desenhos das sobreposições das estruturas dos compostos em estudo. Para o desenho destas sobreposições, considerou-se a ftalida como esqueleto básico e avaliou-se a liberdade conformacional do substituinte em C3.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos a partir da determinação estrutural, por difração de raios X, de quatro compostos de isobenzofuran-1(3*H*)-onas substituídas na posição C3. Serão abordados os parâmetros geométricos, a conformação das moléculas e as interações presentes no empacotamento cristalino.

5.1 Caracterização estrutural por difração de raios X dos compostos 1, 2, 3 e 4

A Tabela 4 ilustra os principais dados cristalográficos e de refinamento das estruturas dos compostos em estudo, a saber:

- (1) 3-(2-fenil-2-oxoetil)-isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- (2) 3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- (3) 3-[2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona;
- (4) 3-[2(4-metilfenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona.

Tabela 4 – Dados cristalográficos dos compostos de 1 a 4.

Composto	1 (H)	2 (OCH ₃)	3 (OH)	4 (CH ₃)	
Fórmula	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	C ₁₇ H ₁₄ O ₄	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	C ₁₇ H ₁₄ O ₃	
Dimensões do cristal (mm)	0,564x0,129x0,102	0,461x0,114x0,108	0,378x0,328x0,228	0,274x0,080x0,031	
Θ (°)	0,41; 25,68	0,41; 27,1	0,41; 25,35	0,41; 26,02	
Massa Molar (g mol⁻¹)	252,26	282,28	268,26	266,28	
Temperatura de coleta (K)	293(2)	100(2)	293(2)	100(2)	
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	
Grupo Espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ /n	P2 ₁ /a	C2/c	
Parâmetros da cela unitária (Å,°)	<i>a</i>	5,1576(3)	5,0961(1)	14,1844(2)	29,455(1)
	<i>b</i>	11,2224(5)	11,2354(2)	5,9253(1)	5,5906(2)
	<i>c</i>	21,303(1)	23,6337(6)	15,1440(4)	15,6892(8)
	<i>β</i>	90	92,543(1)	102,230(1)	97,124(1)
Volume da cela (Å³); Z	1233,0(1); 4	1351,86(5); 4	1243,92(4); 4	2563,6(2); 8	
Densidade Calculada (g cm⁻³)	1,359	1,387	1,432	1,380	
Coefficiente de absorção (mm⁻¹)	0,094	0,099	0,103	0,094	
F(000), S	528; 1,082	592; 1,119	560; 1,166	1120; 1,004	
Intervalo de <i>hkl</i>	0,6; 0,13; 0,25	-6,6; -14,14; 0,30	-16,16; -7,7; 0,18	-35,35; 0,6; 0,19	
R [I > 2σ(I)], R	0,0646; 0,1925	0,0415; 0,1162	0,0541; 0,1378	0,0620; 0,1732	
R (todos os dados), R_w	0,0969; 0,2309	0,0581; 0,1441	0,0611; 0,1501	0,1088; 0,2111	
Parâmetros refinados; Δρ_{máx}; Δρ_{min} (eÅ⁻³)	172; 0,233; -0,305	190; 0,343; -0,310	182; 0,534; -0,284	181; 0,644; -0,432	
Reflexões coletadas; reflexões únicas; R_{int}	5122; 968; 0,053	16676; 2330; 0,036	10727; 1848; 0,04	14927; 1548; 0,095	

Fonte: o autor.

A análise das reflexões coletadas evidenciou que o composto **1** cristaliza no sistema ortorrômbico, simetria de Laue mmm , que apresenta as reflexões independentes correspondentes a $1/8$ da esfera de reflexão, pois:

$$I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} = I_{\bar{h}k\bar{l}} = I_{h\bar{k}\bar{l}} = I_{\bar{h}\bar{k}l} = I_{\bar{h}kl} = I_{h\bar{k}l} = I_{hkl} \quad (40)$$

Analisando a estatística da distribuição de probabilidade dos módulos dos Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, ficou evidente que o composto não apresenta centro de inversão. Assim, do conjunto de dados de intensidade analisados, foram observadas as seguintes ausências sistemáticas:

- $h00$ – ausente quando $h = 2n + 1$ (eixo helicoidal 2_1 na direção do eixo a);
- $0k0$ – ausente quando $k = 2n + 1$ (eixo helicoidal 2_1 na direção do eixo b);
- $00l$ – ausente quando $l = 2n + 1$ (eixo helicoidal 2_1 na direção do eixo c).

O fato de não ocorrer ausência sistemática sobre a reflexão geral hkl indica que a cela unitária é primitiva e, conseqüentemente, o grupo espacial é $P 2_1 2_1 2_1$, ilustrado no Apêndice A.

Os compostos **2**, **3** e **4** cristalizam no sistema monoclinico, grupo de Laue $2/m$, em diferentes grupos espaciais. As reflexões independentes correspondem a $1/4$ da esfera de reflexão, pois:

$$\begin{aligned} I_{hkl} &= I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} = I_{\bar{h}k\bar{l}} = I_{h\bar{k}l} \\ I_{\bar{h}kl} &= I_{h\bar{k}\bar{l}} = I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}l} \\ I_{hkl} &\neq I_{\bar{h}kl} \end{aligned} \quad (41)$$

A análise estatística da distribuição de probabilidade dos módulos de Fatores de Estrutura Normalizados $|E|$, evidenciou que os compostos **2**, **3** e **4** apresentam centro de inversão. Assim, do conjunto de dados de intensidade analisados, foram observadas as seguintes ausências sistemáticas:

Composto 2

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

Composto 3

- $h0l$ – ausente quando $h = 2n + 1$ (espelho no plano ac , com translação em a);

- $0k0$ – ausente quando $k = 2n + 1$ (eixo helicoidal 2_1 na direção do eixo b).

Composto 4

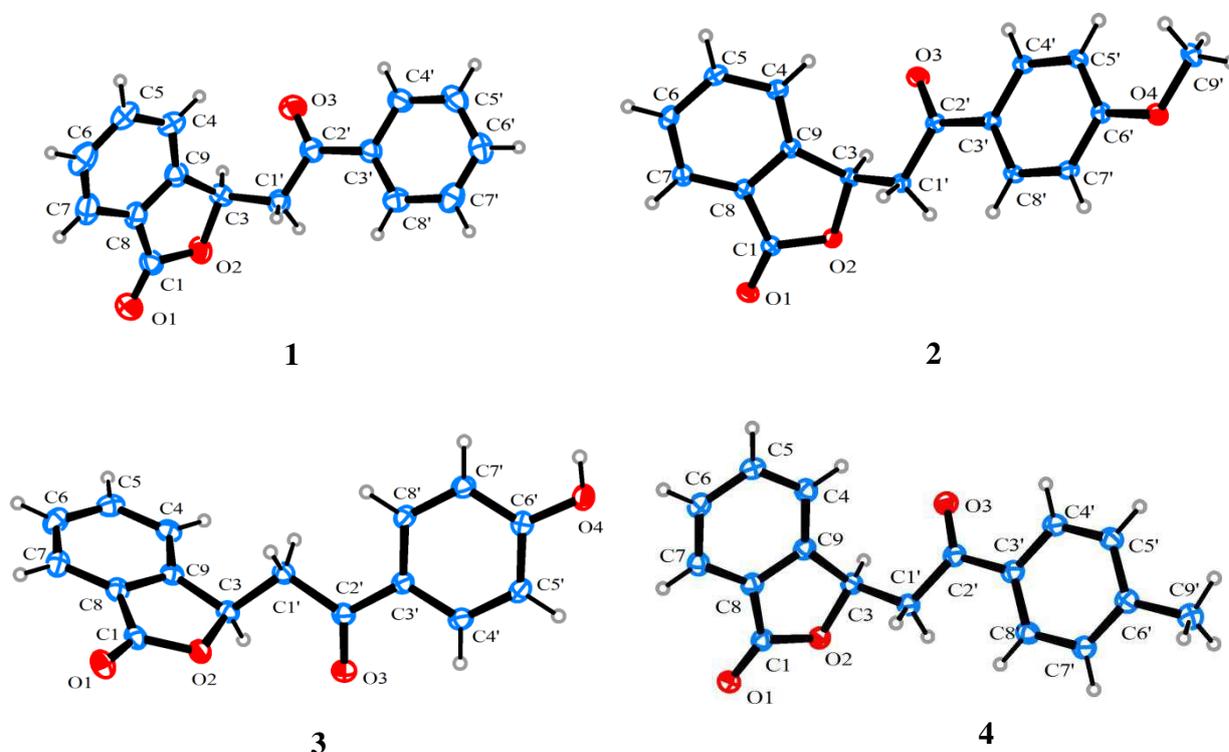
- hkl – ausente quando $h + k = 2n + 1$ (cela centrada na face C);
- $h0l$ – ausente quando $h, l = 2n + 1$ (espelho no plano ac , com translação em c).

Assim, podemos concluir que a cela unitária é primitiva nos compostos **2** e **3** e, consequentemente, os grupo espaciais são $P2_1/n$ e $P2_1/a$ (Apêndice A), respectivamente. No cristal do composto **4** a cela unitária é centrada na face ab e o grupo espacial é $C2/c$.

As densidades dos cristais foram calculadas usando a Equação 39 e os valores obtidos (Tabela 4) são compatíveis com a densidade desta classe de compostos.

As estruturas de todos os compostos foram refinadas com sucesso, apresentando discordância entre o modelo estrutural proposto e os dados experimentais abaixo de 6,5% e valores de S próximos à unidade. A Figura 13 representa a unidade assimétrica dos compostos com os nomes dos respectivos átomos. Os elipsoides foram desenhados com 30% de probabilidade.

Figura 13 – Representação ORTEP-3 dos compostos de **1** a **4**, com elipsoides a 30% de probabilidade.



Fonte: o autor.

Todas as estruturas possuem um anel fenílico com um substituinte (R=H, OCH₃, OH ou CH₃) ligado ao carbono C2' (grupo carbonila) e uma isobenzofuranona substituída (C1') na posição C3. Essas duas regiões se conectam através da ligação C1'–C2'.

A análise do átomo C3 das isobenzofuranonas mostrou que este é um carbono assimétrico, ou seja, um centro quiral. Para os compostos em estudo, as moléculas **refinadas** possuem configuração do tipo *R*.

A determinação da configuração absoluta é realizada observando o arranjo espacial dos átomos de um grupo quiral e a sua descrição estereoquímica, por exemplo, *R* (do latim *rectus*, direita) ou *S* (do latim *sinister*, esquerda), etc. Assim, um composto racêmico é um racemato cristalino em que os dois enantiômeros estão presentes em quantidades iguais dentro do cristal.

Os compostos **2**, **3** e **4** cristalizam em grupos espaciais centrossimétricos e, portanto, seus cristais apresentam uma mistura racêmica *RS*, como esperado pelo processo de síntese dos mesmos (Figura 4).

O composto **1**, que cristaliza em grupo espacial não centrossimétrico, não apresenta mistura racêmica. Isso ocorreu, provavelmente, devido ao processo de recristalização. Dessa forma, apesar da estrutura refinada apresentar configuração do tipo *R*, não se pode afirmar que essa seja a estrutura absoluta da molécula presente no cristal.

O método para determinar a estrutura absoluta de um cristal não centrossimétrico, quando o fenômeno da dispersão anômala é significativo, é o uso do parâmetro de Flack (*x*). Este parâmetro é obtido usando a equação (FLACK & BERNARDINELLI, 1999):

$$|F_{hkl,x}|^2 = (1 - x)|F_{hkl}|^2 + x|F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}|^2 \quad (42)$$

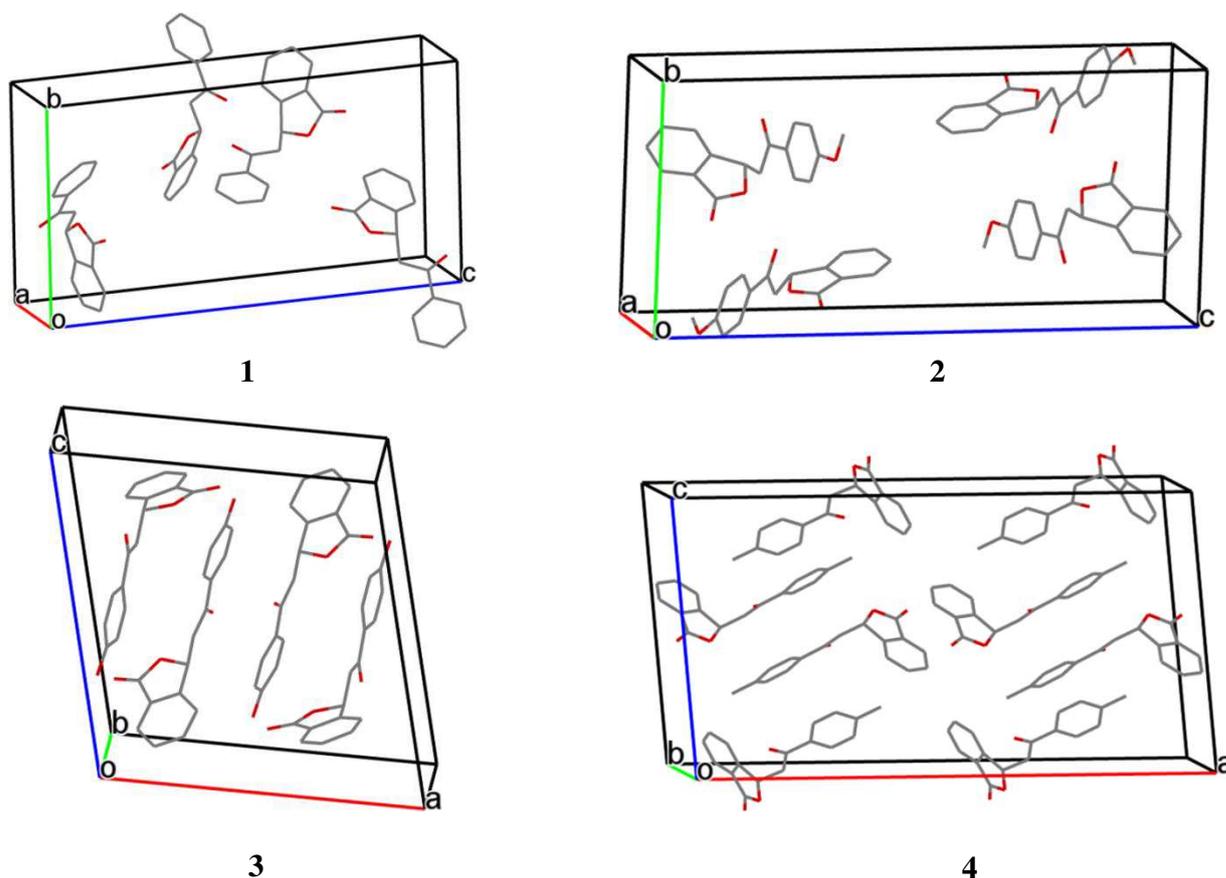
Quando *x* tem valor zero, o arranjo atômico do modelo refinado e do cristal são idênticos; quando *x* tem valor um, o arranjo atômico do modelo e do cristal estão invertidos um em relação ao outro.

Devido à ausência de dispersão anômala significativa na molécula do composto **1**, sua estrutura absoluta não pôde ser determinada, uma vez que o parâmetro de Flack levou a um valor inconclusivo de 6(1).

Da Tabela 4, observa-se que o composto **1** cristaliza no sistema ortorrômbico, grupo espacial P2₁2₁2₁ com 4 moléculas por cela unitária. Já os compostos de **2** a **4** cristalizam no sistema monoclinico, de menor simetria, devido, provavelmente, à presença dos substituintes OCH₃ (**2**), OH (**3**) e CH₃ (**4**) de maior volume que o H (**1**). Como era de se esperar, a cela

unitária do composto **4** apresenta o maior volume devido ao grupo espacial do composto ser centrado, fazendo com que cristalize com 8 moléculas por cela unitária. Na Figura 14, estão representadas as celas unitárias dos compostos de **1** a **4**.

Figura 14 – Cella unitária dos compostos de **1** a **4**. Os hidrogênios foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: o autor.

A Tabela 5 apresenta as distâncias interatômicas dos compostos de **1** a **4**, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Tabela 5 – Distâncias interatômicas (Å) dos compostos de **1** a **4**.

Composto	1	2	3	4
O1–C1	1,216(6)	1,204(2)	1,217(2)	1,205(3)
O2–C1	1,363(6)	1,366(2)	1,350(2)	1,364(3)
O2–C3	1,476(6)	1,463(2)	1,463(2)	1,464(3)
O3–C2'	1,207(6)	1,222(2)	1,217(2)	1,228(3)
C1–C8	1,463(8)	1,469(2)	1,461(2)	1,465(4)
C3–C1'	1,506(7)	1,521(2)	1,498(2)	1,522(4)
C3–C9	1,507(7)	1,511(2)	1,513(2)	1,502(4)

C4–C5	1,358(8)	1,385(2)	1,387(2)	1,380(4)
C4–C9	1,402(8)	1,389(2)	1,394(2)	1,390(4)
C5–C6	1,404(9)	1,393(2)	1,394(2)	1,394(4)
C6–C7	1,368(8)	1,386(2)	1,384(2)	1,377(4)
C7–C8	1,394(7)	1,388(2)	1,385(2)	1,391(4)
C8–C9	1,384(7)	1,385(2)	1,379(2)	1,382(4)
C1'–C2'	1,479(7)	1,517(2)	1,519(2)	1,499(4)
C2'–C3'	1,502(7)	1,481(2)	1,483(2)	1,491(4)
C3'–C8'	1,382(7)	1,399(2)	1,389(2)	1,393(4)
C3'–C4'	1,396(7)	1,400(2)	1,392(2)	1,395(4)
C4'–C5'	1,374(8)	1,387(2)	1,379(2)	1,383(4)
C5'–C6'	1,386(8)	1,394(2)	1,390(2)	1,397(4)
C6'–C7'	1,352(8)	1,392(2)	1,391(2)	1,384(4)
C7'–C8'	1,380(8)	1,381(2)	1,379(2)	1,385(4)
O4–C6'	----	1,361(2)	----	----
O4–C9'	----	1,429(2)	----	----
O4–C6'	----	----	1,353(2)	----
C6'–C9'	----	----	----	1,502(4)

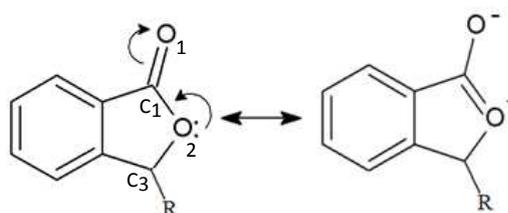
Fonte: o autor.

Em todos os compostos, os comprimentos de ligação estão dentro dos valores esperados e concordam com os observados em compostos correlatos (TEIXEIRA *et al.*, 2012; MAJEED *et al.*, 1998; PAIXAO *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Na isobenzofuran-1(3*H*)-ona, as distâncias de ligação C1–O1 correspondem a uma ligação dupla formal $Csp^2=O$ de 1,234 Å.

Cabe ressaltar as diferenças observadas nos comprimentos de ligação que envolvem os átomos de carbono C1(sp^2) e C3(sp^3): as distâncias C1–O2 indicam um caráter significativo de dupla ligação devido à extensão do sistema conjugado (Figura 15), enquanto C3–O2 são consistentes com o valor esperado para uma ligação simples Csp^3-O de 1,436 Å (ALLEN *et al.*, 1987).

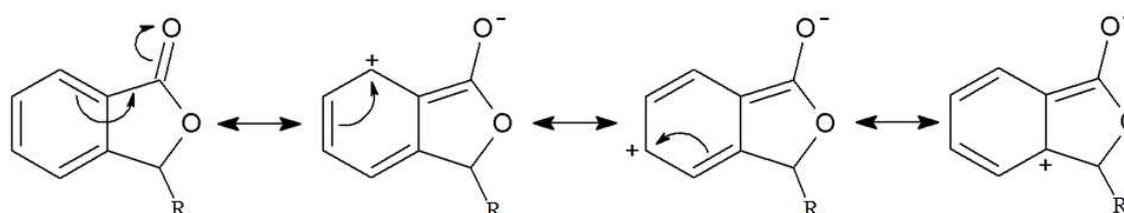
Figura 15 – Extensão da conjugação das ligações O1–C1–O2 para os compostos de **1** a **4**.



Fonte: o autor.

Devido à extensão do sistema de conjugação ilustrado na Figura 16, as ligações C3–C9 são significativamente maiores do que C1–C8. Comportamento semelhante foi observado para outras ftalidas (MAJEED *et al.*, 1998), isobenzofuran-1(3*H*)-onas hidroxiladas e metoxiladas (TEIXEIRA *et al.*, 2012; PAIXAO *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2014) e 3-(4-hidroxifenil)isobenzofuran-1(3*H*)-ona (VIJAYAN *et al.*, 2006).

Figura 16 – Extensão da conjugação do sistema de ligações anel–C1–O1 para os compostos de **1** a **4**.



Fonte: o autor.

No radical 2-fenil-2-oxoetil, todos os comprimentos e ângulos de ligação são normais e comparáveis aos observados em compostos similares (BIAN *et al.*, 2012; GUL *et al.*, 2010; LIAN *et al.*, 2011). As distâncias de ligação C2'–O3 estão dentro dos valores esperados para uma ligação Csp²–O de 1,234 Å (ALLEN *et al.*, 1987).

No anel fenil, os comprimentos de ligação O4–C6' (compostos **2** e **3**) e O4–C9' (composto **3**) estão dentro dos valores esperados de 1,378 e 1,436 Å, respectivamente, para estas ligações. As distâncias de ligação C6'–C9' (composto **4**) são consistentes com o valor esperado para uma ligação simples Csp²–Csp³ de 1,510 Å.

A Tabela 6 apresenta os ângulos obtidos para os compostos de **1** a **4**, com seus respectivos desvios–padrão.

Tabela 6 – Ângulos interatômicos (°) dos compostos de **1** a **4**.

Composto	1	2	3	4
C1–O2–C3	110,8(4)	111,3(1)	110,8(1)	110,8(2)
O1–C1–O2	119,8(5)	121,1(1)	120,2(1)	120,9(3)
O1–C1–C8	131,2(5)	130,9(1)	130,9(1)	131,0(3)
O2–C1–C8	109,0(4)	108,0(1)	108,9(1)	108,1(2)
O2–C3–C1'	107,8(4)	107,6(1)	108,4(1)	106,6(2)
O2–C3–C9	102,8(4)	103,5(1)	103,3(1)	103,7(2)
C1'–C3–C9	116,0(4)	117,9(1)	115,7(1)	116,5(2)
C5–C4–C9	119,3(6)	117,9(1)	117,2(1)	118,1(3)
C4–C5–C6	120,7(6)	121,6(1)	121,8(1)	121,3(3)

C7–C6–C5	121,8(6)	120,7(1)	120,8(1)	120,8(3)
C6–C7–C8	116,5(6)	117,2(1)	117,3(1)	117,6(3)
C9–C8–C7	123,1(6)	122,4(1)	122,3(1)	121,9(3)
C9–C8–C1	107,8(5)	108,7(1)	107,9(1)	108,8(2)
C7–C8–C1	129,0(6)	128,8(1)	129,7(1)	129,2(3)
C8–C9–C4	118,6(5)	120,2(1)	120,7(1)	120,2(3)
C8–C9–C3	109,6(5)	108,5(1)	109,0(1)	108,4(2)
C4–C9–C3	131,8(5)	131,3(1)	130,3(1)	131,4(3)
C2'–C1'–C3	114,2(4)	112,0(1)	112,5(1)	114,2(2)
O3–C2'–C1'	120,7(5)	120,3(1)	120,4(1)	121,5(3)
O3–C2'–C3'	120,4(5)	120,7(1)	121,3(1)	120,6(3)
C1'–C2'–C3'	118,8(4)	119,0(1)	118,3(1)	117,9(2)
C8'–C3'–C4'	119,1(5)	118,6(1)	118,0(1)	118,1(3)
C8'–C3'–C2'	123,0(5)	122,6(1)	123,0(1)	122,5(3)
C4'–C3'–C2'	117,9(4)	118,8(1)	118,9(1)	119,5(2)
C5'–C4'–C3'	119,9(5)	121,4(1)	121,3(1)	120,7(3)
C4'–C5'–C6'	120,4(5)	118,9(1)	120,1(1)	121,1(3)
C7'–C6'–C5'	119,4(5)	120,3(1)	119,2(1)	118,3(3)
C6'–C7'–C8'	121,4(5)	120,3(1)	120,0(1)	120,8(3)
C7'–C8'–C3'	119,7(5)	120,4(1)	121,4(1)	121,2(3)
C6'–O4–C9'	----	117,4(1)	----	----
O4–C6'–C7'	----	115,3(1)	----	----
O4–C6'–C5'	----	124,4(1)	----	----
O4–C6'–C5'	----	----	117,1(1)	----
O4–C6'–C7'	----	----	123,7(1)	----
C7'–C6'–C9'	----	----	----	121,0(3)
C5'–C6'–C9'	----	----	----	120,7(3)

Fonte: o autor.

Em todos os compostos, os grupos isobenzofuran-1(3*H*)-ona e 2-fenil-2-oxoetil são essencialmente planares, como evidenciado pelos valores da raiz quadrada do desvio quadrático médio (r.m.s.) dos átomos aos planos traçados por estes grupos, exceto os hidrogênios, como ilustrado na Tabela 7. O ângulo entre estes planos (Figura 17 e Tabela 7) e os ângulos de torção selecionados (Tabela 8) evidenciam a diferença na conformação das moléculas dos compostos em estudo.

Tabela 7 – Raiz quadrada do desvio quadrático médio (Å) e ângulo (°) entre os planos traçados pelos grupos da isobenzofuran-1(3*H*)-ona e 2-fenil-2-oxoetil dos compostos de **1** a **4**.

Composto	isobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona	2-fenil-2-oxoetil	Ângulo
1	0,0097	0,0236	66,9(1)
2	0,0189	0,0149	54,4(1)
3	0,0229	0,0612	69,9(3)
4	0,0350	0,0533	59,3(1)

Fonte: o autor.

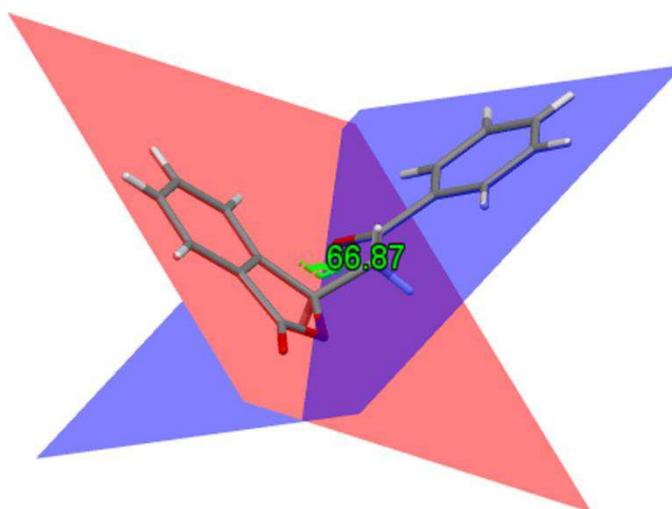
Tabela 8 – Ângulos diedros (°) selecionados dos compostos de **1** a **4**.

Composto	1	2	3	4
C1–O2–C3–C1'	121,9(4)	128,1(1)	120,9(1)	119,2(2)
O2–C3–C1'–C2'	163,7(4)	164,5(1)	73,6(1)	168,5(2)
C4–C9–C3–C1'	60,8(7)	60,5(2)	63,0(1)	68,9(4)
C9–C3–C1'–C2'	-81,8(5)	-79,1(2)	-170,9(1)	-76,4(3)
C8–C9–C3–C1'	-115,5(5)	-121,8(1)	-117,8(1)	-112,3(3)

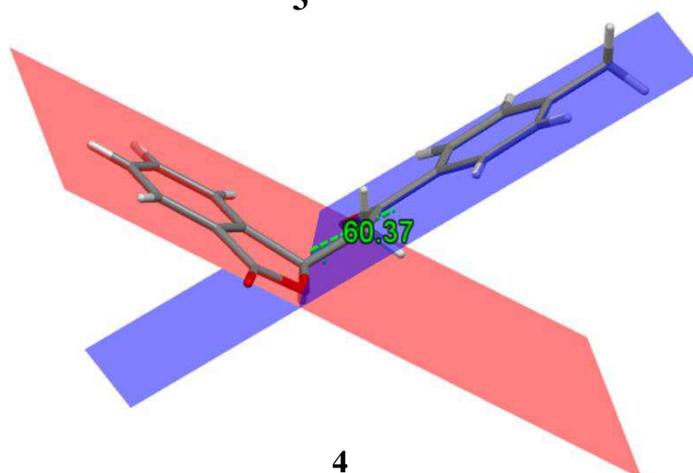
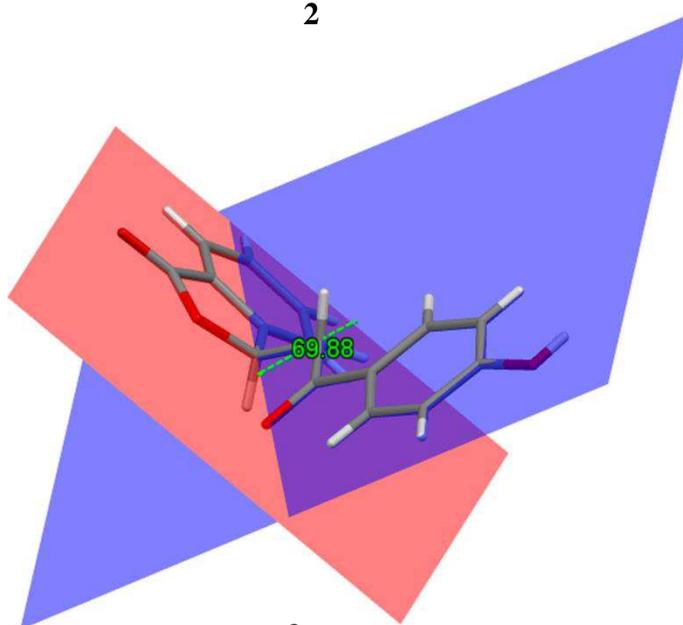
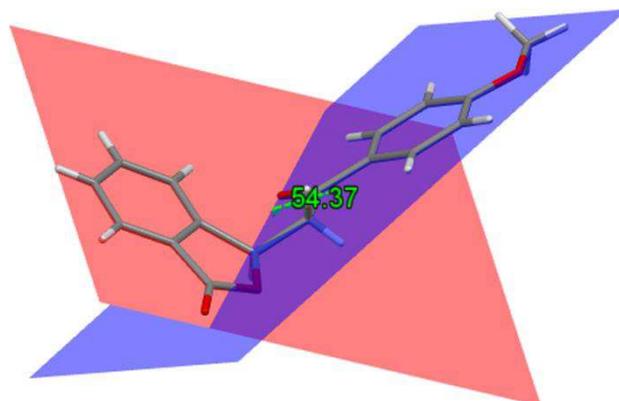
Fonte: o autor.

As diferenças observadas nos ângulos de torção dos compostos são devidas as variações estruturais no anel fenil do grupo 2-fenil-2-oxoetil, interações intra e intermoleculares presentes no empacotamento cristalino (sessão 5.2) e a conformação das moléculas.

Figura 17 – Ângulo formado pelos planos das porções 2-fenil-2-oxoetil (em azul) e isobenzofuran-1(3*H*)-ona (em vermelho) dos compostos de **1** a **4**, respectivamente.



1

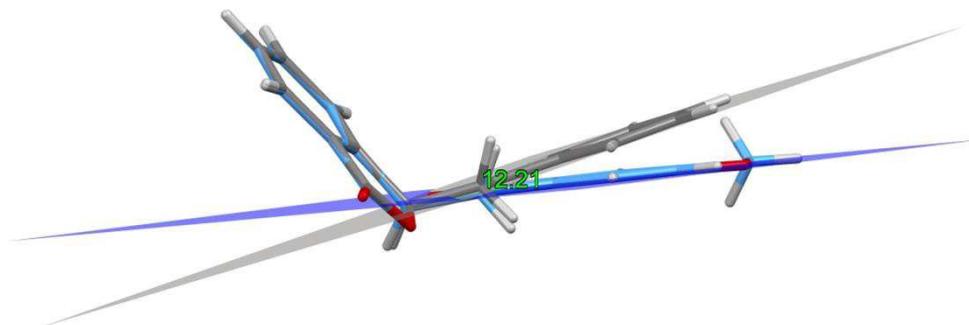


Fonte: o autor.

As Figuras de 18 a 20 ilustram a sobreposição dos compostos **1** e **2**, **1** e **3**, **1** e **4**, respectivamente, mostrando um plano em cinza no composto **1** e em azul nos compostos de **2** a **4**. Os átomos de hidrogênio estão mostrados em branco e os átomos de oxigênio em vermelho.

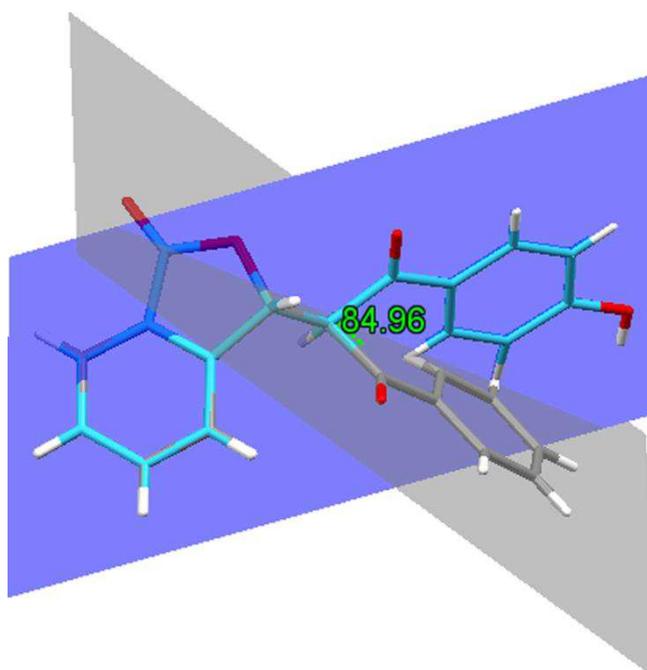
De acordo com as Figuras 18 a 20, observa-se a concordância estrutural nos grupamentos do anel da isobenzofuranona em todos os compostos. A diferença conformacional observada na região 2-fenil-2-oxoetil entre a molécula do composto **1** (R=H) e as moléculas dos compostos de **2** a **4**, evidencia o efeito que a troca do substituinte no anel aromático causa na geometria das moléculas (Tabelas 7 e 8) e nas interações presentes no cristal dos compostos em estudo (sessão 5.2). Da sobreposição, o ângulo entre o plano do anel isobenzofuranona e o plano do grupo 2-fenil-2-oxoetil é similar (12,21 e 11,41° para **2** e **4**, respectivamente). Para o composto **3**, o ângulo entre os planos mencionados é de 84,96° devido a rotação em torno de C3–C1' (Tabela 8).

Figura 18 – Sobreposição das estruturas do composto **1** (cinza) e **2** (azul) mostrando os átomos de hidrogênios em branco e oxigênio em vermelho.



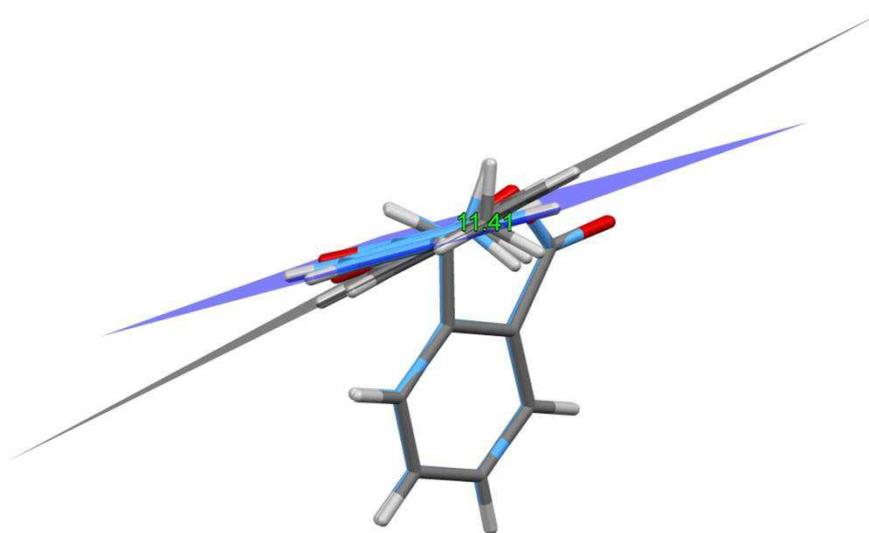
Fonte: o autor.

Figura 19 – Sobreposição das estruturas do composto **1** (cinza) e **3** (azul) mostrando os átomos de hidrogênios em branco e oxigênio em vermelho.



Fonte: o autor.

Figura 20 – Sobreposição das estruturas do composto **1** (cinza) e **4** (azul) mostrando os átomos de hidrogênios em branco e oxigênio em vermelho.



Fonte: o autor.

5.2 Empacotamento cristalino dos compostos 1, 2, 3 e 4

A ligação de hidrogênio é uma importante interação intermolecular contribuindo para a estabilidade do empacotamento cristalino.

De acordo com o empacotamento cristalino do composto **1**, foi possível constatar que a estrutura é estabilizada por uma ligação de hidrogênio (C8'-H8'...O1) não clássica e uma interação do tipo C-H... π (Tabela 9).

Tabela 9 – Interações intermoleculares presentes no cristal do composto **1**.

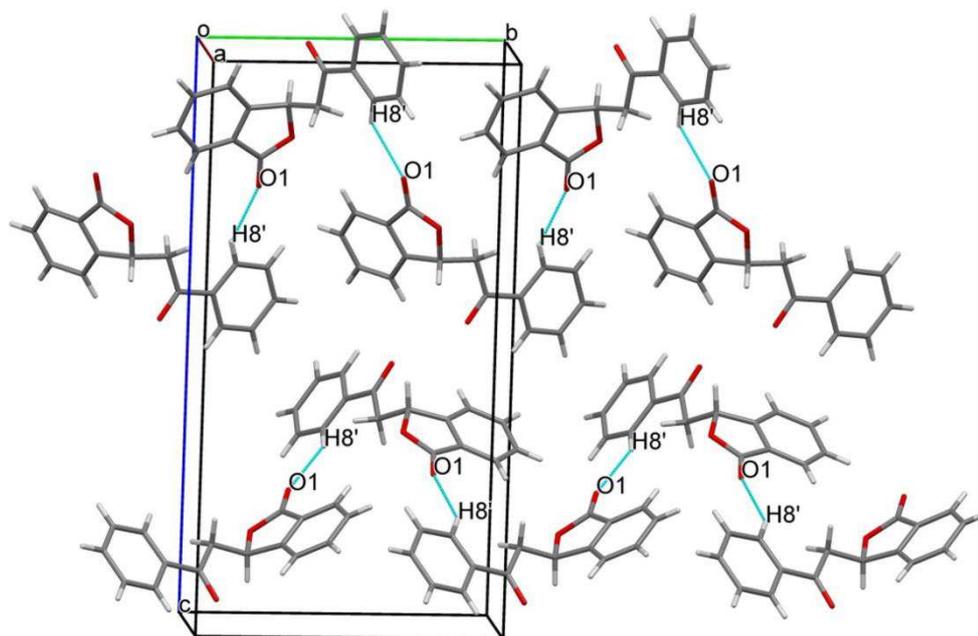
Interação D-H...A	d (D-H)	d (H...A)	d (D...A)	Ângulo (DHA)
C8'-H8'...O1 ⁱ	0,93	2,49	3,305(6)	145,7
C1'-H1'2... π ⁱⁱ	0,97	2,75	3,567(6)	142

(i) 2-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 1+x,y,z. π é a nuvem do anel fenil.

Fonte: o autor.

A ligação de hidrogênio não clássica C8'-H8'...O1 ocorre entre moléculas relacionadas por um eixo helicoidal 2_1 paralelo ao eixo **b**, levando à formação de cadeias em zigzag na direção desse eixo (Figura 21).

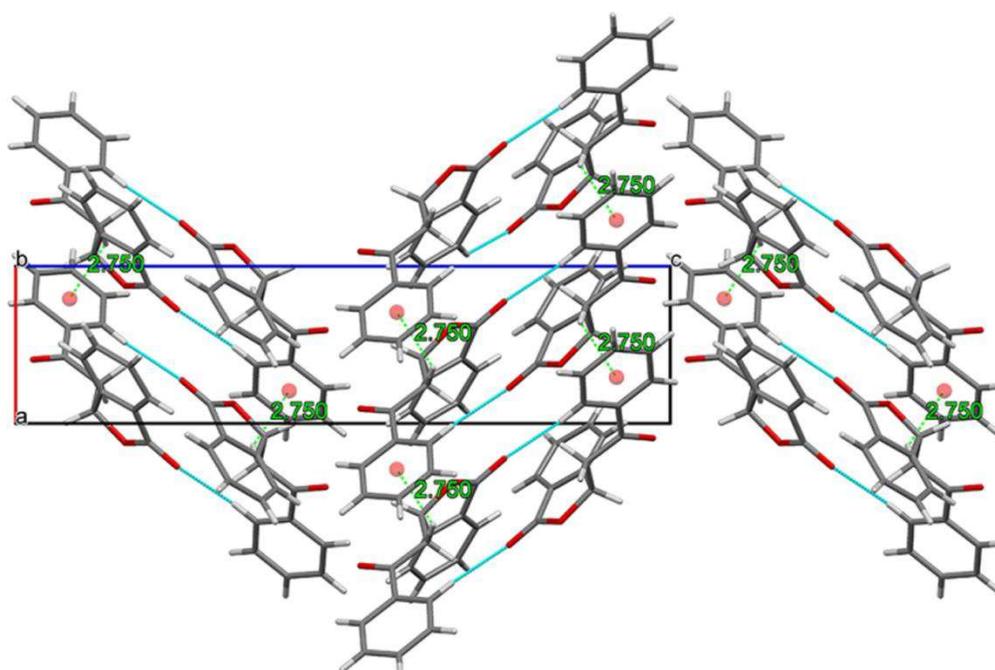
Figura 21 – Interações intermoleculares C8'–H8'...O1, na direção do eixo *b*, presentes no cristal do composto **1**.



Fonte: o autor.

Entre as cadeias ocorre uma interação intermolecular C1'–H1'2... π (1+x,y,z) ao longo do eixo *a* formando uma rede bidimensional. Forças de Van der Waals conectam estas redes em um arranjo tridimensional (Figura 22).

Figura 22 – Interações intermoleculares C8'–H8'...O1 e C1'–H1'2... π presentes no empacotamento cristalino do composto **1**.



Fonte: o autor.

O empacotamento cristalino do composto **2** é estabilizado por uma interação intramolecular C4–H4···O3 (em verde, na Figura 23) e três interações intermoleculares. Além disso, uma estabilidade adicional surge a partir de duas interações intermoleculares do tipo C–H··· π (Tabela 10).

Tabela 10 – Interações intra e intermoleculares presente no cristal do composto **2**.

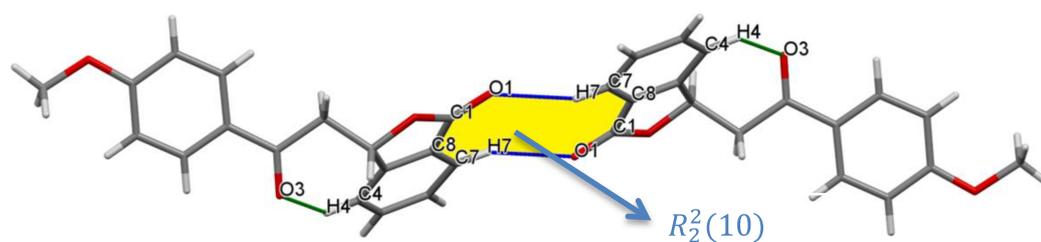
Interação D–H···A	d (D–H)	d (H···A)	d (D···A)	Ângulo (DHA)
C4–H4···O3	0,93	2,44	3,083(2)	126,6
C7–H7···O1 ⁱ	0,93	2,59	3,457(2)	154,5
C5'–H5'···O1 ⁱⁱ	0,93	2,56	3,352(2)	143,1
C8'–H8'···O3 ⁱⁱⁱ	0,93	2,39	3,300(2)	165,6
C1'–H1'2··· π ^{iv}	0,97	2,78	3,547(2)	136
C9'–H9'3··· π ^v	0,96	2,73	3,580(2)	149

(i) 4-x, 1-y, 2-z; (ii) 5/2-x, -1/2+y, 3/2-z; (iii) 5/2-x, 1/2+y, 3/2-z; (iv) 1+x,y,z; (v) -1+x,y,z. π é a nuvem do anel fenil.

Fonte: o autor.

De acordo com a Figura 23, as interações C7–H7···O1 (azul escuro) ocorrem entre duas moléculas relacionadas por um centro de inversão, formando dímeros que geram um padrão estrutural de ligação de hidrogênio (Apêndice B) do tipo $R_2^2(10)$ (ETTER, 1990).

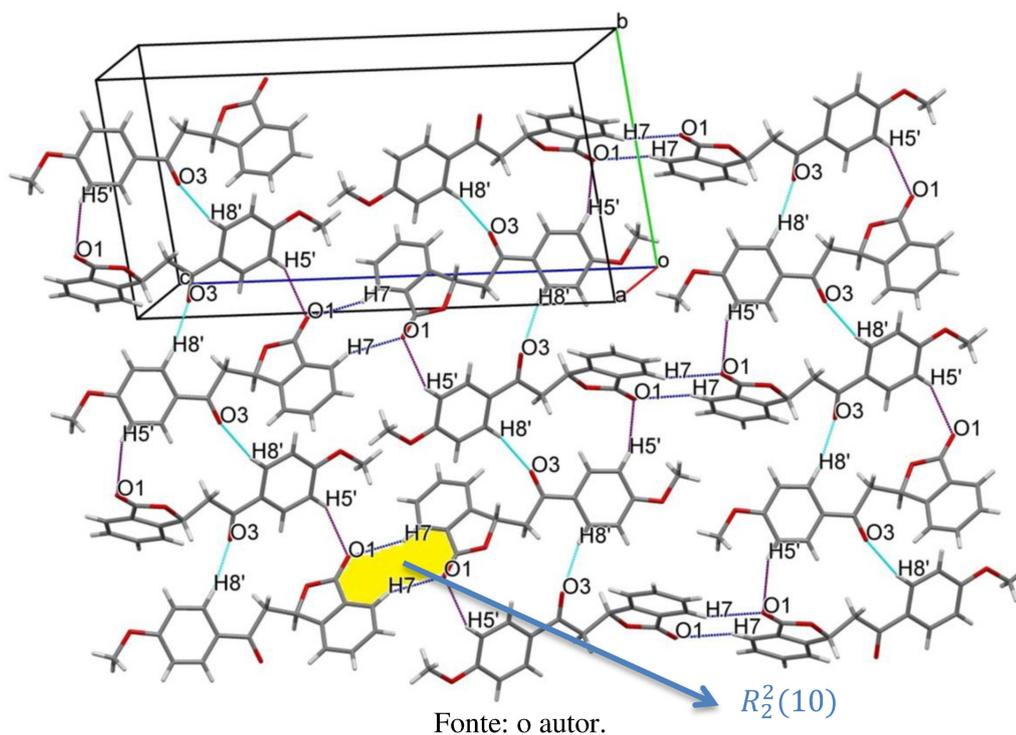
Figura 23 – Interações intramoleculares C4–H4···O3 e padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(10)$, presentes no cristal do composto **2**.



Fonte: o autor.

Estes dímeros são conectados por duas interações intermoleculares: C8'–H8'···O3 e C5'–H5'···O1 (azul claro e violeta, respectivamente) ao longo do eixo **b** formando uma rede bidimensional como ilustrado na Figura 24.

Figura 24 – Interações intermoleculares C–H···O, na direção do eixo *c*, presentes no cristal do composto 2.



As interações $C1'-H1'2 \cdots \pi$ e $C9'-H9'3 \cdots \pi$ conectam estas redes ao longo do eixo *a* (Figura 25), formando uma rede tridimensional supramolecular (Figura 26).

Figura 25 – Interações $C1'-H1'2 \cdots \pi$ e $C9'-H9'3 \cdots \pi$ presentes no empacotamento cristalino do composto 2.

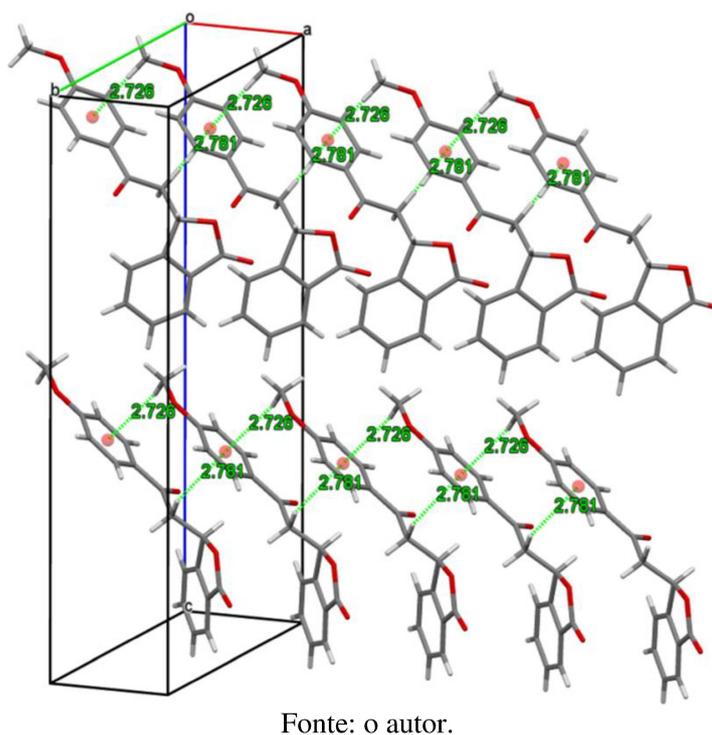
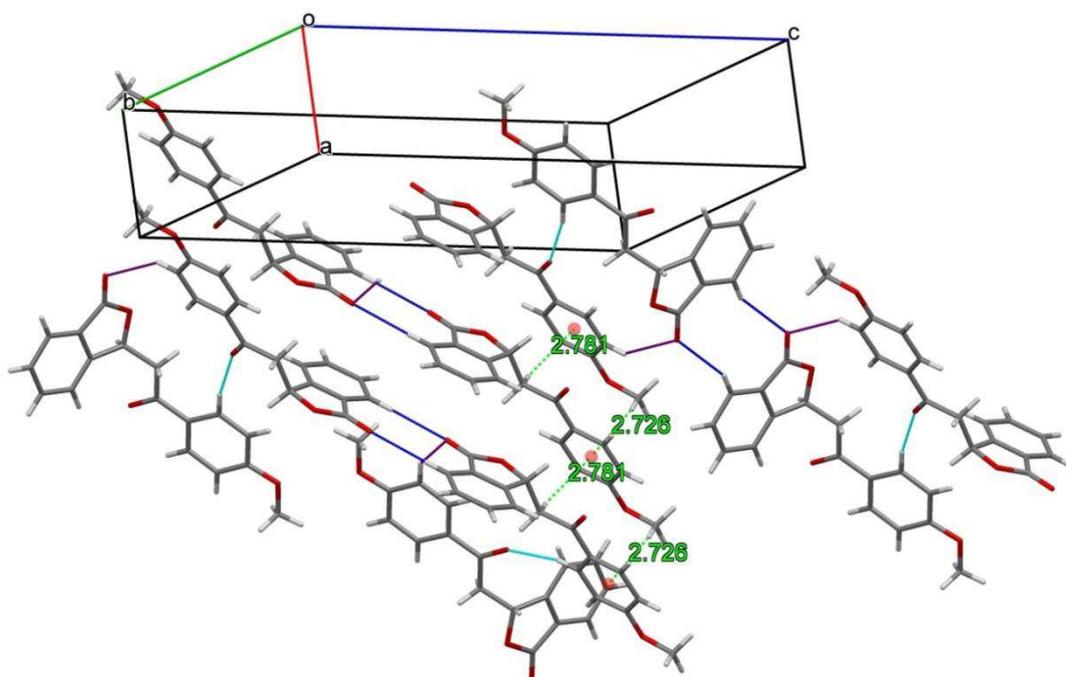


Figura 26 – Interações intermoleculares C–H···O e C–H··· π presentes no empacotamento cristalino do composto **2**.



Fonte: o autor.

De acordo com o empacotamento cristalino do composto **3**, foi possível constatar que a estrutura é estabilizada por uma ligação de hidrogênio clássica do tipo O–H···O, uma ligação de hidrogênio não clássica e uma interação do tipo C–H··· π (Tabela 11).

Tabela 11 – Interações intermoleculares presentes no cristal do composto **3**.

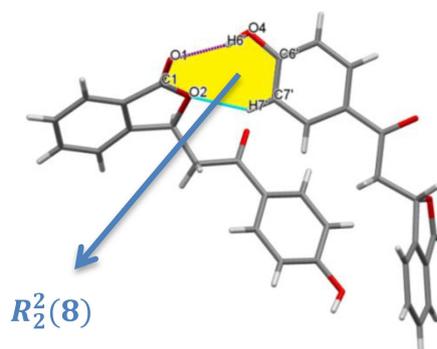
Interação D–H···A	d (D–H)	d (H···A)	d (D···A)	Ângulo (DHA)
O4–H6'···O1 ⁱ	0,82	1,99	2,788(2)	164,6
C7'–H7'···O2 ⁱ	0,93	2,52	3,179(2)	128,0
C5–H5··· π ⁱⁱ	0,93	2,81	3,538(2)	136

(i) $1/2-x, -1/2+y, 1-z$; (ii) $1/2-x, -1/2+y, -z$. π é a nuvem do anel C4 a C9.

Fonte: o autor.

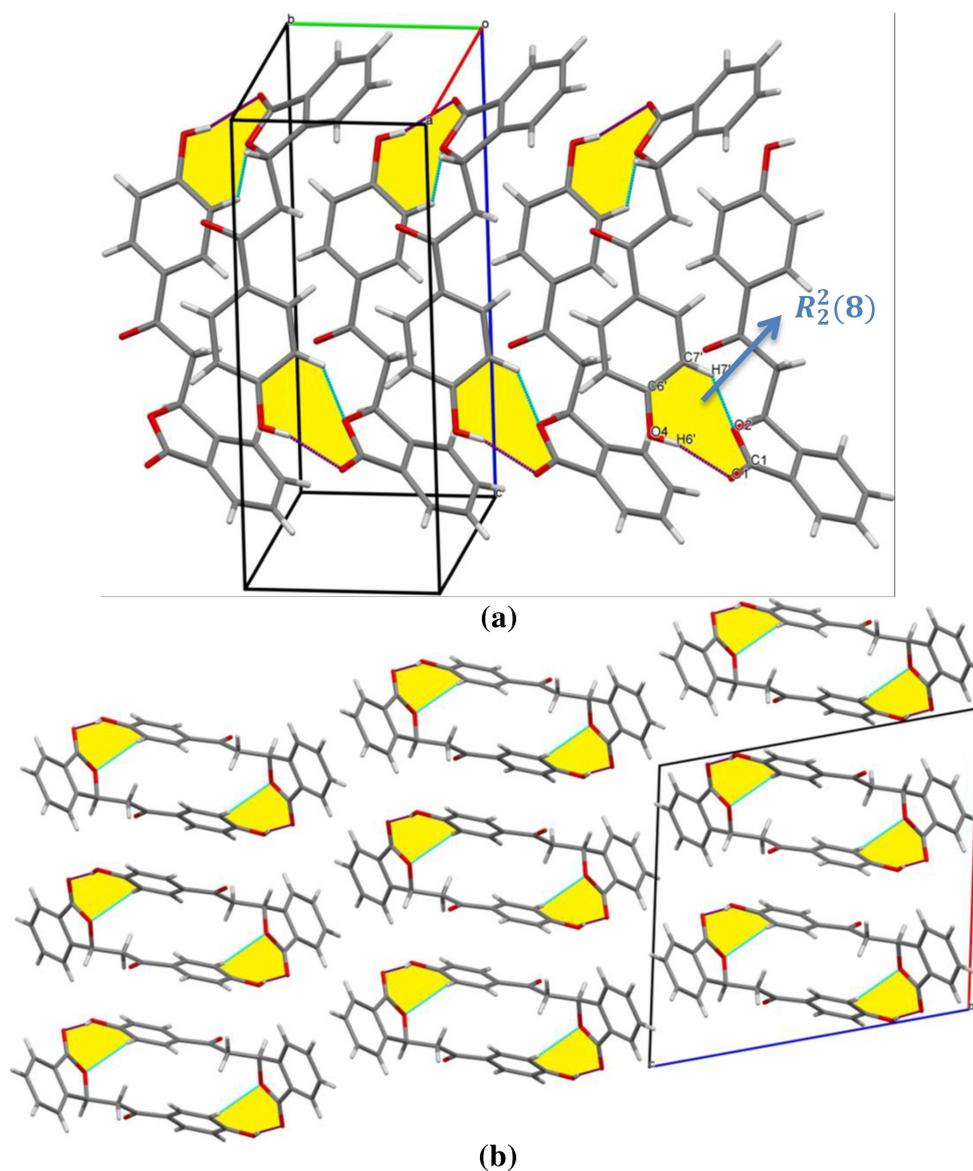
Na estrutura cristalina do composto **3**, as interações intermoleculares O4–H6'···O1 (violeta) e C7'–H7'···O2 (azul claro) formam um padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(8)$ (Figura 27) ao longo do eixo *b* formando cadeias (Figura 28a e 28b).

Figura 27 – Padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(8)$, presentes no cristal do composto **3**.



Fonte: o autor.

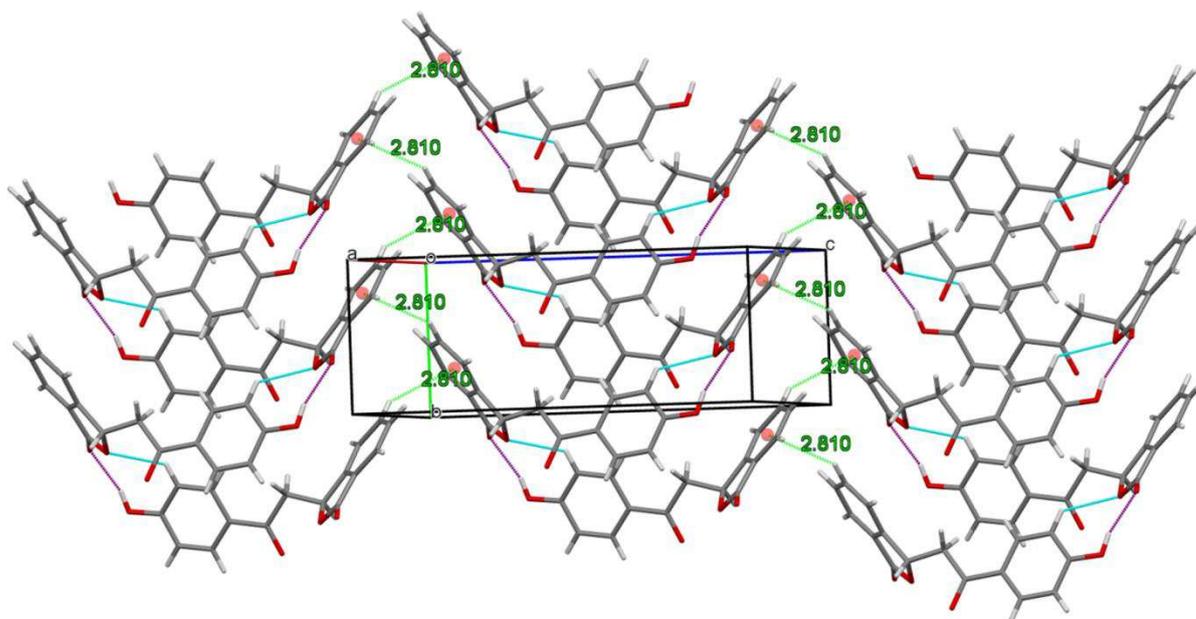
Figura 28 – Interações intermoleculares $O4-H6' \cdots O1$ e $C7'-H7' \cdots O2$, (a) na direção do eixo b e (b) na direção do eixo c , presentes no cristal do composto **3**.



Fonte: o autor.

Interações C5–H5 $\cdots\pi$ conectam estas cadeias ao longo do eixo *c* (Figura 29), formando uma rede bidimensional. Forças de Van der Waals conectam estas redes ao longo do eixo *a* em uma rede tridimensional.

Figura 29 – Interações intermoleculares C–H \cdots O e C–H $\cdots\pi$ presentes no empacotamento cristalino do composto **3**.



Fonte: o autor.

No empacotamento cristalino do cristal do composto **4** foi possível constatar que a estrutura é estabilizada por uma ligação de hidrogênio intramolecular C4–H4 \cdots O3 (em verde, na Figura 30), duas intermoleculares e três interações do tipo C–H $\cdots\pi$ (Tabela 12).

Tabela 12 – Interações intra e intermoleculares presente no cristal do composto **4**.

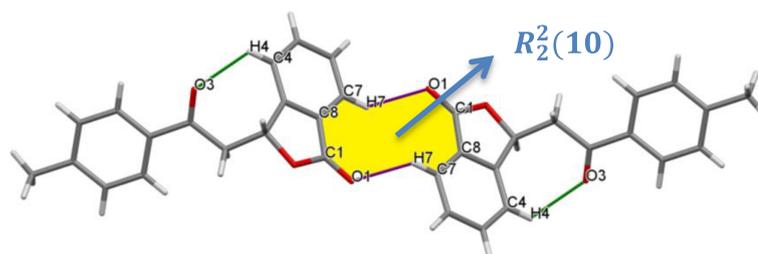
Interação D–H \cdots A	d (D–H)	d (H \cdots A)	d (D \cdots A)	Ângulo (DHA)
C4–H4 \cdots O3	0,98	2,50	3,350(3)	144,8
C3–H3 \cdots O1 ⁱ	0,93	2,51	3,149(3)	125,8
C7–H7 \cdots O1 ⁱⁱ	0,93	2,50	3,285(3)	141,7
C1'–H1'2 $\cdots\pi$ 1 ⁱⁱⁱ	0,93	2,73	3,501(3)	136
C4'–H4'1 $\cdots\pi$ 1 ^{iv}	0,93	2,91	3,556(3)	127
C9'–H9'1 $\cdots\pi$ 2 ^{iv}	0,93	2,76	3,516(3)	136

(i) *x*, 1+*y*, *z*; (ii) -*x*, -1-*y*, -*z*; (iii) 1/2-*x*, 1/2-*y*, -*z*; (iv) 1/2-*x*, 1/2+*y*, 1/2-*z*. π 1 é a nuvem do anel fenil e π 2 é a nuvem do anel C4 a C9.

Fonte: o autor.

De acordo com a Figura 30, as interações C7–H7...O1 (violeta) ocorrem entre duas moléculas relacionadas por um centro de inversão, formando dímeros que geram um padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(10)$.

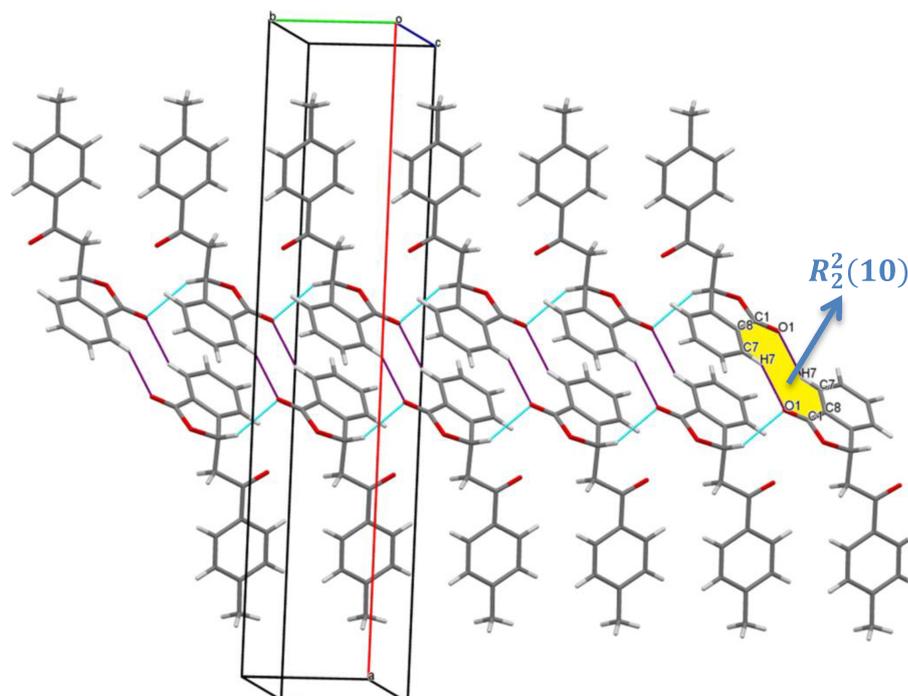
Figura 30 – Interações intramoleculares C4–H4...O3 e padrão estrutural de ligação de hidrogênio do tipo $R_2^2(10)$, presentes no cristal do composto **4**.



Fonte: o autor.

Estes dímeros são conectados por uma interação intermolecular C3–H3...O1 (azul claro), formando fitas ao longo do eixo *b* (Figura 31).

Figura 31 – Interações intermoleculares C3–H3...O1 e C7–H7...O1, na direção do eixo *a*, presentes no cristal do composto **4**.

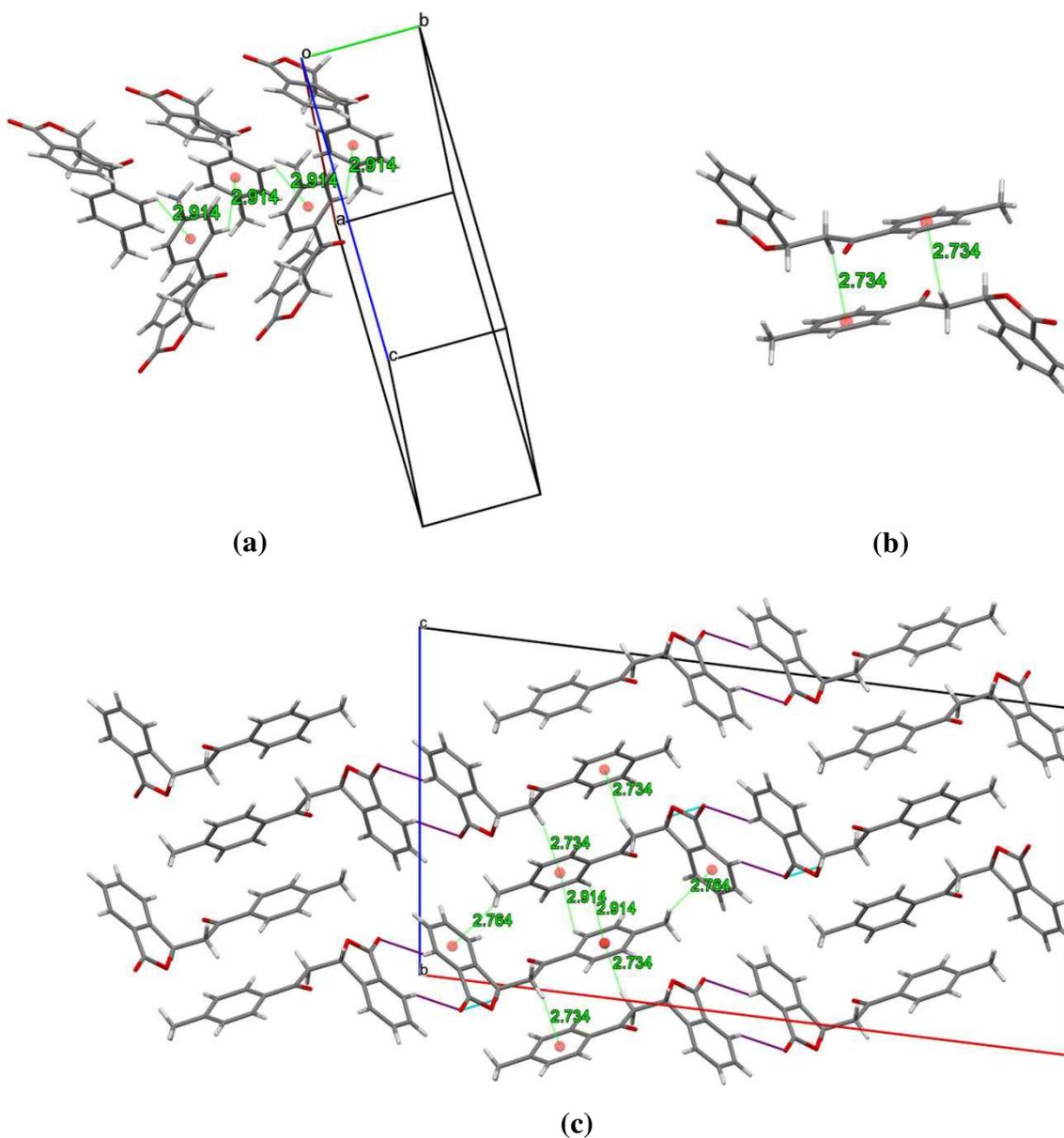


Fonte: o autor.

Há ainda três interações do tipo C–H... π : as interações C4'–H4'... π 1 (Figura 32a) e C1'–H1'2... π 1 (Figura 32b), que ligam estas fitas ao longo do eixo *c*, formando uma rede

bidimensional. As interações $C9'-H9'1 \cdots \pi 2$ conectam estas redes ao longo do eixo a formando um arranjo supramolecular tridimensional (Figura 32c).

Figura 32 – (a) Interações $C4'-H4' \cdots \pi 1$, (b) interações $C1'-H1'2 \cdots \pi 1$ e (c) interações intermoleculares $C-H \cdots O$ e $C-H \cdots \pi$, presentes no empacotamento cristalino do composto **4**.



Fonte: o autor.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho permitiu a elucidação da estrutura cristalina e molecular, por difração de raios X, de quatro isobenzofuran-(3*H*)-onas inéditas: 3-(2-fenil-2-oxoetil)-isobenzofuran-1(3*H*)-ona; 3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona; 3-[2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona; 3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-isobenzofuran-1(3*H*)-ona.

A discordância entre o modelo estrutural proposto e os dados experimentais, representado pelo fator residual R, foram de 4,2 a 6,5% e o valor de S foi próximo à unidade, o que significa que as estruturas foram resolvidas com sucesso.

Os compostos **1**, **2**, **3** e **4** cristalizam nos grupos espaciais $P2_12_12_1$, $P2_1/n$, $P2_1/a$ e $C2/c$, respectivamente.

O átomo C3 das isobenzofuranonas é um carbono assimétrico. Os compostos **2**, **3** e **4** cristalizam em grupos espaciais centrossimétricos e, portanto, seus cristais apresentam uma mistura racêmica (*RS*). O composto **1**, que cristaliza em grupo espacial não centrossimétrico, não apresenta mistura racêmica. A estrutura absoluta deste composto não pôde ser determinada.

Os parâmetros estruturais dos compostos em estudo estão dentro dos valores esperados e concordam com os obtidos para compostos correlatos descritos na literatura.

Em todos os compostos estudados, as distâncias de ligação C1–O1 e C2'–O3 correspondem a uma ligação dupla formal, enquanto as distâncias C1–O2 indicam um caráter significativo de dupla ligação e C3–O2 são consistentes com o valor esperado para uma ligação simples.

Em todos os compostos, os grupos isobenzofuran-1(3*H*)-ona e 2-fenil-2-oxoetil são essencialmente planares.

Com a mudança dos substituintes (R=H (**1**), OCH₃ (**2**), OH (**3**) e CH₃ (**4**)) nos compostos, foi possível observar a variação no número de interações intermoleculares envolvidas no empacotamento cristalino. O cristal de **1** apresenta duas interações intermoleculares: uma C–H...O e uma C–H... π . O cristal de **3** apresenta três interações intermoleculares: uma C–H...O, uma C–H... π e uma ligação clássica de hidrogênio do tipo O–H...O. Os compostos **2** e **4** apresentam uma interação intramolecular e cinco interações intermoleculares do tipo C–H...O e C–H... π .

Os resultados obtidos para estes compostos foram publicados (MAIA *et al.*, 2016), armazenados no banco de dados CCDC e implementarão os dados estruturais desta classe de compostos, para futuros estudos da relação estrutura – atividade biológica dos mesmos.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, F. H.; JOHNSON, O.; SHIELDS, G. P.; SMITH, B. R.; TOWLER, M. CIF applications. XV. enCIFer: a program for viewing, editing and visualizing CIFs. **J. Appl. Cryst.**, v. 37, p. 335–338, 2004.
- ALLEN, F. H.; KENNARD, O.; WATSON, D. G.; BRAMMER, L.; ORPHEN, A. G.; TAYLOR, R. Tables of Bond Lengths determined by X-ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.**, v. 2, S1–S19, 1987.
- ALTOMARE, A.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; BURLA, M. C.; POLIDORI, G.; CAMALLI, M. SIR92 – a program for automatic solution of crystal structures by direct methods. **J. Appl. Cryst.**, v. 27, p. 435, 1994.
- BIAN, F.; JIN, Y.; CHI, S.; SHI, G.; XU, S. 4-(2-Fluorobenzoyl)-1-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]piperazin-1-ium trifluoroacetate. **Acta Cryst.**, E68, o3243, 2012.
- CLEGG, W. **Crystal structure determination**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 1998.
- COLLECT, Delft: Nonius BV, 2000.
- CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements of X-rays Diffraction**. 3. ed. New Jersey: Prentice–Hall, 2001.
- DIAO, X.; DENG, P.; XIE, C.; LI, X.; ZHONG, D.; ZHANG, Y.; CHEN, X. Metabolism and Pharmacokinetics of 3-n-Butylphthalide (NBP) in Humans: The Role of Cytochrome P450s and Alcohol Dehydrogenase in Biotransformation. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 41, p. 430–444, 2013.
- DORSET, D. L.; HAUPTMAN, H. A. Direct phase determination for quasi–kinematical electron diffraction intensity data from organic microcrystals. **Ultramicroscopy**, v. 1, p. 195–201, 1976.
- ETTER, M. C. Encoding and decoding hydrogen–bond patterns of organic compounds. **Acc. Chem. Res.**, v. 23, p. 120–126, 1990.
- FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. **J. Appl. Cryst.**, v. 45, p. 849–854, 2012.
- FLACK, H. D.; BERNARDINELLI, G. Absolute structure and absolute configuration. **Acta Cryst.**, A55, p. 908–915, 1999.
- FRANCA, E. F. **Estudo cristalográfico de complexos de Platina e Níquel**. 2005. 176 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M. **Fundamentals of Crystallography**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2011.

GLOWACKI, E. D.; IRIMIA-VLADU, M.; BAUER, S.; SARICIFTCIA, N. S. Hydrogen-bonds in molecular solids – from biological systems to organic electronics. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, p. 3742–3753, 2013.

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

GROOM, C. R.; BRUNO, I. J.; LIGHTFOOT, M. P.; WARD, S. C. The Cambridge Structural Database. **Acta Cryst.**, B72, p. 171–179, 2016.

GUL, S.; SIDDIQUI, H.L.; AHMAD, M.; AZAM, M.; PARVEZ, M. 2-[2-(3-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide. **Acta Cryst.**, E66, o618, 2010.

HAUPTMAN, H. A.; KARLE, J. **Solution of the phase problem**: 1. The centrosymmetric crystal. Buffalo: American Crystallographic Association, 1953.

HYPERCHEM (TM) Professional 7.51, Gainesville: Hypercube Inc., 2002.

HAHN, T. **International tables for crystallography**: space-group symmetry. 5. ed. Dordrecht: The international union of crystallography, Springer, v. A., 2005.

HAMMOND, C. **The Basics of Crystallography and Diffraction**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2009.

JUNIOR, W. F. A. Espaço Recíproco e a Esfera de Ewald. *Biologia Estrutural – Universidade Estadual Paulista*, 2006. Disponível em: < http://www.biocristalografia.df.ibilce.unesp.br/cursos/biologia_estrutural/aulas/aula4.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2016

KARMAKAR, R.; PAHARI, P.; MAL D. Phthalides and Phthalans: Synthetic Methodologies and Their Applications in the Total Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 114, p. 6213–6284, 2014.

KONG, JM.; GOH, NK.; CHIA, LS.; CHIA, TF. Recent advances in traditional plant drugs and orchids. **Acta Pharmacol. Sin.**, v. 24, p. 7–21, 2003.

LEE, H. R.; HELQUIST, S. A.; KOOL, E. T.; JOHNSON, K. A. Importance of Hydrogen Bonding for Efficiency and Specificity of the Human Mitochondrial DNA Polymerase. **J. Biol. Chem.**, v. 283, p. 14402–14410, 2008.

LIAN, M.; CHEN, T.; ZHU, Y. 2-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-malononitrile. **Acta Cryst.**, E67, o2007, 2011.

LIMA, A. M. A. **Síntese e avaliação das atividades citotóxica e fungicida de isobenzofuranonas e de derivados do ácido cinâmico**. 2014. Sn f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2014.

LIN, G.; CHAN, S. SK.; CHUNG, HS.; LI, SL. Chemistry and biological activities of Naturally occurring phthalides. In: ATTA-UR-RAHMAN (Ed.) **Bioactive Natural Products**. Cidade: Elsevier, 2005. p. 611–669. (Studies in Natural Products Chemistry, v. 32. Part L).

LOGRADO, L. P. L.; SANTOS, C. O.; ROMEIRO, L. A. S.; COSTA, A. M.; FERREIRA, J. R. O.; CAVALCANTI, B. C.; DE MORAES, O. M.; COSTA-LOTUFO L. V.; PESSOA, C.; DOS SANTOS, M. Synthesis and cytotoxicity screening of substituted isobenzofuranones designed from anacardic acids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 3480–3489, 2010.

MACRAE, C. F., EDGINGTON, P. R., MCCABE, P., PIDCOCK, E., SHIELDS, G. P., TAYLOR, R., TOWLER, M.; VAN DE STREEK, J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **J. Appl. Cryst.**, v. 39, p. 453–457, 2006.

MAIA, A. F. S. **Síntese e avaliação das potenciais atividades fitotóxica e citotóxica de 3-(2-aryl-2-oxoetil)-isobenzofuran-1(3H)-onas**. 2014. 137f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2014.

MAIA, A. F.; SIQUEIRA, R. P.; DE OLIVEIRA, F. M.; FERREIRA, J. G.; DA SILVA, S. F.; CAIUBY, C. A. D.; DE OLIVEIRA, L. L.; DE PAULA, S. O.; SOUZA, R. A. V.; GUILARDI, S.; BRESSAN, G. C.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis, molecular properties prediction and cytotoxic screening of 3-(2-aryl-2-oxoethyl)isobenzofuran-1(3H)-ones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 2016.

MAJEED, Z.; MCWHINNIE, W. R.; PAXTON, K.; HAMOR, T. A. The reactions of heterocyclic organotellurium and selenium compounds with triiron dodecacarbonyl. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, v. 23, p. 3947–3951, 1998.

MISHRA, A.; VINAYAGAM, J.; SAHA, S.; CHOWDHURY, S.; ROYCHOWDHURY, S.; JAISANKAR, P.; MAJUMDER, H. K. Isobenzofuranone derivatives exhibit antileishmanial effect by inhibiting type II DNA topoisomerase and inducing host response. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 2, p. 1–14, 2014.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of X-ray diffraction data collection in oscillation mode. **Methods in Enzymology: Macromolecular Crystallography, Part L**, Ed. Carter Jr, C. W.; Sweet, R. M., New York: Academic Press, v. 276, p. 307–326. 1997.

PAIXAO, D. A., GUILARDI, S.; PEREIRA, J. L.; TEIXEIRA, R. R.; ARANTES, J. F. 5-Methoxy-2-benzofuran-1(3H)-one. **Acta Cryst.**, E68, o3288, 2012.

PAIXÃO, D. A. **Estudo cristalográfico de compostos orgânicos com potencial atividade herbicida**. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

PEREIRA, W. L. **Síntese e avaliação das atividades fitotóxica e antiproliferativa de isobenzofuran-1(3H)-onas C-3 funcionalizadas**. 2013. 152 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.

SAND, E. D. **Introducción a la Cristalografía**. Barcelona: Reverte, 1988.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst.*, C71, p. 3–8, 2015.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst.*, D65, p. 148–155, 2009.

STOUT, G. H.; JENSEN, L.H. **X-Ray Structure Determination**. 1. ed. London: The Macmillan Company, 1968.

TEIXEIRA, R. R.; PEREIRA, J. L.; GUILARDI, S.; PAIXÃO, D. A. 6-Methoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one. *Acta Cryst.*, E68, o2995, 2012.

TEIXEIRA, R. R.; BRESSAN, G. C.; PEREIRA, W. L.; FERREIRA, J. G.; DE OLIVEIRA, F. M.; THOMAZ, D. C. Synthesis and Antiproliferative Activity of C-3 Functionalized Isobenzofuran-1(3*H*)-ones. *Molecules*, v. 18, p. 1881–1896, 2013.

TEIXEIRA, R. R.; PEREIRA, J. L.; DA SILVA, S. F.; GUILARDI, S.; PAIXÃO, D. A.; ANCONI, C. P. A.; DE ALMEIDA, W. B.; ELLENA, J.; FORLANI, G. Synthesis, characterization and phytotoxic activity of hydroxylated isobenzofuran-1(3*H*)-ones. *J. Mol. Struct.*, v. 1061, p. 61–68, 2014.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Instituto de Química. Laboratório de Química do Estado Sólido. **Retículos Cristalinos e Grupos Espaciais Cristalográficos**. Campinas, [2016]. Disponível em: < http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_index_reticulos_cristalinos.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2016

VIJAYAN, M.; CHINNAKALI, K.; AMALADASS, P.; MOHANAKRISHNAN, A. K.; FUN, H. K. 3-(4-Hexyloxyphenyl)isobenzofuran-1(3*H*)-one. *Acta Cryst.*, E62, o1941–o1943, 2006.

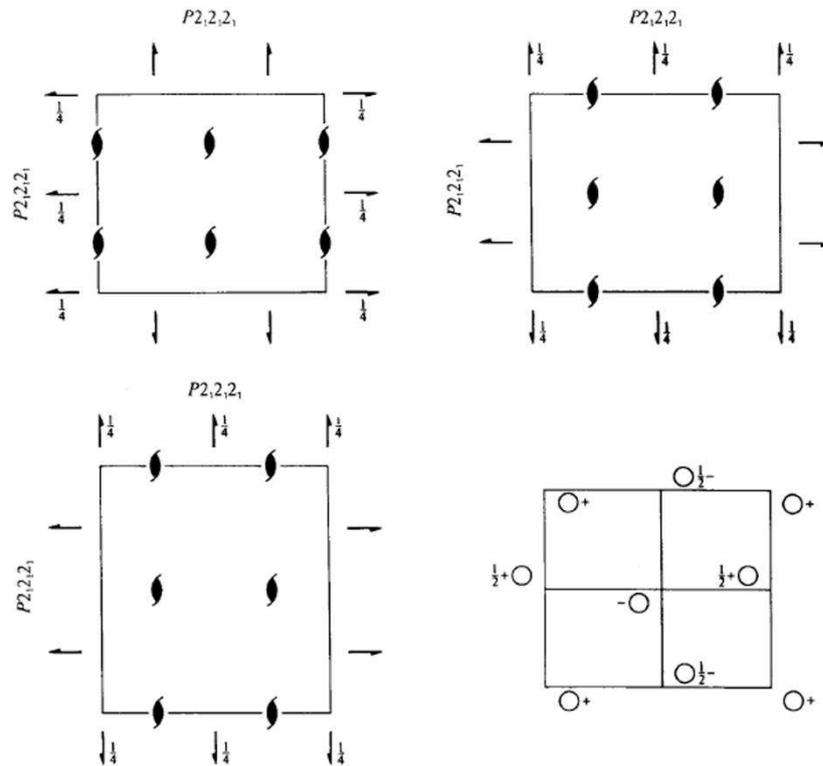
WANG, X.; LI, Y.; ZHAO, Q.; MIN, Z.; ZHANG, C.; LAI, Y.; JI, H.; PENG, S.; ZHANG, Y. Design, synthesis and evaluation of nitric oxide releasing derivatives of 3-*n*-butylphthalide as antiplatelet and antithrombotic agents. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 9, p. 5670–5681, 2011.

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

APÊNDICE A – Grupos espaciais dos compostos de 1 a 4.

Figura 33 – Representação do grupo espacial $P2_12_12_1$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto 1.

$P2_12_12_1$ D_2^4 222 Orthorhombic
 No. 19 $P2_12_12_1$



Origin at midpoint of three non-intersecting pairs of parallel 2_1 axes

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

Symmetry operations

- (1) 1 (2) $2(0,0,\frac{1}{2}) \frac{1}{2},0,z$ (3) $2(0,\frac{1}{2},0) 0,y,\frac{1}{2}$ (4) $2(\frac{1}{2},0,0) x,\frac{1}{2},0$

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

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

General:

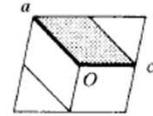
- $h00 : h = 2n$
 $0k0 : k = 2n$
 $00l : l = 2n$

Fonte: Hahn (2005).

Figura 34 – Representação do grupo espacial $P2_1/n$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto **2**.

$P 1 2_1/n 1$

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:

Multiplicity, Wyckoff letter, Site symmetry	Coordinates	Coordinates	Coordinates	Coordinates
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 $\bar{1}$	$0, 0, 0$	$\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$		

$h0l : h + l = 2n$
 $0k0 : k = 2n$
 $h00 : h = 2n$
 $00l : l = 2n$

Special: as above, plus

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

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

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

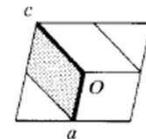
$hkl : h + k + l = 2n$

Fonte: Hahn (2005).

Figura 35 – Representação do grupo espacial $P2_1/a$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto **3**.

$P 1 2_1/a 1$

UNIQUE AXIS b , CELL CHOICE 3



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:

Multiplicity, Wyckoff letter, Site symmetry	Coordinates	Coordinates	Coordinates	Coordinates
4 e $\bar{1}$	(1) x, y, z	(2) $\bar{x} + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, \bar{z}$	(3) $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$	(4) $x + \frac{1}{2}, \bar{y} + \frac{1}{2}, z$
2 d $\bar{1}$	$0, 0, \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$		
2 c $\bar{1}$	$\frac{1}{2}, 0, 0$	$0, \frac{1}{2}, 0$		
2 b $\bar{1}$	$\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2}$	$0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$		
2 a $\bar{1}$	$0, 0, 0$	$\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0$		

$h0l : h = 2n$
 $0k0 : k = 2n$
 $h00 : h = 2n$

Special: as above, plus

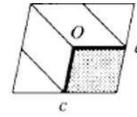
$hkl : h + k = 2n$

Fonte: Hahn (2005).

Figura 36 – Representação do grupo espacial $C2/c$, com suas operações de simetria e posições equivalentes do composto **4**.

$C12/c1$

UNIQUE AXIS b , CELL CHOICE 1



Origin at $\bar{1}$ on glide plane c

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

Generators selected (1); $t(1,0,0)$; $t(0,1,0)$; $t(0,0,1)$; $t(\frac{1}{2},\frac{1}{2},0)$; (2); (3)

Positions

Multiplicity,
Wyckoff letter,
Site symmetry

Coordinates

$(0,0,0)+$ $(\frac{1}{2},\frac{1}{2},0)+$

Reflection conditions

General:

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

hkl : $h+k=2n$ $0k0$: $k=2n$
 $h0l$: $h,l=2n$ $h00$: $h=2n$
 $0kl$: $k=2n$ $00l$: $l=2n$
 $hk0$: $h+k=2n$

Special: as above, plus

no extra conditions

4 e 2 $0,y,\frac{1}{2}$ $0,\bar{y},\frac{3}{2}$

4 d $\bar{1}$ $\frac{1}{4},\frac{1}{4},\frac{1}{2}$ $\frac{3}{4},\frac{3}{4},0$

4 c $\bar{1}$ $\frac{1}{4},\frac{1}{4},0$ $\frac{3}{4},\frac{1}{4},\frac{1}{2}$

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

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

hkl : $k+l=2n$

hkl : $l=2n$

Fonte: Hahn (2005).

APÊNDICE B – Padrões estruturais de ligações de hidrogênio em compostos orgânicos

As ligações de hidrogênio desempenham um importante papel em biomoléculas, corantes e pigmentos, condutores iônicos, semicondutores orgânicos e em estruturas cristalinas. Por exemplo, são responsáveis pela ordenação supramolecular em sistemas biológicos e pela união de cadeias complementares de DNA (GŁOWACKI *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2008).

As ligações de hidrogênio ocorrem quando um átomo de hidrogênio está ligado a dois (ou mais) átomos. Esta situação pode ser esquematizada como D–H...A, onde D é o átomo doador ligado ao hidrogênio e A é o átomo aceptor. A princípio, todos os átomos mais eletronegativos que o hidrogênio podem desempenhar o papel de A e D, embora as ligações de hidrogênio mais fortes estejam necessariamente associadas com átomos mais eletronegativos como N, O, F e Cl (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Em compostos orgânicos, casos específicos ou “padrões” de ligações de hidrogênio podem ocorrer. No estado sólido, estes padrões são geralmente bem definidos e muitas vezes envolvem cadeias infinitas ou arranjos. No ácido benzoico (Figura 37), por exemplo, estão presentes dímeros cíclicos finitos com duas ligações de hidrogênio por molécula, enquanto no ácido tereftálico (Figura 38) há um padrão de repetição infinito de moléculas por ligações de hidrogênio semelhantes ao ácido benzoico (ETTER, 1990).

Figura 37 – Padrão da ligação de hidrogênio no ácido benzoico.

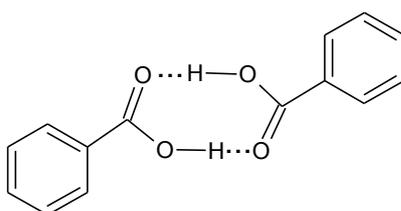
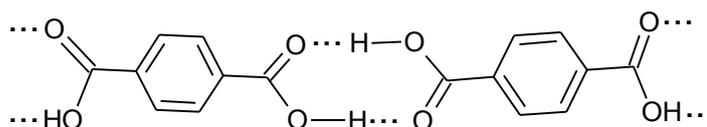


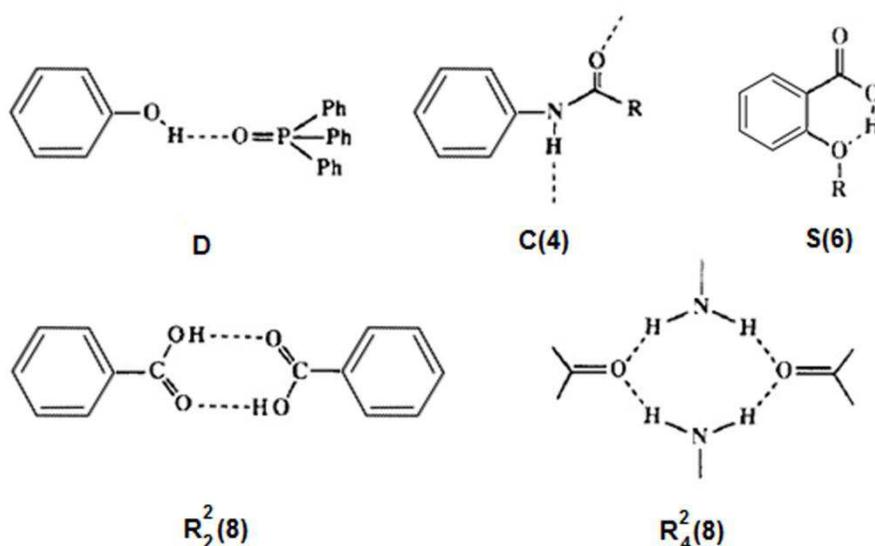
Figura 38 – Padrão da ligação de hidrogênio no ácido tereftálico.



Outros padrões de hidrogênio podem ser construídos e moléculas projetadas para se encaixar nos padrões.

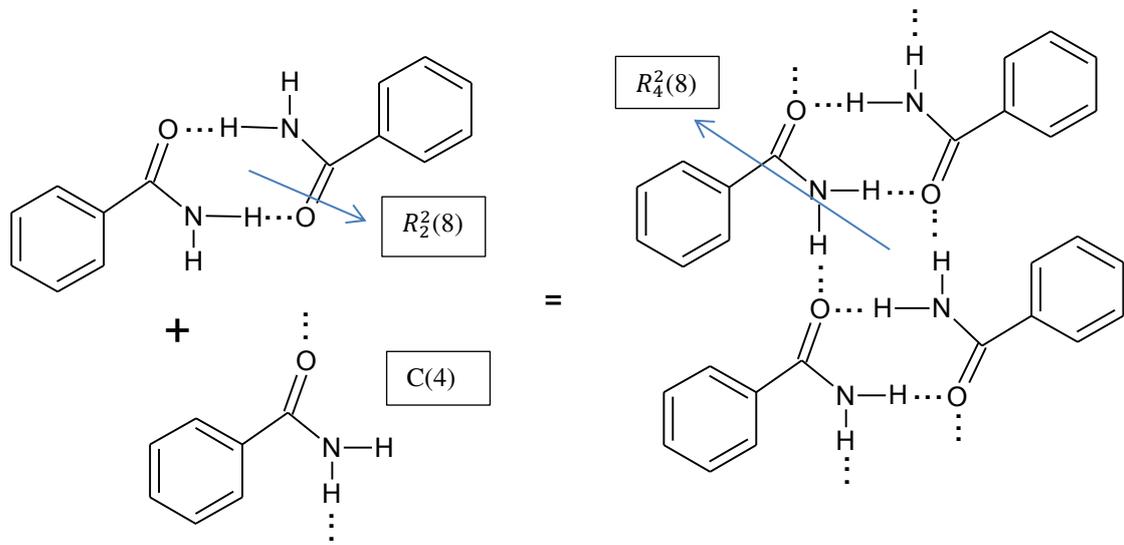
O processo para se definir a representação do padrão começa com a identificação dos diferentes tipos de ligações de hidrogênio, bem como sua natureza de doador e receptor na ligação de hidrogênio, presentes na estrutura de interesse. Estes padrões gerados a partir de ligações de hidrogênio intermoleculares são designados por C (cadeia), R (anel), e D (dímero ou outro conjunto finito), enquanto S denota uma ligação de hidrogênio intramolecular. Assim, o número de doadores (D) e aceptores (A) utilizados em cada padrão é atribuído como subscritos e sobrescritos, respectivamente, e o tamanho do padrão (correspondente ao número de átomos na unidade de repetição) é indicado entre parênteses. Dessa forma, um dímero do ácido benzóico é um padrão com a representação $R_2^2(8)$, e uma cadeia de amidas ligadas por ligação de hidrogênio é representada por C(4). Exemplos são apresentados na Figura 39 (ETTER, 1990).

Figura 39 – Representações gráficas para padrões de ligações de hidrogênio.



Um dos aspectos mais úteis desta metodologia envolve a diferenciação entre padrões contendo apenas um tipo de ligação de hidrogênio, e redes, contendo dois ou mais tipos de ligações de hidrogênio. Por exemplo, uma amida primária tem dois padrões, um dímero cíclico $R_2^2(8)$ e uma cadeia C(4). A combinação dos dois padrões gera um novo padrão $R_4^2(8)$, mostrado na Figura 40.

Figura 40 – Padrões de ligações de hidrogênio presentes na benzamida.



APÊNDICE C – Produção científica

MAIA, A. F. S.; SIQUEIRA, R. P.; OLIVEIRA, F. M.; FERREIRA, J. G.; SILVA, S. F.; CAIUBY, C. A. D.; OLIVEIRA, L. L.; PAULA, S. O.; SOUZA, R. A. C.; GUILARDI, S.; BRESSAN, G. C.; TEIXEIRA, R. R. Synthesis, molecular properties prediction and cytotoxic screening of 3-(2-aryl-2-oxoethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-ones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v26, p. 2810–2816, 2016.

VIDIGAL, A. E. C.; RUBINGER, M. M. M.; OLIVEIRA, M. R. L.; GUILARDI, S.; SOUZA, R. A. C.; ELLENA, J.; ZAMBOLIM, L. Syntheses, characterization and antifungal activity of heteroleptic nickel(II) complexes with N-alkylsulfonyldithiocarbimates and phosphines. **Journal of Molecular Structure**, v. 1114, p. 21–29, 2016.

TAVARES, E. C.; RUBINGER, M. M. M.; FILHO, E. V.; OLIVEIRA, M. R. L.; PILÓ-VELOSO, D.; ELLENA, J.; GUILARDI, S.; SOUZA, R. A. C.; ZAMBOLIM, L. Tetraphenylphosphonium allyldithiocarbimates derived from Morita-Baylis-Hillman adducts: Synthesis, characterization, crystal structure and antifungal activity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1106, p. 130–140, 2016.

R. A. C. Souza, S. Guilardi, D. A. Paixão, C. H. C. Zacchi, E.C. Tavares, M. R. L. Oliveira, M. M. M. Rubinger. **Estrutura cristalina do composto (Z)-2-(metoxicarbonil)-3-(nitrofenil)alil-(4-clorofenil) sulfonil carboimidoditioato de tetrafenilfosfônio**. In: XXXVIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química-MG, Poços de Caldas – MG, Novembro, 2014.

R. A. C. Souza, S. Guilardi, D. A. Paixão, C. H. C. Zacchi, E.C. Tavares, M. R. L. Oliveira, M. M. M. Rubinger. **Estrutura cristalina do composto (Z)-2-(metoxicarbonil)-3-(furan-2-il)alil-(4-fluorofenil) sulfonil carboimidoditioato de tetrafenilfosfônio**. In: XXXVIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química-MG, Poços de Caldas – MG, Novembro, 2014.

R. A. C. Souza, S. Guilardi, A. E. C. Vidigal, M. M. M. Rubinger, M. R. L. Oliveira, J. A. Ellena. **Estrutura cristalina do composto butilsulfonilditiocarbimatobis(trifenilfosfina)níquel(II)**. In: 22nd ABCr & 1st LACA, São Paulo, Setembro, 2015.

R. A. C. Souza, S. Guilardi, R. R. Teixeira, A. F. S. Maia. **Estrutura Cristalina do composto 3-[2(3-metilfenil)-2-oxoetil]isobenzofuran-1(3H)-ona.** In: 22nd ABCr & 1st LACA, São Paulo, Setembro, 2015.

S. Guilardi; R. A. C. SOUZA; L. F. O. B. FILHO; L. D. L. MIRANDA; L. ZAMBOLIM; M. M. M. RUBINGER;, M. R. L. OLIVEIRA. **Synthesis, characterization and antifungal activity of $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}=\text{CS}_2)_2]$ a novel tin(IV) complex.** In: XXXIX Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, Goiania – GO, Maio, 2016.