

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, EXTENSÃO E AÇÃO COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, TECNOLOGIA E MEIO AMBIENTE

**ESTUDO ESTRUTURAL DA IMINOCHALCONA $C_{24}H_{21}NO_3$ E SEU
POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO**

Carlos Eduardo Peixoto da Cunha

Anápolis, 2017

CARLOS EDUADO PEIXOTO DA CUNHA

**ESTUDO ESTRUTURAL DA IMINOCHALCONA C₂₄H₂₁NO₃ E SEU
POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente da UniEVANGÉLICA, para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais. Linha de pesquisa: Tecnologia e Meio Ambiente.

Orientando: Carlos Eduardo Peixoto da Cunha

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis, 2017

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, EXTENSÃO E AÇÃO COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, TECNOLOGIA E MEIO AMBIENTE

ESTUDO ESTRUTURAL DA IMINOCHALCONA $C_{24}H_{21}NO_3$ E SEU POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO

Carlos Eduardo Peixoto da Cunha

Dissertação de Mestrado submetida à banca examinadora do Programa de Pós de Graduação em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Ambientais.

Aprovado por:

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano - PPSTMA/UniEVANGÉLICA (Orientador)

Prof. Dr. Francisco Leonardo Tejerina Garro – PPSTMA/UniEVANGÉLICA

Prof. Dr. Mariângela Fontes Santiago – Pós Graduação em Inovação Farmacêutica/UFG

Anápolis, 2017

Á minha mãe Vera Lúcia e ao meu pai Luiz Orlando (em memória), que através de seus esforços foram capazes de me proporcionar uma formação honesta e digna. Á minha esposa e companheira, Tamara Dias, que sempre esteve ao meu lado acreditando e apoiando na realização de meus sonhos. Ao meu filho Davi que me ensinou o verdadeiro significado do amor, e à minha amada filha Laís, que provou o poder de Deus em nossas vidas.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a nosso senhor Jesus Cristo, que me conduziram por este caminho;

Ao professor Dr. Sandro Dutra, coordenador do Programa de Mestrado em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente da UniEVANGÉLICA, pela organização e gestão do Mestrado;

Ao professor Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, pelas orientações e ensinamentos;

Aos professores do Programa de Mestrado em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente da UniEVANGÉLICA, por todas as contribuições fornecidas ao longo de todo curso;

Ao colega Jean Marcos Ferreira Custódio, aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás, pela colaboração acadêmica;

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), pela bolsa de estudos, que proporcionou condições financeiras para o meu aprimoramento e obtenção deste título;

Ao Laboratório Geolab Indústria Farmacêutica Ltda, por ter fornecido insumos e recursos instrumentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Diretora Técnica do Laboratório Geolab Indústria Farmacêutica Ltda, Rafaella Candide Almeida Chimiti, pelo apoio e suporte;

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para a realização deste tão almejado projeto.

RESUMO

A inovação tornou-se um elemento vital ao processo de avanço tecnológico na Indústria Farmacêutica, principalmente em se referindo à pesquisa e ao desenvolvimento de novos medicamentos. Em virtude da variedade de atividades de importância biológica confiada aos componentes da biodiversidade do Brasil, como as Chalconas, um importante metabólico secundário presente em diversas espécies vegetais, foi realizado um estudo estrutural de uma Chalcona sintética com o objetivo de determinar as suas características físicas e químicas correlacionadas pelo seu arranjo tridimensional, uma vez que estas informações permitem traçar a relação estrutura/atividade de tal composto de modo a permitir o seu futuro uso farmacêutico. O propósito desta dissertação foi o de promover a caracterização estrutural de uma chalcona sintética buscando analisar os seus parâmetros geométricos por meio de ensaios cristalográficos, bem como analisar as interações intermoleculares e o seu arranjo supramolecular. A estrutura analisada foi um híbrido proveniente da condensação dos grupos 4-metoxifenil e 4-metoxibenzilidenoamino-fenil ligados aos átomos C3 e C1 da porção olefínica da molécula. O composto estudado cristalizou-se no grupo espacial centrossimétrico Pc, com uma única molécula independente na unidade assimétrica. A presença de um ângulo de torção nos grupos carbonila olefina é responsável pelos os desvios de planaridade do composto, evidenciadas pelo ângulo $56,94^\circ$ formado pelos anéis aromáticos. O cristal estabiliza-se por interações C-H...O, C-H...C e C-H... π . A difração de Raios X do composto na forma de pó evidenciou que o mesmo cristalizou-se no grupo espacial e sistema cristalino monoclinico. A partir dos resultados obtidos foi possível admitir uma potencial propriedade biológica decorrente das características intrínsecas relacionadas à sua estrutura e seus ligantes na porção aromática tais como atividade anti-inflamatória, analgésica, antiproliferativa, citotóxica, anticoncepcional, antimicrobiana, antiviral, fungicida e herbicida.

Palavras chaves: *Biotecnologia; Chalcona; Difração dos raios X.*

ABSTRACT

Innovation has become a vital element in the process of technological advancement in the Pharmaceutical Industry, mainly referring to the research and development of new medicines. Due to the variety of activities of biological importance entrusted to the components of Brazilian biodiversity, such as Chalconas, an important secondary metabolic present in several plant species, a structural study of a synthetic chalcone was carried out in order to determine its physical and Chemical relationships correlated by their three-dimensional arrangement, since this information allows tracing the structure / activity relationship of such a compound in order to allow its future pharmaceutical use. The purpose of this dissertation was to promote the structural characterization of a synthetic chalcone to analyze its geometric parameters through crystallographic assays, as well as to analyze the intermolecular interactions and their supramolecular arrangement. The structure analyzed was a hybrid derived from the condensation of the 4-methoxyphenyl and 4-methoxybenzylideneamino-phenyl groups attached to the C3 and C1 atoms of the olefin portion of the molecule. The compound studied crystallized in the centrosymmetric space group Pc , with a single independent molecule in the asymmetric unit. The presence of a torsion angle in the carbonyl olefin groups is responsible for the flatness deviations of the compound, evidenced by the angle 56.94° formed by the aromatic rings. The crystal is stabilized by interactions $C-H \cdots O$, $C-H \cdots C$ and $C-H \cdots \pi$. The X-ray diffraction of the compound in powder form evidenced that it crystallized in the spatial group and monoclinic crystalline system. From the obtained results it was possible to admit a potential biological property due to the intrinsic characteristics related to its structure and its ligands in the aromatic portion such as anti-inflammatory, analgesic, antiproliferative, cytotoxic, contraceptive, antimicrobial, antiviral, fungicidal and herbicidal activity.

Keywords: *Biotechnology; Chalcona; Diffraction of X-rays.*

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Estrutura química de uma chalcona..... | 7 |
| Figura 2 – Esquema da reação de condensação aldólica de Claisen–Schmidt que resultou na obtenção da Iminochalcona..... | 9 |
| Figura 3 – Ilustração de repetições de pontos idênticos onde: (a) Rede cristalina. (b) Célula unitária. | 13 |
| Figura 4 - Representação das 14 redes de Bravais. | 14 |
| Figura 5 - Padrão de difração. | 17 |
| Figura 6 - Representação esquemática da Equação de Bragg. | 18 |
| Figura 7 - Padrões DRXP calculados e experimentais da molécula da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 27 |
| Figura 8 - O diagrama de ORTEP das e elipsóides com nível de probabilidade de 50% com o esquema de numeração atômica para Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 29 |
| Figura 9 – (a) Representação das ligações de hidrogênio e oxigênio. (b) Representação das ligações de hidrogênio e carbono. | 32 |
| Figura 10 - O empacotamento cristalino do tipo herringbone arrangement do composto Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 33 |
| Figura 11 - Superfície de Hirshfeld indicando os contatos interatômico para a Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 33 |
| Figura 12 - (a) Representação das interações π - π . (b) Superfície de Hirshfeld..... | 34 |
| Figura 13 - Fingerprints de NPH-PE. (a) Total de interações. (b) H•••H (c) O•••H (d) C•••H (e) C•••O. | 35 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Relações entre os tipos de simetria e os parâmetros de rede de suas respectivas células unitárias..... | 12 |
| Tabela 2 - Dados do cristal e da estrutura refinada obtidos a partir da análise da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 30 |
| Tabela 3 - Parâmetros geométricos experimentais e teóricos para a Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 31 |
| Tabela 4 - Ligações de Hidrogênio não-clássicas da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ | 32 |

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|------|---|
| CCD | <i>Charge Coupled Device</i> |
| CCDC | <i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i> |
| CIF | <i>Crystallographic Information File</i> |
| Cg | Centro geométrico |
| DASH | <i>Program for crystal structure</i> |
| DFT | <i>Density Functional Theory</i> |
| DRXM | Difracao de Raios X de Monocristais |
| DRXP | Difracao de Raios X do pó |
| RMSD | <i>Root Mean Square Deviation</i> |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 1.2 Chalconas | 7 |
| 2. GENERALIDADES EM CRISTALOGRAFIA | 10 |
| 2.1 Cristais e Simetria Translacional | 10 |
| 2.1.1 Simetria pontual e os grupos espaciais | 15 |
| 2.2 Difração dos raios X | 16 |
| 2.2.1 Lei de Bragg | 18 |
| 2.3 Etapas de um trabalho cristalográfico | 21 |
| 2.3.1 Cristalização e infravermelho | 21 |
| 2.3.2 Coleta e redução dos dados | 22 |
| 2.3.3 Solução e refinamento da estrutura | 22 |
| 2.3.4 Análise, validação e depósito | 23 |
| 2.3.5 Superfície de Hirshfeld | 23 |
| 3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E COMPUTACIONAIS | 25 |
| 3.1 Síntese e Cristalização | 25 |
| 3.2 Caracterização Estrutural | 25 |
| 3.3 Análise de Superfície de Hirshfeld | 26 |
| 3.4 Difração de raio X de pó | 26 |
| 3.5 Espectroscopia de Infravermelho e Raman | 28 |
| 3.6 Espectroscopia NMR | 28 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 29 |
| 4.1 Caracterização no estado sólido | 29 |
| 5. CONCLUSÕES | 36 |
| 6. REFERÊNCIAS | 38 |
| ANEXO 1- Arquivo CIF da Iminochalcona C ₂₄ H ₂₁ NO ₃ | 41 |
| ANEXO 2 - Resumo LACA | 42 |

1. INTRODUÇÃO

É fundamental inovar em pesquisas que resultem em novos medicamentos e produtos ativos mais eficazes, usando recursos tecnológicos direcionados à Indústria Farmacêutica. Neste contexto, insere-se a necessidade da busca por novas alternativas capazes de contornar os problemas relacionados à escassez das fontes primárias de insumos ativos, enfrentados pelo setor industrial que depende da natureza para obter os compostos amplamente empregados em seus processos de fabricação. Frente a esta dificuldade, destacam-se os compostos considerados biologicamente ativos, obtidos por processos extrativos envolvendo, sobretudo, a morte de suas respectivas reservas naturais, corroborando com a necessidade de tecnologias alternativas capazes de contornar estes problemas. Uma solução viável seria o emprego de princípios ativos sintéticos projetados a partir de moléculas-chaves que permitam a sua síntese ou modificação, introduzindo um novo horizonte para o setor farmacêutico e farmoquímico (ALMEIDA, 2014; FALKENBERG, 2010).

Historicamente, a biotecnologia relaciona-se com a manipulação de material genético de microrganismos e enzimas e tem ocupado um lugar de destaque no cenário mundial, graças às crescentes descobertas envolvendo tecnologias inovadoras capazes de obter produtos biológicos a partir de materiais biologicamente ativos. É empregada frequentemente nos campos da agricultura, saúde, meio ambiente e em processos industriais. A biotecnologia moderna trata da aplicação integrada dos conhecimentos na área da biologia molecular e celular, microbiologia, engenharia genética e química, buscando alcançar a obtenção de produtos com alto valor biológico, a partir de recursos renováveis, disponíveis em abundância na natureza. Fundamenta-se no emprego de bactérias, leveduras, culturas de células animais e vegetais, cujo metabolismo e a capacidade de biossíntese são modulados por técnicas bioquímicas específicas (DÍAZ, 1998; RENDUELES, 2014).

Um país rico em variedade de fauna e flora é um país com valor biotecnológico instaurado. O Brasil é considerado o quinto maior país do planeta em extensão territorial, e aquele que contém uma das maiores variedades de espécies convivendo em diversos habitat. É inegável a sua posição privilegiada como potencial fonte de recursos biotecnológicos, e até mesmo por esta razão que muitas pesquisas desenvolvidas em outros países somente foram passíveis de conclusão graças a esta vasta variedade de

compostos naturais, encontrados nos diversos compartimentos ambientais brasileiros (FALKENBERG, 2010).

Esta dissertação teve como objetivo principal a caracterização estrutural de um composto químico híbrido, a Iminochalcona, produto de uma síntese química laboratorial que resultou em uma molécula análoga, estruturalmente relacionada à de uma chalcona. Foram analisados parâmetros referentes à estrutura molecular e cristalina desse novo composto em termos de ângulos e comprimentos de ligações químicas, arranjo supramolecular e cálculos teóricos a fim de análise da sua estabilidade química. Os objetivos específicos foram conduzidos no sentido de analisar os parâmetros geométricos da molécula por meio de ensaios cristalográficos e investigar as interações intermoleculares e arranjo supramolecular do composto através de programas como o Mercury (MACRAE et al., 2006) e Crystal Explorer (MCKINNON et al., 2012).

Esta pesquisa resultou em um artigo científico intitulado como “Structural analysis of a new hybrid imino-chalcone”, tendo sido apresentado no VIII Congresso Nacional de Cristalografia, que aconteceu entre os dias 23 a 27 de outubro de 2016 no México. O artigo e o resumo encontram-se anexados ao final desta dissertação

1.2 Chalconas

Chalconas são cetonas α , β -insaturadas formadas por dois anéis aromáticos ligados por uma carbonila e uma porção olefina, respectivamente. Naturalmente, elas pertencem à família dos flavonóides, metabólitos secundários amplamente encontrados em vegetais e frutas, sendo precursores da via de biossíntese dos flavonóides, como benzodiazepínicos, pirazolinas e flavonas. Nessa classe, o núcleo A é numerado com números ordinários seguidos de uma linha(.) e o B com números ordinários, contrariamente à maioria dos flavonóides (PATIL, 2013).

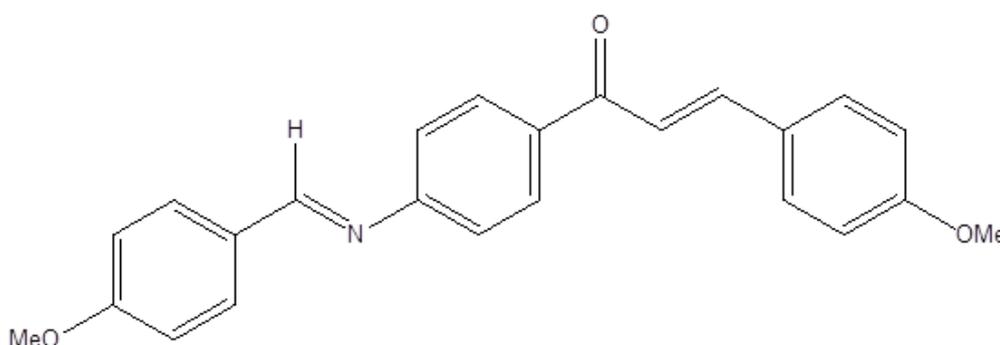


Figura 1 - Estrutura química de uma chalcona.

O interesse crescente no estudo destes compostos dá-se principalmente pelas atividades biológicas delegadas a eles, que estão intrinsecamente ligadas à sua estrutura e seus ligantes de porção aromática, estando estas associadas à ação antiproliferativa, que as torna agentes antitumorais. Além disso, o emprego deste composto na quimioterapia é como agente antibacteriano, onde tais atividades são atribuídas aos ligantes α -metil e nitrofurilchalconas, respectivamente (XIA, 2000).

As Chalconas pertencem ao grupo dos flavonóides, biossintetizadas a partir dos fenilpropanóides, constituem uma importante classe de polifenóis, presentes em relativa abundância dentre os metabólitos secundários dos vegetais. Uma substância fenólica ou polifenólica é aquela que possui um ou mais núcleos aromáticos contendo substituintes hidroxilados e/ou seus derivados funcionais (ésteres, éteres, glicosídeos e outros) (COSTA, 2001).

Chalconas são compostos biologicamente ativos, que apresentam reconhecida atividade alelopática, podendo afetar ou prejudicar o desenvolvimento de outras espécies pela inibição de seus mecanismos de germinação. Um estudo conduzido pela Universidade Federal do Pará, em parceria com a Embrapa da Amazônia Oriental

determinou as variações na atividade alelopática de uma Chalcona sintética modificada. Nesse estudo foram investigadas duas hipóteses, onde a primeira compreendia verificar se a atividade alelopática do composto em questão é dada pela presença de precursores, isto é, dos grupos funcionais formadores da molécula, e não propriamente da molécula completa. E na segunda, se tal atividade é aumentada frente à alteração de seus precursores. Os resultados indicaram que a molécula possui atividade alelopática inibitória. E quando comparados os efeitos alelopáticos inibitórios promovidos pela molécula da substância e pelos precursores, foi comprovado que os precursores promoveram inibições superiores (CAMPOS e CUNHA, 2005).

Considerada molécula versátil, a Chalcona é conhecida por ser um importante composto com ação anticancerígena, antileishmanial, antiviral e detentora de outras atividades biológicas. Esta multifuncionalidade estrutural é dada pela presença de uma cetona α , β -insaturada, de conjugado de ligações duplas, por um sistema de um elétron π deslocado em ambos anéis aromáticos. Sendo consideradas como propriedades fundamentais a estabilidade, a solubilidade, cor, enquanto que as aplicações farmacológicas ou biológicas dependem do arranjo estrutural e da estrutura cristalina. Por consequência, existe um interstício admitindo a síntese de novos derivados de uma Chalcona, evidenciando a prevalência de uma característica funcional em virtude da presença de precursores adicionados intencionalmente, como apontados em outros estudos (GO, 2005).

Estruturalmente, a molécula básica de uma Chalcona admite outros grupos ligantes, estratégia capaz de gerar um composto com prevalência de uma determinada atividade. Neste sentido, foi desenvolvido um estudo em uma Iminochalcona sintética no qual foram realizadas a sua caracterização estrutural, analisados seus parâmetros geométricos por meio de ensaios cristalográficos e avaliadas as suas interações intermoleculares e arranjo supramolecular de tal composto (CHEN, 2001).

A amostra foi sintetizada na Universidade Federal de Goiás, no laboratório de química. A difração do pó foi realizada na Universidade de Santa Catarina e no Laboratório Nacional de Luz Sincrotron brasileiro. Os demais resultados foram obtidos em colaboração com outros pesquisadores. A amostra foi obtida por reação de condensação aldólica Claisen-Schmidt em meio básico. Foi utilizado um balão de fundo chato de 125mL, mantido sob baixa temperatura em banho de gelo. Foram adicionados 1,2g (8mmol) de acetofenona (PA), 2 mL (16 mmol) Nitrobenzaldeído, 15mL de etanol e 10mL de solução de hidróxido de sódio a

10%. O cristal de Iminochalcona híbrido, (2E) -1 - ((E) -4- (4-metoxibenzilidenoamino) fenil) -3- (4- metoxifenil) prop -2-en-1-ona, foi obtido pela evaporação controlada e lenta da solução etanólica a 25°C, que apresentou coloração amarelada ao final do procedimento (BUKHARI, 2013).

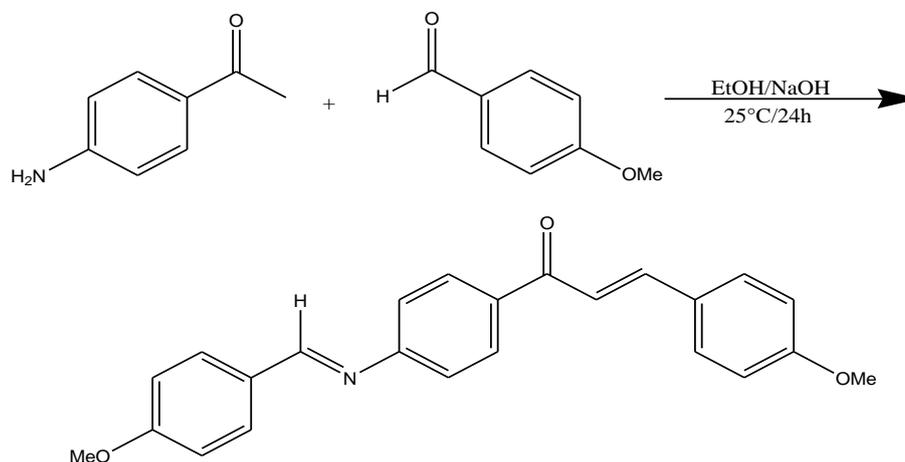


Figura 2 – Esquema da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt que resultou na obtenção da Iminochalcona.

2. GENERALIDADES EM CRISTALOGRAFIA

A cristalografia vem sendo empregada na pesquisa científica como uma importante metodologia investigativa, tem como propósito o estudo da matéria em seu estado sólido. Pode ser empregada em várias áreas das ciências para promover a elucidação estrutural de compostos e materiais (ALMEIDA, 2014).

Esta metodologia permite a elucidação da matéria a nível atômico, sobretudo na interpretação geométrica de estruturas cristalinas. É uma área multidisciplinar, que aplica conhecimentos da Física, Química, Biologia Molecular, Ciências dos Materiais e Mineralogia. Permite a determinação da relação entre as propriedades físicas e estruturais de um sólido, o que torna capaz correlacionar um possível potencial biológico ou mesmo terapêutico de determinados compostos ou materiais, representando o primeiro passo para o delineamento de medicamentos (CAMARGO, 2013).

O fenômeno da difração é capaz de explicar a disposição tridimensional dos átomos formadores de uma estrutura molecular de compostos no estado cristalino, quando estes são penetrados por radiação. O resultado é dado pela obtenção das intensidades e as posições dos raios difratados, que permitem obter a amplitude dos fatores da estrutura. O posicionamento dos átomos é determinado pelos valores máximos da função densidade eletrônica a partir do conhecimento dos fatores da estrutura, isto é, da determinação da amplitude e fase de cada imagem coletada, que nada mais é do que a reflexão da estrutura (ALMEIDA, 2014).

As informações do empacotamento molecular podem ser obtidas por meio do conhecimento tridimensional dos átomos e de suas respectivas posições interatômicas e ângulos de ligação. Os dados obtidos permitem estabelecer a relação das características estruturais e efeito químico ou biológico de uma estrutura, ampliando o entendimento das relações apresentadas entre a estrutura eletrônica, tensão molecular e das interações apresentadas pela estrutura molecular (NAPOLITANO, 2012).

2.1 Cristais e Simetria Translacional

O estado sólido cristalino é uma forma de agregação da matéria que requer como característica principal a organização periódica dos seus componentes, átomos ou moléculas, ligados de forma regular, formando uma coleção organizada sistematicamente de pontos no espaço. Isso confere uma importante característica,

necessária para que seja considerada a elucidação estrutural de compostos (ATKINS, 2008). O cristal é caracterizado por ser um arranjo, o qual dispõe um padrão de repetição de átomos organizados em um arquétipo que tende à repetição em três níveis dimensionais (CULLITY, 2001).

Uma estrutura cristalina pode ser facilmente entendida quando a ideia dos átomos reais formadores desta é afastada, dando espaço para um novo entendimento. Baseado na possibilidade de realizar diversas substituições no arranjo que se repete com periodicidade espacial, promovendo assim uma série de repetições por um conjunto de pontos fictícios que posteriormente irão apresentar uma relação fixa com os átomos da estrutura cristalina. Cujo conjunto de pontos pode ser formado por três conjuntos de planos dispostos paralelo e igualmente divididos (SZWACKI; SZWACKA, 2010).

Para Ladd (2003), a simetria é um fenômeno que deve ser compreendido por um jogo de ideias, capazes de demonstrar os componentes, que formam uma constituição cristalina, e são dispostos estruturalmente em equilíbrio, de maneira que estes componentes sejam operados, após a operação instaurada no corpo, a estrutura coincida com a mesma. O fenômeno da simetria representa um elemento de suma importância na cristalografia, e seu emprego na investigação de estruturas sólidas assegura que não haverá variações nas proporções métricas do sistema, contudo, possibilita a alteração das posições dos átomos constituintes de uma estrutura. Neste sentido, é possível afirmar que a simetria está relacionada com a disposição das estruturas para uma orientação equivalente à original (CLEGG, 2009).

Os átomos e moléculas tendem a organizarem-se em seus estados termodinâmico mais favoráveis, que, sob certas condições, resultam no seu aparecimento como cristais. Essa forma caracteriza-se por um arranjo altamente ordenado das moléculas, e está associado ao que constitui uma periodicidade tridimensional. A repetição dos padrões tridimensionais, idealmente representados em redes, é essencial para análise estrutural com raio X. Numa definição simples e concisa, cristais são arranjos atômicos ou moleculares cuja estrutura se repete numa forma periódica tridimensional. Entretanto, o cristal também pode ser definido como uma estrutura formada por um arranjo de átomos de elementos químicos unidos uns aos outros, por ligações químicas, conforme ilustrado nas Figuras 2.a e 2.b. Cada arranjo é conhecido por célula unitária, que representa a menor estrutura formadora do cristal, portanto, um cristal é formado por diversas células unitárias arranjadas

tridimensionalmente. A esse arranjo chamamos de rede cristalina. As células unitárias podem apresentar sete tipos de simetria. A cúbica, tetragonal, ortorrômbica, romboédrica (trigonal), hexagonal, monoclínica e triclínica (ATKINS, 2012; HALLIDAY, 2013).

Esses tipos de células unitárias são diferenciadas pela relação apresentada pelos parâmetros de rede, ou seja, a relação entre os valores numéricos determinados arbitrariamente suficientes para estabelecer os tipos de simetria da célula, podendo estes parâmetros ser representados por letras, em uma Equação, por exemplo, serem substituídos por tais valores numéricos. Onde nessa situação, são empregados seis parâmetros de rede que definem a célula unitária: a , b e c indicam o comprimento dos três eixos, enquanto α , β e γ são os três ângulos existentes em um vértice da célula (JENSEN, 1990).

Na Tabela 1 é possível compreender quais as relações entre os sete tipos de simetria e os parâmetros de rede, suas células unitárias. Quando o espaço é estabelecido após ser dividido em três conjuntos de planos, obtém-se as ditas células unitárias em diversão, que irão variar de acordo com os planos do arranjo. Por exemplo, se esses três planos possuírem a mesma distância e possuírem recíproca perpendicularidade, a cela unitária é cúbica. Nesse caso, os vetores a , b e c são iguais, bem como os ângulos formados entre eles, ou seja, $a = b = c$ e $\alpha = \beta = \gamma$ (CULLITY, 2001).

Tabela 1 - Relações entre os tipos de simetria e os parâmetros de rede de suas respectivas células unitárias.

| Sistema | Parâmetros de rede |
|--------------|--|
| Cúbico | $a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ |
| Tetragonal | $a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ |
| Ortorrômbico | $a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ |
| Romboédrico | $a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$ |
| Hexagonal | $a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma \neq 120^\circ$ |
| Monoclínico | $a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$ |
| Triclínico | $a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$ |

Denominamos de rede cristalina um conjunto de pontos idênticos, com ponto localizado em cada cela unitária, conforme Figura 3. O conjunto destas celas forma o que chamamos de rede, sendo estas formadas pelas repetições da estrutura, entretanto, não sendo percebida a célula unitária propriamente dita, em devido a este fato, bem como dos padrões de repetição das células vizinhas, estabelecem-se as quatorze estruturas cristalinas, conhecidas por redes de Bravais, uma homenagem ao cientista que estabeleceu esta relação, Augusto Bravais. Na Figura 4 são apresentados os 14 arranjos estruturais cristalinos, sendo estes distinguidos em três dimensões de acordo com as características de cada cristal que são diferenciadas por letras: Cúbica (P, I e F), Tetragonal (P e I), Ortorrômbica (P, I, C e F), Monoclínica (P e C), Triclínica (P), Trigonal (P e R). . A rede de Bravais é a representação tridimensional de pontos, estruturada através dos vértices das células unitárias com distâncias idênticas para todos os sentidos de medição (GIACOVAZZO, 2011).

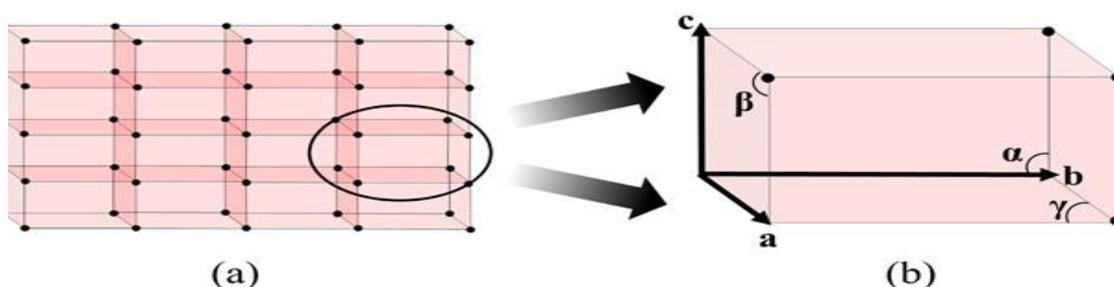


Figura 3 – Ilustração de repetições de pontos idênticos onde: (a) Rede cristalina. (b) Célula unitária.

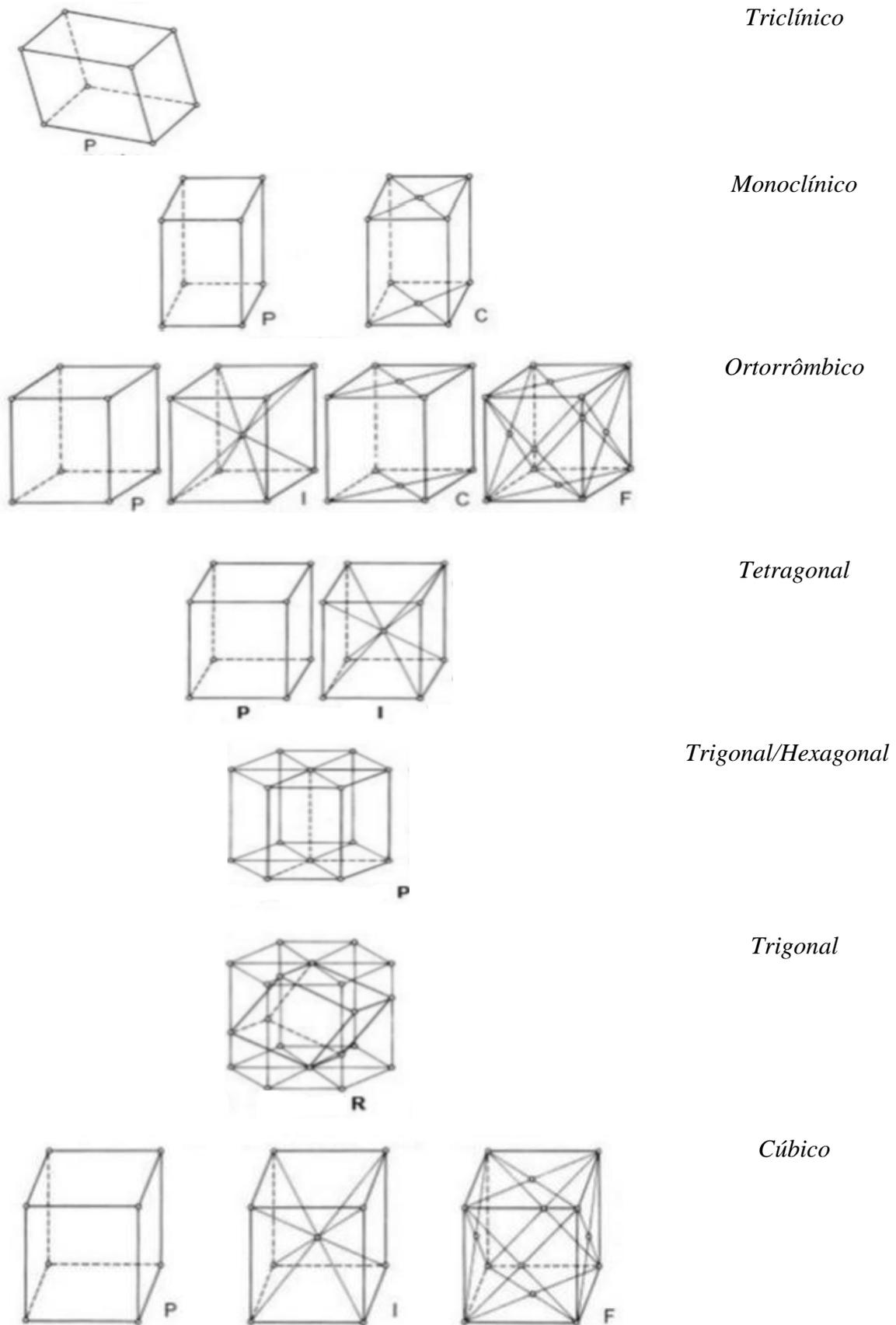


Figura 4 - Representação das 14 redes de Bravais.

A Simetria estrutural tem grande importância em cristalografia, uma vez que a aplicação para sólidos cristalinos também pode ser usada para moléculas isoladas. A repetição periódica das redes cristalinas de forma regular é conhecida como simetria translacional e é determinada através de um comprimento, de uma área ou um volume (CLEGG, 2009).

Uma estrutura cristalina pode ser determinada através da descrição do conteúdo de uma unidade de repetição, em consonância com a forma em que esta unidade se repete por simetria translacional, conhecida também pela rede da estrutura e uma expressão numérica com parâmetros de uma cela unitária de grande importância em um estudo cristalográfico. Sendo esta rede da estrutura uma representação de um sólido cristalino formado por um conjunto de pontos similares, dispostos em um arranjo infinito e regular em três dimensões (GIACOVAZZO et al., 2011).

2.1.1 Simetria pontual e os grupos espaciais

As operações de simetria para uma molécula, conhecidas como próprias ou impróprias, são combinações de operações que por meio de modificações em posições específicas ao redor de um ponto fixo que leva à repetição periódica em torno de um ponto. O total destas operações de simetria para uma estrutura molecular, excluindo as translações, constitui os chamados grupos pontuais. Sabe-se que os elementos de simetria foram classificados em termos de rotações próprias ou impróprias apresentando estas rotações em determinadas operações próprias de ordem n , dada por frações da estrutura sobre um determinado eixo, onde $n = 1, 2, 3, 4$ e 6 . Todavia, tais operações interferem na expressão de alterações da conectividade da estrutura molecular, caracterizando um centro de inversão, representado matematicamente por uma barra acima do número de rotações formadas. O espelho, que é a reflexão, foi representado pela letra m (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO, 2011).

O arranjo interno da estrutura cristalina é descrito pelos grupos espaciais que o formam, representando uma repetição periódica em intervalos da rede cristalina. Neste contexto, entendem-se que os intervalos regulares da rede cristalina são organizados ordenadamente no interior de um cristal. Esta organização pode acontecer de 230 maneiras distintas (JENSEN; STOUT, 1990).

Os movimentos de rotações helicoidais ou as reflexões de deslizamento estabelecem uma repetição periódica da estrutura cristalina, formando arranjos

simétricos que são representados por combinações de operações translacionais de simetria que acontecem com os grupos pontuais de uma cela unitária (LAKE, 2004).

O arranjo interno do cristal é descrito pelos grupos espaciais, os quais são representações de operações de simetria translacionais com os grupos pontuais de uma cela unitária, tendo como fundamento o deslizamento proporcionado pelas próprias rotações helicoidais. Ao conjunto de combinações com os 32 grupos pontuais possibilita a classificação da matéria no estado cristalino. Partindo deste ponto, temos a combinação dos grupos pontuais com as 14 redes de Bravais, que são geradores dos 73 grupos espaciais, onde há prevalência da simetria translacional sobre as redes de Bravais. Encontramos ainda, os 157 grupos espaciais, totalizando 230 formas possíveis para classificar um material cristalino (LAKE, 2004; GIACOVAZZO, 2011).

2.2 Difração dos raios X

Os raios X são gerados quando uma partícula de alta energia cinética é rapidamente desacelerada. O método mais utilizado para produzir os raios X é fazendo com que um elétron de alta energia (gerado no cátodo do tubo catódico) colida com um alvo metálico (ânodo). Quando esse elétron atinge um determinado alvo, um elétron da camada K de um átomo do material é liberado na forma de fotoelétron, fazendo com que haja uma vacância nessa camada mais externa passa à camada K, liberando energia na forma de um fóton de raios X. A energia deste desse fóton corresponde à diferença de energia entre as duas camadas. Outra forma de gerar raios X é em aceleradores síncrotron, como o que existe em Campinas-SP. Nesses grandes equipamentos, elétrons são acelerados a grandes velocidades, próximas à luz, por campos magnéticos, e ao serem desacelerados, produzem raios X em vários comprimentos de onda, onde, em cujo caso não há a radiação característica (JENSEN, 1990).

Os raios X são radiações de natureza eletromagnética, com comprimento de onda muito pequeno em comparação ao da luz visível, foram descobertos em 1865 pelo físico alemão W. Röntgen e ocupam no espectro eletromagnético a região entre os raios gama e ultravioleta, tendo comprimento de onda que varia de 0,1 a 100Å. Experimentalmente, os raios X usados têm intervalo de comprimento de onda, variando de 0,4 a 2,5Å (BUNACIU; UDRIȘTIOIU; ABOUL-ENEIN, 2015).

A técnica de difração de raios X é a mais empregada na caracterização da maioria dos materiais sólidos. Isto é possível porque na maior parte dos sólidos, os átomos se ordenam em planos cristalinos separados entre si por distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X. Ao incidir um feixe de raios X em um cristal, este interage com os átomos presentes, originando o fenômeno de difração, conforme Figura 5.

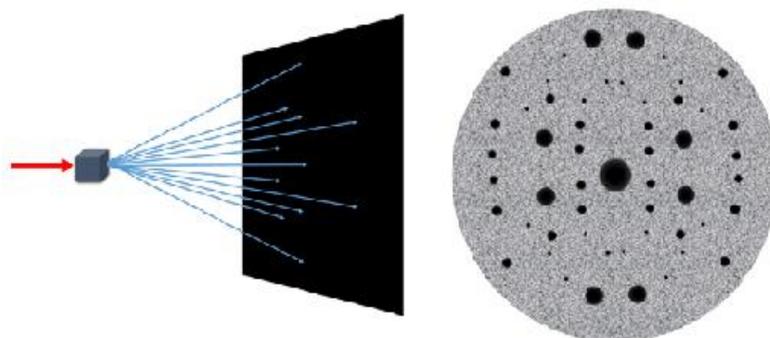


Figura 5 - Padrão de difração.

O uso da radiação é justificado pelas dimensões das estruturas a serem analisadas. Estas apresentam o comprimento de entre 10^{-8} a 10^{-10} metros, e deste modo o resultado do espalhamento desta radiação pelos átomos resulta na formação de uma imagem, que nada mais é do que a passagem dos raios pelos átomos o que resulta na amplificação deste sinal, formando assim a projeção da posição deste átomo (GLUSKER, 2010).

Diante disso, é percebido o fenômeno da absorção que está associada à transição de elétrons de uma camada para níveis mais elevados de energia. Um segundo fenômeno, o espalhamento da radiação emitida pelas cargas aceleradas sob ação de um campo elétrico de uma onda incidente, e finalmente o fenômeno da interferência, que associado ao do espalhamento caracterizam a difração (NAPOLITANO, 2012).

O espaço direto é constituído pela rede cristalina e os eixos cristalográficos a , b e c em amostras cristalinas. O padrão de difração existe em um espaço recíproco ao espaço direto. Portanto, os feixes de Bragg difratados podem ser descritos como pontos do espaço recíproco, sendo constituídos pelos eixos a^* , b^* e c^* . Se a localização dos átomos no espaço direto é definida pelo vetor $r = xa + yb + zc$, no espaço recíproco, tal

localização é dada pelo vetor espalhamento $S = ha^* + kb^* + lc^*$, onde h , k e l são os índices de Miller (CULLITY, 2001).

2.2.1 Lei de Bragg

A difração de raios X é estabelecida conforme a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que lhe deram origem, característicos para cada fase cristalina conforme a relação descrita a seguir $n\lambda = 2d \sin \theta$, onde “ n ” representa um número inteiro, “ λ ” representa o comprimento de onda dos raios X incidentes, “ d ” a distância interplanar e finalmente “ θ ” o ângulo de difração. A distribuição angular da radiação espalhada é explicada considerando que o feixe se comporta como fosse refletido a partir dos planos passando pelos pontos da rede (GLUSKER, 2010).

W.L. Bragg deduziu em 1912 a fórmula para a análise estrutural, sendo este, o meio pelo qual se deduzem analiticamente informações sobre a difração. A elucidação da estrutura de uma matéria passou a ser realidade a partir do instante em que foi possível aferir a intensidade associada a cada direção dos raios X difratados (NAPOLITANO, 2012).

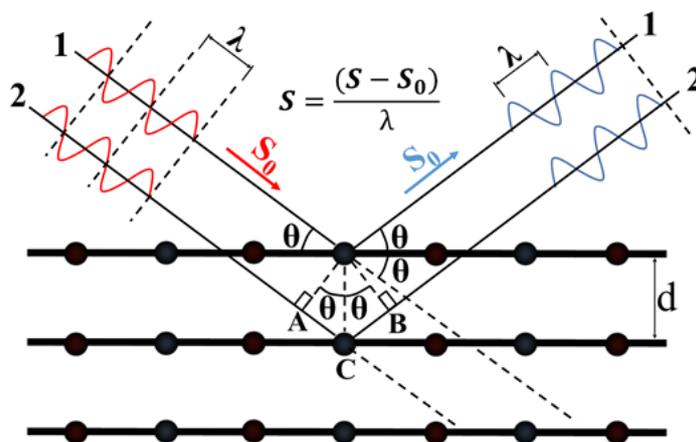


Figura 6 - Representação esquemática da Equação de Bragg.

De acordo com a fórmula, “ θ ” é o ângulo entre o feixe de raios X incidente e o plano difratador hkl . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é $AC + CB = 2dhklsen\theta$. A condição de difração é verificada quando a diferença de caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ . O módulo do vetor $Shkl$ é o inverso da distância interplanar $dhkl$.

Na Figura 6, é possível verificar que os raios 1 e 2, incidem paralelamente formando um ângulo θ com os planos. Verifica-se ainda que os elétrons A e C vibram por oscilação do raio incidente, como cargas vibratórias, irradiando em toda direção, mais precisamente na direção onde raios paralelos secundários 1 e 2 sofrem emersão no ângulo θ (VITERBO, 2000).

A Equação 1 possibilita o cálculo da diferença entre o caminho ótico das duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico de A e C (VITERBO, 2000).

$$\delta = AC + AB = r \cdot (S - S_0) \quad \text{Equação 1}$$

O conhecimento da diferença de fase entre duas ondas torna-se necessário uma vez que grande parte da radiação empregada neste tipo de experimento é monocromática com um único comprimento “ λ ” .

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi r \cdot \frac{(S - S_0)}{\lambda} = 2\pi r \cdot s \quad \text{Equação 2}$$

Destaca-se que $r \cdot s$ obrigatoriamente deve ser um número inteiro, quando a diferença de fase é igual a “ $n \lambda$ ”. Analisando as perpendiculares A e C da Figura 6, é possível notar em $AC = BC$ (igual a $2AC$) corresponde a um número inteiro de comprimento de onda “ λ ”. Pode-se concluir a partir das ondas no raio 2 estarão em fase com as ondas do raio 1. Portanto, $AC = d \cdot \sin \Theta$ e n confere um número inteiro, deduzimos a Equação 3, a qual nada mais é do que a lei de Bragg. Onde “ d ” representa a distância interplanar, “ Θ ” ao ângulo de incidência, “ λ ” ao comprimento de onda do feixe incidente e “ n ” a ordem da difração.

$$2d \sin \Theta = n \lambda \quad \text{Equação 3}$$

O fator de estrutura e densidade eletrônica é um efeito do espalhamento de ondas nas direções de hkl , frente a um número específico de átomos na célula unitária de uma

estrutura. Cada onda que contribui para esta possui amplitude proporcional a f (fator de espalhamento atômico) e a fase $[\pi(hx_j+ky_j+lz_j)]$. Expressa a soma do poder de espalhamento de todos os átomos da cela unitária, conforme Equação 4 (CLEGG, 2009).

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j \exp [2\pi i(hx_j+kx_j+lz_j)] \quad \text{Equação 4}$$

O fator de estrutura $F(hkl)$, representa a medida da amplitude de reflexão para um conjunto de planos hkl . Tal fator é um número complexo que representa o espalhamento do raio X pelos átomos formadores da célula unitária, e uma vez que conhecemos as posições deste átomos é possível calcular o padrão de difração correspondente (GIACOVAZZO, 2011).

Pode-se dizer sobre a estrutura cristalina $r(r)$ e o padrão de difração $F(h)$ relacionam-se matematicamente. Graças a esta relação, é possível estabelecer através da transformada de Fourier, o padrão de difração de um cristal, visto que pela análise de Fourier torna-se possível determinar o padrão correspondente das ondas espalhadas por um feixe de raios X incidente em pó (CLEGG, 2009).

O padrão de difração pode ser medido experimentalmente pelas amplitudes por meio das medidas das intensidades, entretanto, não pode ser medido por métodos diretos. O fator da estrutura e a função da densidade eletrônica são apresentados na relação proposta na Equação 5.

$$\rho(xyz) = \frac{1}{v} \sum_{hkl}^F \exp [-2\pi i(hx+ly+lz)] \quad \text{Equação 5}$$

A Equação 6 reescreve a Equação 5 de modo mais compacto, em que $hx+ky+lz$ são dados por $h.r$.

$$\rho(r) = \frac{1}{v} \sum_h^F(h) \exp[-2\pi i(h.r) + i\phi(h)] \quad \text{Equação 6}$$

Na determinação da densidade eletrônica, “V” representa o volume da cela unitária e F (h) o fator da estrutura na forma complexa. Sendo o módulo |F(h)| proporcional à intensidade da reflexão medida para direção hkl. Sendo, h.r corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco h e o vetor posição no espaço direto r. Como os fatores da estrutura, F(h) são conhecidos para todas as reflexões hkl, então, a densidade eletrônica $\rho(r)$ pode ser calculada para cada ponto xyz, na cela unitária (GIACOVAZZO, 2011).

A Equação 7, onde V é o volume da cela unitária e F(h) é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo |F(h)|. Proporcional à intensidade da reflexão medida para direção hkl. A quantidade h.r corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco h e o vetor posição no espaço direto r.

$$\rho(r) = \frac{1}{V} \sum_v^F(h) \exp[-2\pi i(h \cdot r) + i\phi(h)] \quad \text{Equação 7}$$

2.3 Etapas de um trabalho cristalográfico

O método cristalográfico estabelece a construção de estruturas moleculares a partir da difração dos raios X por amostras sólidas cristalinas.

2.3.1 Cristalização e infravermelho

A amostra a ser analisada normalmente é submetida a diversos experimentos de cristalização. Em especial, a amostra estudada nesse trabalho foi cristalizada pelo método da Evaporação Direta do solvente. Em todos os procedimentos, o surgimento de cristais pode demorar semanas. No primeiro método, coloca-se em um frasco de 10 mL (o típico frasco de penicilina), para solubilizar, cerca de 10-20 mg do sólido na menor quantidade possível de um solvente de ponto de ebulição menor ou igual a 80°C. Fecha-se o frasco com uma tampa e introduz-se uma agulha no centro da mesma. Deixa-se o sistema em repouso aguardando o aparecimento dos cristais (BOYLE, 2011).

O emprego da espectroscopia de infravermelho é indicada, principalmente por representar uma técnica robusta disponível em laboratório. Esta técnica é especialmente importante para a caracterização de novos compostos, pois padrões de ligação de hidrogênio frequentemente diferem entre as formas. Além disso, os grupos funcionais

afetados mostrarão graus variados de mudança nas posições das bandas dos picos (HALLIDAY, 2013).

A espectroscopia de infravermelho observa os modos vibracionais associados à absorção de um composto na região do infravermelho do espectro. Como resultado, frequentemente, há uma severa sobreposição da maioria das características espectrais por diferentes formas de fármacos e outras moléculas. Em alguns casos, a resolução completa do modo vibracional de um grupo funcional particular é suficiente para diferenciar formas do estado sólido e permitir a quantificação direta. Outros casos, devido à sobreposição espectral são necessários métodos mais sofisticados para a quantificação (HALLIDAY, 2013).

2.3.2 Coleta e redução dos dados

Os dados obtidos por meio de experimentos de difração de raios X consistem nas intensidades e nas posições dos feixes difratados, a partir dos quais se pode obter a amplitude dos fatores de estrutura (GIACOVAZZO, 2011).

Um computador e um detector bidimensional modelo Charge Coupled Device (CCD) são acoplados ao difratômetro Bruker APEX II CCD com radiação de grafite monocromatado $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) permitindo o cálculo das configurações da célula unitária.

A solução para a cristalografia de pequenas moléculas em geral é obtida por meio do método direto e refinada pelos métodos mínimos quadrados. Os programas mais comumente utilizados na resolução da estrutura são SHELXS/, SIR e/ou DIRDIF.

2.3.3 Solução e refinamento da estrutura

O refinamento é o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados e calculados, que realiza pequenas modificações nos parâmetros atômicos determinados para a estrutura aproximada. O refinamento é um processo iterativo na construção do modelo cristalográfico, guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Em geral, os programas utilizados são o SHELXL e/ou SIR.

2.3.4 Análise, validação e depósito

A análise de possíveis erros referentes ao modelo construído acontece durante a etapa de validação que irá avaliar a exatidão e a precisão desses resultados sendo de grande importância para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Os critérios analisados são a coerência química na estrutura, o conjunto dos dados, a precisão nas distâncias e ângulos de ligação, a qualidade dos índices estatísticos, a vibração térmica dos átomos, as interações intermoleculares, a desordem no cristal e a completeza do espaço tridimensional cristalino. O senso químico é um excelente indicador da qualidade estrutural, contudo os dados estatísticos e cristalográficos devem ser prioritários na análise. Os testes de validação serão executados com o PLATON, um programa de amplo uso no trabalho cristalográfico que contém vários procedimentos computacionais e gráficos, para a análise dos resultados na determinação e/ou no refinamento da estrutura cristalina.

Após toda a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato CIF, pode ser depositado no banco de dados apropriado. Para pequenas moléculas geralmente se utiliza o CCDC mantido pelo Cambridge Crystallographic Data Centre.

2.3.5 Superfície de Hirshfeld

As estruturas moleculares dos cristais atraem uma considerável atenção por diversas razões, entre elas pela pesquisa das propriedades físicas e químicas, bem como pelo estudo das interações intermoleculares.

As superfícies moleculares de Hirshfeld são formadas por espaço no cristal em regiões onde a contribuição da distribuição de elétrons de uma soma de átomos para a molécula excede a contribuição a partir da soma correspondente sobre o cristal. Portanto, sua explicação está na tentativa de definir o espaço ocupado por uma molécula em um cristal, com a finalidade de particionar a densidade eletrônica do cristal em fragmentos moleculares (MCKINNON, 2012).

Atualmente, compreendemos que a superfície de Hirshfeld emergiu da tentativa de definir o espaço ocupado por uma molécula em um cristal, com o objetivo de dividir a densidade eletrônica de um cristal em fragmentos moleculares (SPACKMAN, 2009).

A superfície de Hirshfeld é estabelecida considerando a densidade eletrônica de uma molécula em relação às moléculas vizinhas dentro de um cristal. Desta forma, a distribuição e o modo com que as moléculas se encontram distribuídas no espaço são fundamentais para estabelecer a forma dessa superfície. Como cada componente apresenta uma estrutura cristalina particular, a superfície de Hirshfeld é única, baseada nos teoremas do DFT, para cada estrutura. Assim, por meio desta superfície se pode-se ter acesso a várias informações relacionadas com os contatos intermoleculares (MCKINNON,2012).

3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E COMPUTACIONAIS

3.1 Síntese e Cristalização

A amostra a ser analisada foi submetida a dois experimentos de cristalização, o da evaporação direta e difusão de vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades. O solvente usado na solubilização da amostra foi o acetato de etila e metanol. O método consistiu em transferir a amostra do analito em um frasco de 10 mL, para solubilizar, cerca de 10-20 mg do sólido na menor quantidade possível do solvente. Fecha-se o frasco com uma tampa e introduz-se uma agulha no centro da mesma. Deixa-se o sistema em repouso aguardando o aparecimento dos cristais.

3.2 Caracterização Estrutural

Os dados da chalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ foram coletados por difração de raios X, em temperatura ambiente utilizando o difratômetro Bruker APEX II CCD com radiação de grafite monocromatado $MoK\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). A estrutura foi resolvida pelo método direto e refinada pelos métodos mínimos quadrados utilizando o software SHELX2014 (SHELDRICK, 2015).

A chalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ cristalizou no grupo espacial monoclinico Pc 23, foram determinadas as seguintes métricas para a célula unitária : $a = 20.771 \text{ \AA}$, $b = 7.3916 \text{ \AA}$, $c = 6.2001 \text{ \AA}$, $\gamma = \alpha = 90^\circ$ e $\beta = 94.3670^\circ$. A redução dos dados e o refinamento da estrutura foram realizadas pelo software Bruker SAINT. As informações estruturais tais como representação molecular, tabelas e Figuras foram obtidas com o emprego dos programas WinGX .(FARRUGIA, 2012), Ortep (FARRUGIA, 2012) e mércure (MACRAE, 2006).

As interações e ligações de hidrogênio foram analisadas com o auxílio do software PARST e determinadas a partir do estudo de superfície Hirshfeld, que demonstram interações intermoleculares presentes na estrutura e foram calculadas pelo software Crystal Explorer (MCKINNON, 2012). Todos os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas e refinados com parâmetros fixos de deslocamento individual [$U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}$ ou $1.5U_{eq}$] de acordo com o modelo de montagem (C – H ligação comprimentos de \AA 0,97 e 0,96 \AA , para os grupos aromáticos e metil, respectivamente).

Os arquivos de informações cristalográficas da molécula $C_{24}H_{21}NO_3$ foram depositados na Base de dados estruturais de Cambridge sob o código CCDC 1503286 (GROOM, 2014)

Cópias dos dados podem ser obtidas, gratuitamente pelo site www.ccdc.cam.ac.uk.

3.3 Análise de Superfície de Hirshfeld

As interações intermoleculares da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ foram visualizadas e interpretadas pelo método análise da superfície de Hirshfeld. Esta é uma ferramenta gráfica destinada descrever as regiões dos contatos intermoleculares (MCKINNON, 2012).

As primeiras propriedades mapeadas na superfície da molécula foram as distâncias da molécula interna até a superfície de Hirshfeld (d_i), quanto as distâncias de uma molécula externa até a superfície de Hirshfeld (d_e) respectivamente (VAZ, 2016).

Todas as interações intermoleculares foram examinadas, e as áreas coloridas descrevem as propriedades específicas da superfície, facilitando a análise visual das interações entre as moléculas. Os *fingerprints*, que são a combinação de contatos d_e (ordenada – distância da superfície de hirshfeld até o átomo exterior mais próximo) e d_i (abscissa – distância da superfície até o átomo interior mais próximo a superfície) em um gráfico bidimensional a fim de representar a contribuição percentual de cada tipo de interação presente na molécula (MCKINNON, 2002), resumem todas as distâncias da superfície de Hirshfeld (d_i e d_e). Sendo os resultados expressos em percentagem (HOSSEINI, 2016).

Deste modo, as interações intermoleculares Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$, foram mapeadas em função das distâncias da molécula interna até a superfície de Hirshfeld (d_i), quanto as distâncias da molécula externa até a superfície de Hirshfeld (d_e), para tanto fora utilizado o software Cristal Explorer 3.1e empregado *fingerprints* utilizando os padrões como padrão 0,6 – 2.8 Å, utilizando como padrão 0,6 – 2.8 Å de d_e vs d_i (SPACKMAN, 2009).

3.4 Difração de raio X de pó

Os padrões da molécula da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ foram determinados em temperatura ambiente, no difratômetro XPERT PANalytical equipado com detector

X'Celerator e usando radiação filtrada $K\alpha_1$ de um tubo de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) operando com 40 kV e 45 mA.

Todas as medidas foram feitas em modo de transmissão usando capilar de vidro 0,7mm. O procedimento de determinação estrutural foi feito usando DASH e a estrutura molecular dada pelo espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

A análise de Rietveld do padrão DRXP foi realizada usando GSAS-EXPGUI e TOPAS versão 4.2. Muitas tentativas para encontrar uma solução estrutural usando dados de pó com DASH e a estrutura molecular do NMR resultaram uma solução inequívoca, mas uma conformação molecular foi obtida considerando o mesmo grupo de espaço determinado pelo mesmo cristal.

Portanto, as análises de Rietveld dos padrões foram executadas através do uso GSAS-EXPGUI e versão 4.2 TOPAS, levando em consideração o modelo inicial obtido pela análise dos dados do cristal e CIF a partir de DASH conforme Figura 7. O encaixe satisfatório alcançado com ambos CIFs que confirmam a ordem estrutural da molécula da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ mesmo na quando transformada na forma de pó.

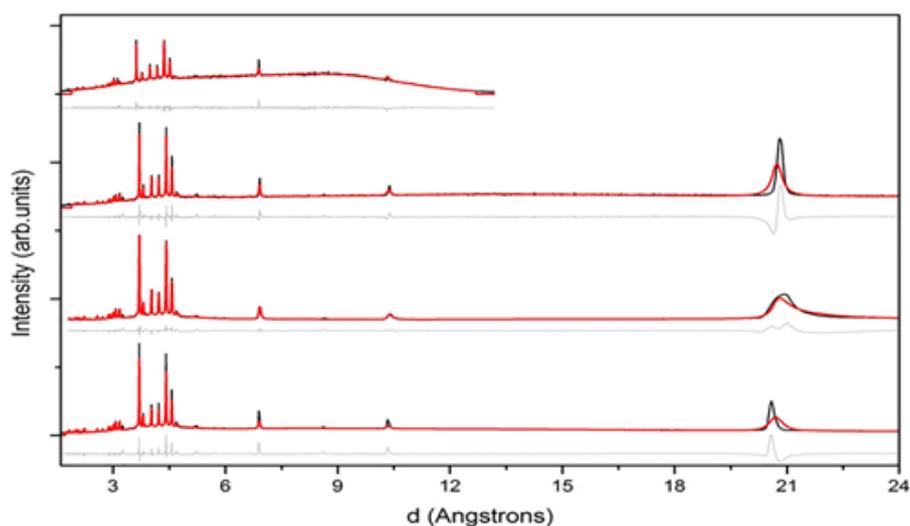


Figura 7 - Padrões DRXP calculados e experimentais da molécula da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$.

Os Padrões DRXP calculados (linhas vermelhas) e experimentais (linhas pretas) da molécula da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ coletados com diferentes energias de excitação à temperatura ambiente e baixa temperatura (100 K). A linha cinza é a diferença entre os padrões DRXP calculados e experimentais.

3.5 Espectroscopia de Infravermelho e Raman

O espectro de absorção experimental no estado sólido foi observado na região de 4000-400 cm^{-1} e foram obtidos em um espectrofotômetro FT-IR/IRAffinity-1 Shimadzu, sendo a amostra varrida em brometo de potássio (KBr) para caracterização dos principais grupos moleculares. Os espectros de Raman de diferentes regiões da superfície da amostra do cristal foram coletados com lentes objetiva de 20 X em sala à temperatura ambiente, utilizando-se o PeakSeeker 785 (RAM – PRO – 785).

O sistema Raman, com laser diodo de 785nm e 50mW na origem. A radiação Raman retroespalhada foi dispersada com uma rede e focalizada em um detector dispositivo CCD acoplado a uma carga arrefecido com Peltier, que permitiu obter uma resolução espectral de 6 cm^{-1} . Todos os espectros foram registados na janela espectral de 200 a 1800 cm^{-1} com o mesmo tempo de aquisição (10 s).

3.6 Espectroscopia NMR

Todas as pesquisas espectroscópicas por ressonância magnética foram executadas em equipamento BRUKER, DRX400 MHz em 9,4 T, empregando uma sonda de 5 mm BBO, a 298 K e TMS (Tetrametilsilano) para referência interna. Para ^1H , ^{13}C NMR, DEPT135 e HSQC, CDCl_3 foi usado como solvente. As frações das ressonâncias de prótons e carbono foram denominadas como s = singleto, d = dubleto. ^1H NMR (400,21 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta(\text{ppm})$ 3,87 (s, 3h); 3,93 (s, 3h); 6,96 (d, 2 H, 8 Hz); 7,02 (d, 2 H, 8 Hz), 7,27 (d, 2 H, 8 Hz); 7,48 (d, H, 16 1Hz); 7,63 (d, 2 H, 8 Hz); 7,82 (d, H, 16 1Hz); 7,89 (d, 2 H, 8 Hz); 8,09 (d, 2 H, 8 Hz) 8.41 (s, 1 H). ^{13}C NMR (400,21 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta(\text{ppm})$ 55,35 (C30); 55,41 (C28); 114,31 (C12, C16) 114,43 (C9, C13); 120,98 (C3, C4); 119,67 (C20); 129,89 (C18, C21); 144,29 (C23); 130,21 (C10, C14); 130,89 (C6, C11); 160,85 (C8); 127,76 (C15); 128,89 (C7); 135,52 (C1); 156,34 (C24); 161,63 (C22); 162,70 (C26); 189,74 (C27).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização no estado sólido

A estrutura analisada, a Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ formada pelos grupos 4-metoxifenil e 4-metoxibenzilidenoamino-fenil ligados aos átomos C3 e C1 da porção olefínica, respectivamente. Uma vez ligado à carbonila, o grupo olefínico torna-se uma cadeia ceto-etilena, permitindo a conjugação entre os anéis aromáticos na estrutura molecular da Iminochalcona, e essa combinação é responsável pelo potencial biológico e antioxidante desses compostos.

A chalcona $C_{24}H_{21}NO_3$ cristalizou-se no grupo espacial centrossimétrico Pc, com uma única molécula independente na unidade assimétrica. O esquema de deslocamento dos elipsóides e esquema de numeração são apresentados na Figura 8. Os principais parâmetros cristalográficos são apresentados na Tabela 2.

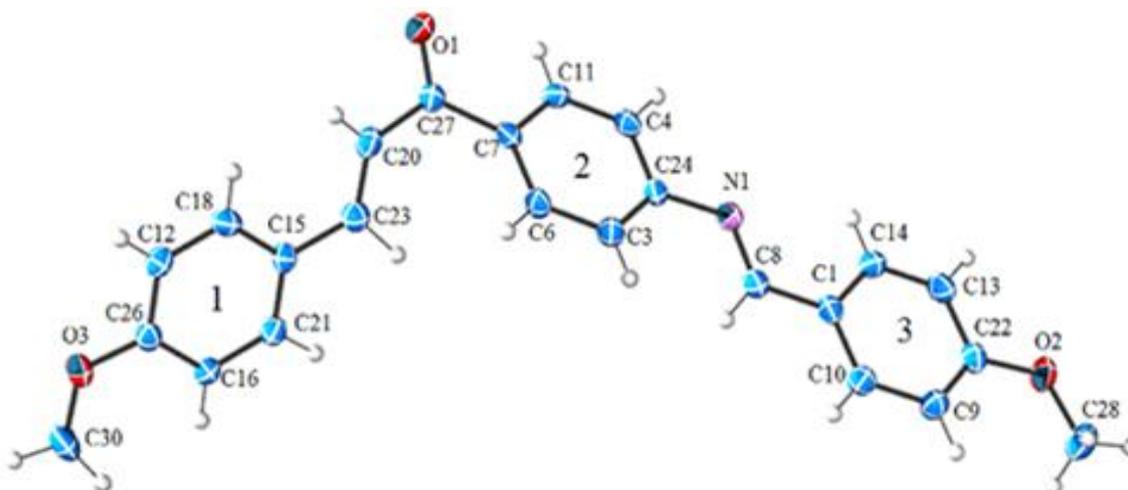


Figura 8 - O diagrama de ORTEP das e elipsóides com nível de probabilidade de 50% com o esquema de numeração atômica para Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$.

Tabela 2 - Dados do cristal e da estrutura refinada obtidos a partir da análise da Iminochalcona C₂₄H₂₁NO₃.

| | | | | | |
|--|-----------------------------|--------------------|-------------|----------|-------------|
| Massa molecular | 3594,238 u.a | | | | |
| Temperatura (K) | 293(2) K | | 300 | | 100 |
| Comprimento de onda (Å) | 0,71073 Å | 1,0332 | 1,5406 | | 1,7714 |
| Sistema Cristalino, Grupo Espacial, Z | | Monoclínico, Pc, 2 | | | |
| Dimensões da célula unitária (Å) | a (Å) = 20,7713(15) | | 20,7971(76) | | 20,7301(18) |
| | b (Å) = 7,3916(5) | | 7,3996(32) | | 7,2405(81) |
| | c (Å) = 6,2001(3) | | 6,2022(29) | | 6,1655(66) |
| | β (°) = 94,3670 | | 94,449(73) | | 94,305(62) |
| Volume (Å ³) | 949,16(10) | | 951,59(30) | | 922,83(06) |
| Densidade calculada (mg/m ³) | 1,296 | | 1,296 | | 1,337 |
| Coeficiente de absorção(mm-1) | 0,084 | 0,026 | 0,068 | 0,120 | 0,026 |
| F(000) | 392,00 | | | | |
| Reflexões coletadas | 4408 / 2774 [R(int)=0,0196] | | | | |
| Método de refinamento | Método direto | | | Rietveld | |
| F ² / Goodness-of-fit) | 1071 | | | | |
| Índice Final R [I>2σ(I)] | 0,0429 | 5,102 | 3,572 | 17,436 | 3,657 |
| R índices (Todos os dados) | 0,0488 | | | | |

Os parâmetros de ângulos e comprimentos de ligação encontrados experimentalmente *via* Difração de Raios X de monocristal são apresentados na Tabela 3 e não mostraram maiores discrepâncias (especificamente no comprimento de ligações) para com aqueles encontrados *via* métodos teóricos, a saber, a Teoria do Funcional da Densidade Eletrônica (DFT). Nessa etapa, foram usados o funcional CAM-B3LYP e o conjunto de bases 6-311++G(d,p) para a modelagem teórica do composto analisado. A maior, em relação aos ângulos, aparece no ângulo formado entre C3-C24-N1. Tais diferenças são explicadas pela diferença de ambiente de análise, uma vez que medidas teóricas são realizadas no vácuo. O desvio do erro da Raiz Quadrada Média para distâncias internucleares e ângulos de ligação, nesse trabalho, mostra uma equivalência muito boa entre valores teóricos e experimentais, com RMSD de 0,0033^a para distâncias e 44,0° para os ângulos. Somado a isso, os anéis aromáticos 2 e 3 podem ser considerados coplanares, uma vez que eles formam um ângulo de 3,57°. Entretanto, diferente da última observação, o anel aromático 1 tem desvio de 56,94 e 53,92° em relação aos aromáticos 2 e 3, respectivamente. Esse desvio é devido ao ângulo de torção de 34,07° entre os átomos C23-C20-C27-C7 assumido pelo composto. Esse desvio de planaridade é incomum entre algumas chalconas estudadas por nosso grupo de pesquisa.

Em geral, percebe-se a maior planaridade devido ao sistema π deslocalizado (CASTRO et al., 2016; CUSTODIO et al., 2017; VAZ et al., 2016).

Tabela 3 - Parâmetros geométricos experimentais e teóricos para a Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$.

| Comprimento de ligações (Å) | Raio-X | DFT | Ângulos de ligação (°) | raios X | DFT |
|-----------------------------|--------|-------|------------------------|---------|-------|
| O(1)-C(27) | 1,209 | 1,215 | C(10)-C(1)-C(14) | 117,7 | 118,8 |
| C(30)-O(3) | 1,409 | 1,413 | C(10)-C(1)-C(8) | 120,5 | 119,9 |
| C(1)-C(10) | 1,380 | 1,391 | C(14)-C(1)-C(8) | 121,8 | 121,2 |
| C(1)-C(14) | 1,402 | 1,404 | C(8)-N(1)-C(24) | 121,7 | 119,3 |
| C(1)-C(8) | 1,458 | 1,466 | C(6)-C(3)-C(24) | 119,8 | 120,2 |
| N(1)-C(8) | 1,260 | 1,272 | C(11)-C(4)-C(24) | 121,0 | 120,3 |
| N(1)-C(24) | 1,414 | 1,404 | C(22)-O(2)-C(28) | 118,3 | 117,9 |
| C(3)-C(6) | 1,384 | 1,390 | C(3)-C(6)-C(7) | 121,6 | 120,5 |
| C(3)-C(24) | 1,402 | 1,398 | C(6)-C(7)-C(C11) | 117,9 | 119,1 |
| C(4)-C(11) | 1,369 | 1,383 | C(6)-C(7)-C(27) | 124,2 | 122,7 |
| C(4)-C(24) | 1,395 | 1,400 | C(11)-C(7)-C(27) | 117,7 | 118,0 |
| O(2)-C(22) | 1,366 | 1,353 | N(1)-C(8)-C(1) | 122,9 | 122,4 |
| O(2)-C(28) | 1,411 | 1,414 | C(22)-C(9)-C(10) | 118,5 | 119,1 |
| C(6)-C(7) | 1,391 | 1,395 | C(1)-C(10)-C(9) | 122,3 | 121,3 |
| C(7)-C(11) | 1,395 | 1,398 | C(4)-C(11)-C(7) | 121,3 | 120,6 |
| C(7)-C(27) | 1,500 | 1,499 | C(18)-C(12)-C(26) | 120,6 | 120,3 |
| C(9)-C(22) | 1,381 | 1,394 | C(14)-C(13)-C(22) | 120,7 | 120,1 |
| C(9)-C(10) | 1,391 | 1,393 | C(13)-C(14)-C(1) | 120,8 | 120,5 |
| C(12)-C(18) | 1,376 | 1,378 | C(21)-C(15)-C(18) | 118,2 | 117,8 |
| C(12)-C(26) | 1,396 | 1,401 | C(21)-C(15)-C(23) | 119,0 | 119,2 |
| C(13)-C(14) | 1,359 | 1,377 | C(18)-C(15)-C(23) | 122,7 | 123,0 |
| C(13)-C(22) | 1,394 | 1,403 | C(26)-C(16)-C(21) | 119,4 | 119,2 |
| C(15)-C(21) | 1,372 | 1,394 | C(26)-O(3)-C(30) | 118,2 | 117,8 |
| C(15)-C(18) | 1,405 | 1,405 | C(12)-C(18)-C(15) | 120,6 | 121,1 |
| C(15)-C(23) | 1,488 | 1,465 | C(23)-C(20)-C(27) | 126,2 | 124,2 |
| C(16)-C(26) | 1,388 | 1,393 | C(15)-C(21)-C(16) | 121,9 | 121,9 |
| C(16)-C(21) | 1,393 | 1,392 | O(2)-C(22)-C(9) | 124,3 | 124,3 |
| O(3)-C(26) | 1,365 | 1,353 | O(2)-C(22)-C(13) | 115,8 | 115,7 |
| C(20)-C(23) | 1,317 | 1,340 | C(9)-C(22)-C(13) | 119,9 | 120,0 |
| C(20)-C(27) | 1,480 | 1,483 | C(20)-C(23)-C(15) | 125,5 | 126,6 |
| | | | C(4)-C(24)-C(3) | 118,5 | 119,2 |
| | | | C(4)-C(24)-N(1) | 116,2 | 118,1 |
| | | | C(3)-C(24)-N(1) | 125,3 | 122,6 |
| | | | O(3)-C(26)-C(16) | 124,8 | 124,5 |
| | | | O(3)-C(26)-C(12) | 115,9 | 115,8 |
| | | | C(16)-C(26)-C(12) | 119,2 | 119,7 |
| | | | O(1)-C(27)-C(20) | 117,2 | 119,5 |
| | | | O(1)-C(27)-C(7) | 120,1 | 120,1 |
| | | | C(20)-C(27)-C(7) | 122,6 | 120,4 |

No total, há quatro ligações de Hidrogênio não clássicas (C6-H6...C27, C21-H21...C23, C28-H28A...O3 and C30-H30A...O2) e uma bifurcada (C21-H21...O1...H23-C23), na qual dois doadores competem pelo mesmo aceitador, como pode ser visto na Figura 9.

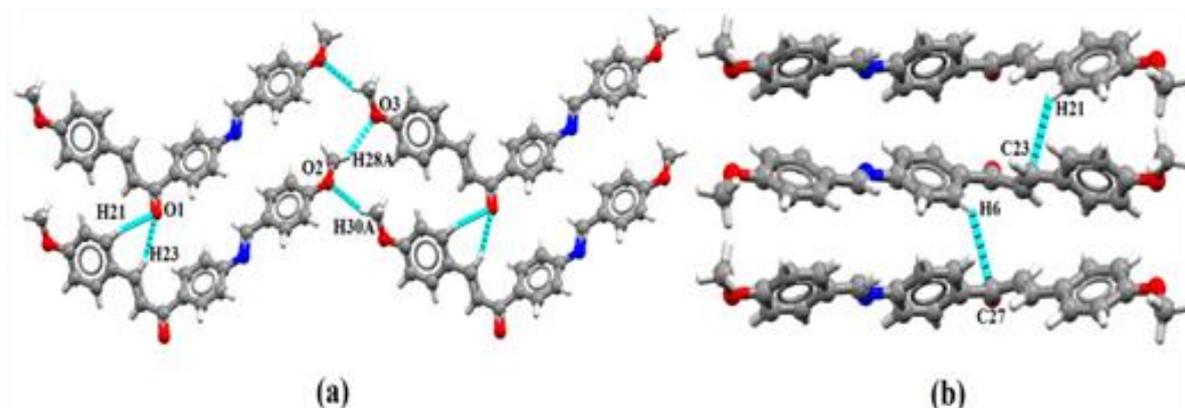


Figura 9 – (a) Representação das ligações de hidrogênio e oxigênio. (b) Representação das ligações de hidrogênio e carbono.

A Representação das ligações de hidrogênio não clássicas formando uma camada bidimensional da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$. Mais informações sobre as distâncias e ângulos dessas interações são mostradas na tabela 4.

Tabela 4 - Ligações de Hidrogênio não-clássicas da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$.

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | d(DH...A) (°) | Códigos de simetria |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------------|
| C28-H28A...O3 | 0,959 | 2,611 | 3,458 | 147,30 | x-1,+y,+z-1 |
| C30-H30A...O2 | 0,960 | 2,600 | 3,480 | 152,65 | -1+x,y,z |
| C6-H6...C27 | 0,930 | 2,898 | 3,649 | 138,76 | x,1-y,-1/2+z |
| C21-H21...O1...H23-C23 | 1,000 e 1,064 | 2,709 e 2,571 | 3,462 e 3,475 | 132,24 e 142,44 | x,+y,+z-1 |
| C21-H21...C23 | 1,000 | 2,829 | 3,662 | 141,16 | x,-y,-1/2+z |

As interações C28-H28A...O3 [$D...A = 3,458 \text{ \AA}$, $D-H...A = 147,30^\circ$ e código de simetria: x-1,+y,+z-1] e C30-H30A...O2 [$D...A = 3,480 \text{ \AA}$, $D-H...A = 152,65^\circ$ e código de simetria: -1+x,y,z] são responsáveis pela sequência unidimensional da estrutura. Elas formam uma repetição linear ao longo do eixo a. O arranjo bidimensional é sustentado pela interação bifurcada C21-H21...O1...H23-C23 [$D...A = 3,462; 3,475 \text{ \AA}$, $D-H...A = 132,24; 142,44^\circ$ e código de simetria: x,+y,+z-1] formando uma sequência em ziguezague ao longo do eixo c.

Finalmente, as interações C6-H6...C27 [$D...A = 3,649 \text{ \AA}$, $D-H...A = 138,76^\circ$ e código de simetria: x,1-y,-1/2+z] e C21-H21...C23 [$D...A = 3,662 \text{ \AA}$, $D-H...A =$

141,16° código de simetria: $x, -y, -1/2+z$] retém a repetição tridimensional, completando o empacotamento molecular em um arranjo do tipo “escama” mostrado na Figura 10. Para esse tipo de empacotamento, as interações intermoleculares são do tipo C-H \cdots π (ou C-H \cdots C).

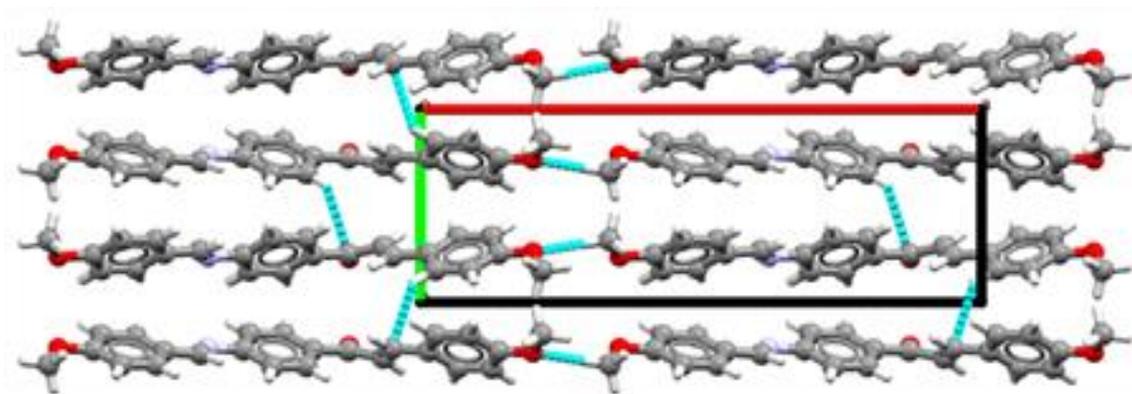


Figura 10 - O empacotamento cristalino do tipo herringbone arrangement do composto Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$.

As interações intermoleculares são analisadas pela superfície de Hirshfeld de forma normalizada, (d_{norm}), isto é, tanto as interações de regiões doadoras (di) como as interações das regiões aceitadoras (de) são analisadas. Tais superfícies mostram o potencial de interações intermoleculares. A Figura 11 mostra as possíveis interações da chalcona estudada, onde cores fortes indicam a presença de maior contato interatômico.

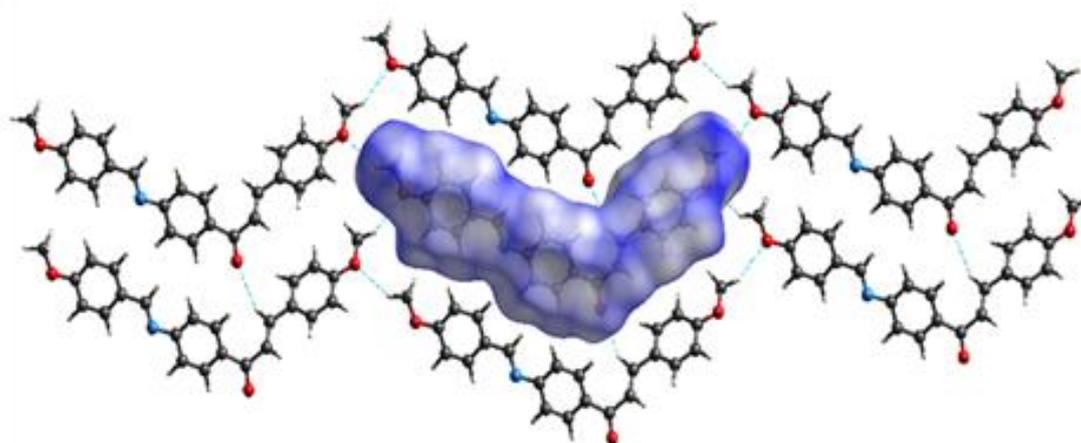


Figura 11 - Superfície de Hirshfeld indicando os contatos interatômico para a Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$.

Além das interações não clássicas C6-H6...C27 e C21-H21...C23, o empacotamento cristalino também é estabilizado pelas interações hidrofóbicas C9-H9...Cg1 [H...Cg = 2,988 Å; código de simetria: x,1-y,-1/2+z], C11-H11...Cg2 [H...Cg= 2,890 Å; código de simetria: x,-y,1/2+z] e C18-H18...Cg3 [H...Cg= 2,832 Å; código de simetria: x,1-y,1/2+z]. Uma vez que o contato intermolecular dominante é do tipo C-H... π , uma ferramenta capaz de identificar tais contatos é necessária. Essas interações hidrofóbicas são representadas por uma grande depressão na superfície acima do anel aromático.

A Figura 12 enquanto a superfície de Hirshfeld dnorm caracteriza as interações de hidrogênio não clássicas, o mapa da forma indexada indica as interações hidrofóbicas como grandes regiões vermelhas de curvatura côncava. Somado a isso, Regiões C-H doadoras são caracterizadas pela cor azul, com curvatura e sinal opostos.

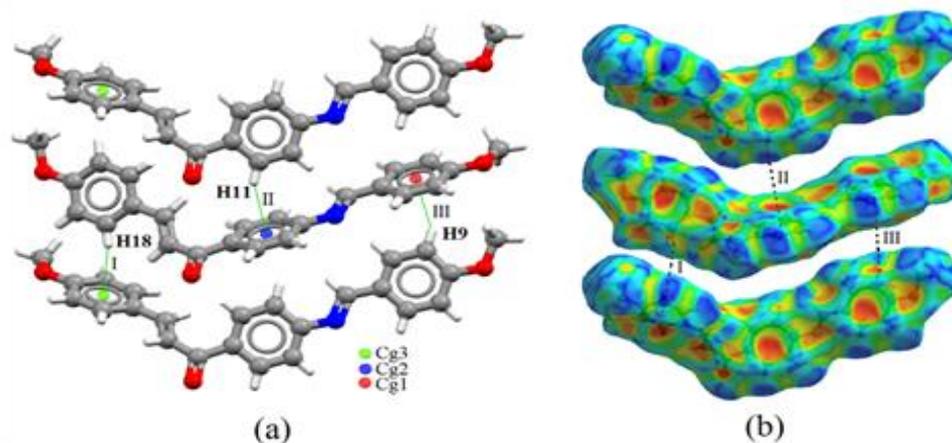


Figura 12 - (a) Representação das interações π - π . (b) Superfície de Hirshfeld.

A Figura 12 (a) ilustra as interações π - π responsáveis por estabilizar e manter o empacotamento cristalino da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$, indicando ainda os centroides dos anéis aromáticos. A Figura 12 (b) ilustra a Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações π - π .

A Figura 13 exibe os *Fingerprints* da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$. *Fingerprints* são representações bidimensionais da combinação de contatos di (contatos entre o núcleo de átomos internos até a superfície) e de (distância entre o núcleo dos átomos de uma molécula externa até a superfície de Hirshfeld). Os gráficos bidimensionais dos *Fingerprints* fornecem informações quantitativas para confirmar os dados obtidos na

análise das superfícies. Figura 13 apresenta as interações totais enquanto que na Figura 13b-13d tem-se a contribuição de cada tipo de interação molecular.

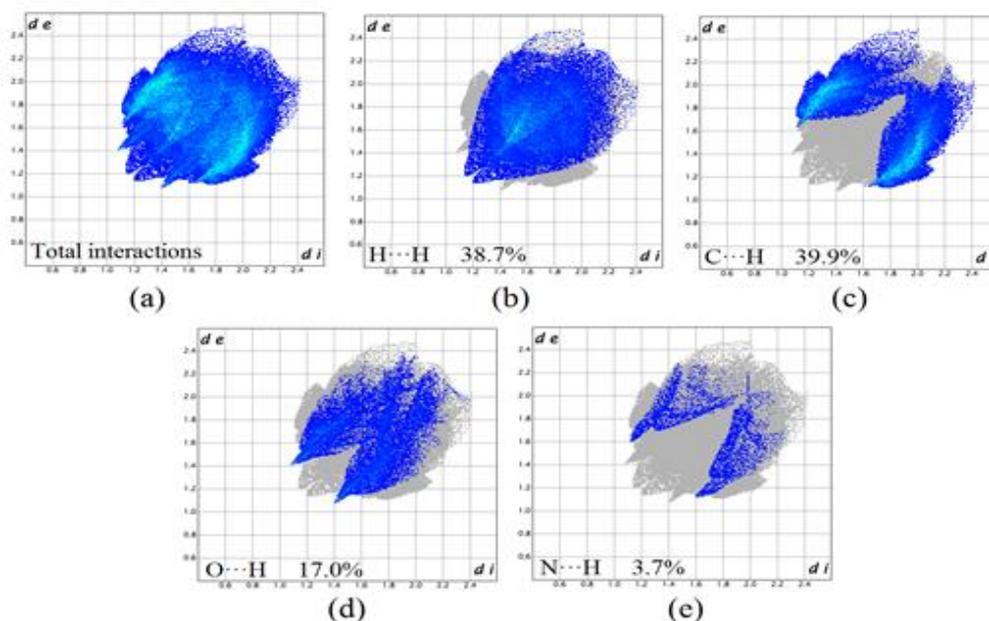


Figura 13 - *Fingerprints* de NPH-PE. (a) Total de interações. (b) H...H (c) O...H (d) C...H (e) C...O.

O esboço do *Fingerprint* completo é mostrado em cinza. d_i é a distância interna mais próximo de um determinado ponto na superfície da Hirshfeld e de são os contatos externos mais próximos.

Dois principais tipos de interações compõem o empacotamento cristalino. O primeiro, as ligações de hidrogênio, são caracterizadas pelos contatos H...O e tem um par de picos agudos apontando em direção à parte inferior esquerda de cada gráfico. A pequena extensão dos picos agudos na Figura 13d indica a ausência de interações fortes, e a interações fracas são responsáveis pelo empacotamento. A segunda, as interações hidrofóbicas, são caracterizadas pelos contatos H...C e H...H e têm um importante papel no empacotamento cristalino. As “asas” no topo esquerdo e no inferior direito de cada gráfico na Figura 13c. Essa característica pode ser identificada devido às interações C-H... π . A asa no superior esquerdo ($d_i < d_e$) corresponde aos pontos onde as superfícies próximas às áreas C-H doadoras, enquanto que a inferior direita ($d_e < d_i$) corresponde à superfície próxima a regiões π receptoras.

5. CONCLUSÕES

Sob o ponto de vista ambiental, o uso sustentável de compostos naturais tem movimentado diversos setores da sociedade por representar muito pouco risco para os recursos ambientais, uma vez que a própria natureza é capaz de reciclá-los e devolvê-los para as suas respectivas bases biológicas. Ao contrário, as substâncias inorgânicas e demais compostos não biodegradáveis, são convertidos em contaminantes resultando na degradação do ambiente.

Nesta pesquisa fora realizada a caracterização estrutural de uma molécula sintética com grande interesse biológico, análoga a uma Chalcona naturalmente presente em espécies vegetais, a qual foi obtida pela reação química conhecida como Reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt em meio básico.

A estrutura analisada foi um híbrido proveniente da condensação dos grupos 4-metoxifenil e 4-metoxibenzilidenoamino-fenil ligados aos átomos C3 e C1 da porção olefínica da molécula. O composto estudado cristalizou-se no grupo espacial centrossimétrico Pc, com uma única molécula independente na unidade assimétrica. A presença de um ângulo de torção nos grupos carbonila olefina é responsável pelos desvios de planaridade do composto, evidenciado pelo ângulo $56,94^\circ$ formado pelos anéis aromáticos. O cristal é estabilizado por interações C-H... O, C-H... C e C-H... N. A difração de Raios X do composto na forma de pó evidenciou que o mesmo cristalizou-se no grupo espacial e sistema cristalino monoclinico.

O comportamento molecular frente à exposição da radiação infravermelha foi explicado através dos resultados experimentais de Infravermelho, contribuindo para a interpretação das atribuições dos modos vibracionais teóricos. Os Assignments vibracionais de Raman e os dados da exposição à radiação Infravermelho, com base em cálculos DFT no vácuo foram realizados e podem ser usados para orientar ainda mais estudos sobre interações sólidas.

Esta pesquisa deixou com legado, a caracterização estrutural da Iminochalcona, permitiu ainda a análise dos parâmetros geométricos e avaliadas as suas interações intermoleculares e arranjo supramolecular para a elucidação estrutural de um composto em seu estado sólido, e estudo que possui grande potencial de uso graças às suas propriedades biológicas conferidas pela conjugação entre os anéis aromáticos na estrutura molecular da Iminochalcona, responsável pelo potencial biológico e

antioxidante desses compostos, fato que corroborou com a hipótese de que a introdução de outros ligantes fosse capaz de gerar um composto biologicamente ativo.

Entretanto, uma segunda etapa é fortemente recomendada, etapa esta que constitui da realização de testes biológicos, bem como da avaliação da relação existente entre a estrutura e a atividade biológica.

6. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Leonardo et al. Cristalografia: 100 Anos no Caminho da Inovação. **Revista Processos Químicos**, Anápolis, n. 16, p.75-86, jul./dez. 2014.
- ATKINS, Pete; PAULA, Júlio. **Simetria molecular**. In:____**Físico-química**. São Paulo: Ed.LTC, 2012. Cap. 1, p. 11- 50.
- BOYLE, P. D.; Growing Crystals That Will Make Your Crystallographer Happy, 2011. Disponível em: <<http://revistas.javeriana.edu.co>> Acesso em: 02/02/2017.
- BUKHARI, Nasir Abbas. Review of Methods and Various Catalyst Used for Chalcones Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**. Itália, v.10, n.1, p.73–83, 2013.
- BUNACIU, A. A.; UDRIȘTIOIU, E. G.; ABOUL-ENEIN, H. Y. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289–299, 2015.
- CAMARGO, Ademir João; NAPOLITANO, Hamilton Barbosa; OLIVEIRA, Solemar Silva . Estudo teórico-químico quântico das propriedades geométricas e físico-químicas das ftalocianinas de Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Fe, Sc e Ti. **Revista Processos Químicos**, Anápolis, n.1, p. 21-34, jan./jul. 2007.
- CAMPOS, M. G.; CUNHA, A. P. **Farmacognosia e Fitoquímica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005.
- CASTRO, A. N. et al. Theoretical study on the third-order nonlinear optical properties and structural characterization of 3-Acetyl-6-Bromocoumarin. **Chemical Physics Letters**, v. 653, p. 122–130, 2016.
- COSTA, Aloísio F. **Farmacognosia**. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 3v.
- CHEN, Bo; WANG, Lianye; GAO, Shuang. Recent Advances in Aerobic Oxidation of Alcohols and Amines to Imines. **ACS Catalysis**. China, v.5, n.10, p.5851–5876, 2015.
- CLEGG, William; BLAKE, Alexander. **Crystal structure analysis: principles and practice**. Oxford University Press, New York (USA), v.6 2009.
- CULLITY, B. D. **Elements of X-ray Diffraction**. Addison-Wesley Publishing Company, Boston (USA), v.19, p. 284, 2001.
- CUNHA, Silvio Desterro et al. Synthesis and Structural Studies of 4-Thioxopyrimidines with Antimicrobial Activities. **Monatshefte für Chemie**, v. 138, p. 111-119, 2007.
- CUSTODIO, J. M. F. et al. Substitution effect on a hydroxylated chalcone: Conformational, topological and theoretical studies. **Journal of Molecular Structure**,

v. 1136, p. 69–79, maio 2017.

DÍAZ, Rafael Aguinaga. **Biotecnologia: Vision General**. 1 ed. PUCP, dpto de Ciências, sección química, 1998.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6.ed. Florianópolis: Editora da UFSC; Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2010. p. 229-246.

FARRUGIA, Louis J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. **J Appl Crystallography**, v.45, n.4, p.849–854, 2012.

NAPOLITANO, Hamilton B. et al. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. **Revista processos químicos**, Anápolis, n.7, p. 19-32, jan./jul. 2012.

GIACOVAZZO, Carmelo. **Phasing in Crystallography: A modern Perspective**. United Kingdom: Oxford University Press, 2011.

GO, ML; WU, X; LIU, XL. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. New York, USA: **Current Medicinal Chemistry** n.12, p.481–499, 2005.

GROOM, CR; ALLEN, FH. The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. New York, USA: **Angew Chemie - Int Ed**.v.53, n.3, p.662–671, 2014.

GLUSKER, Jenny Pickworth; LEWIS, Mitchell; ROSSI, Mirian. Diffraction. In:_____ **Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists**. New York, USA: Ed.Wiley-VCH, 2010. Cap. 4, p. 105-130.

HALLIDAY, David; RESNICK, Robert; WALKER, Jearl. Structure Determination. In:_____ **Fundamentals of Physics - Extended**. New Jersey, USA: Ed. Hoboken, 2013. Cap.36, 234-315.

HOSSEINI, Seyed Ali et al. Crystal structures and Hirshfeld surface analysis calculations of mercury(II) complexes with a diiminopyridine ligand. *Journal of Molecular structure*, Elsevier science, 2016. p.159–68.

JENSEN, Lyle; STOUT, George. X-Ray Structure Determination: A Practical Guide. **Jornal of Chemical Education**, Washington-USA, 1990. v. 67(1), p.29.

LADD, M. **Structure Determination by X-ray Crystallography**. [s.l: s.n.].

LAKE, Charles. Point Group Symmetry. 2004. **ACA Summer Course in Small Molecule Crystallography**. 2004. The Indiana University of Pennsylvania, Pennsylvania, USA. Disponível em: www.amercrystalassn.org. Acesso em: 11/11/2016.

MACRAE, Clare et al. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal of applied crystallography**, Great Britain, jun. 2006 Jun. v.39(3) p. 453–457.

MARÍA, Albornoz. La biotecnología y su paradoja de “ buen vivir” . **Revistas Javeriana** Disponível em: <<http://revistas.javeriana.edu.co>> Acesso em: 17/01/2017.

MCKINNON, J. et al. **Crystal Explorer** (Version 3.1), 2012. Disponível em: <<http://crystalexplorer.scb.uwa.edu.au>> Acesso em: 11/11/2016.

PATIL, P. O. ; BARI, S. B. Chalcone: A versatile molecule. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, Índia, 2013. p.1–8.

RENDUELES, M.; DÍAS, M.. **Biotecnología industrial**. 2014. Disponível em: <<http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/1957/2287>> Acesso em: 03/11/2016.

SHELDRICK, G.M.. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry**. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1107/S2053229614024218>> Acesso em: 20/11/2016.

SPACKMAN, Mark; JAYATILAKA, Dylan. **Hirshfeld surface analysis**. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/B818330A>> Acesso em: 08/10/2016.

SZWACKI, N. G.; SZWACKA, T. **Basic Elements of Crystallography**. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2010.

VAZ, W.F. et al. Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. **RSC Adv**. 2016;6(82):79215–27.

VITERBO, D.. **Solution and Refinement of Crystal Structure**. In: **Fundamentals of Crystallography**. New York, Editado por Giacovazzo, C. IUCr e Oxford Science Publication, 2000.

XIA, Y. Z. et al. **Antitumor agents. Part 202: novel 2'-amino chalcones: design, synthesis and biological evaluation**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> Acesso em: 28/01/2017.

ANEXO 1- Arquivo CIF da Iminochalcona $C_{24}H_{21}NO_3$

ANEXO 2 - Resumo LACA