**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS**

**DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA E
MOLECULAR DE TRÊS 3-FENIL-2-IZOXAZOLIN-5-
ONA-4-BENZILIDENO SUBSTITUÍDAS**

Helena Cristina Assunção Santana Napolitano

Dissertação apresentada ao Instituto
de Química de São Carlos, da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Físico-
Química.

Orientadora: Prof. Dr. Regina Helena de Almeida Santos

**São Carlos - SP
2006**

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por me sustentar e capacitar.
- Ao meu esposo, Hamilton Barbosa Napolitano, pelo companheirismo, amor, auxílio e incentivo. Ele me faz ver novas possibilidades, perceber que sempre posso ir além do que acredito. Ainda aos meus pais, meus irmãos, e familiares, pelo incentivo.
- À Professora Regina Helena de Almeida Santos, por compartilhar sua inquestionável experiência e conteúdo, pela orientação e confiança, pelo constante apoio e pela amizade.
- Sou grata ainda pela oportunidade de ingressar-me no programa de pós-graduação do IQSC e de desenvolver o trabalho descrito na presente dissertação.
- Aos Professores do IQSC, pelas aulas proveitosas.
- Ao Professor Doutor Javier Ellena, do Instituto de Física de São Carlos da USP, por auxiliar na coleta dos dados de uma das estruturas, no difratômetro Kappa CCD.
- Ao Professores Doutores Lourivaldo da Silva Santos e Rosivaldo Borges, do Centro de Ciências Exatas e Naturais da UFPA, por colaborar e fornecer as amostras estudadas neste trabalho.
- Às colegas Janaína Gomes Ferreira e Érica Tozzo, pela paciência e incentivo quando a elas eu recorria, e ainda por colaborar estritamente para o desenvolvimento deste trabalho.
- Aos demais colegas e funcionários dos grupos de Cristalografia e de Química Quântica, pela colaboração, incentivo e amizade.
- À CAPES, pelo auxílio financeiro.
- E a todos que direta ou indiretamente colaboraram para que este trabalho se realizasse.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	iii
ÍNDICE DE TABELAS	v
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
I INTRODUÇÃO	1
II CRISTALOGRAFIA DE RAIOS-X	4
II.1 Introdução	4
II.2 Difração de raios-X	4
II.3 - Rede recíproca	11
II.4 Coleta de dados	13
II.5 O problema da fase	14
II.6 Solução do Problema da Fase	15
II.7 - Redução dos dados	16
II.8 Refinamento e análise da estrutura	17
III DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA E MOLECULAR	21
III.1 Determinação da estrutura cristalina e molecular do composto $C_{16}H_{11}NO_2$	21
III.1.1 Coleta de dados	21
III.1.2 Resolução e refinamento	23
III.1.3 Resultados e discussão	25

III.2 Determinação da estrutura cristalina e molecular do composto $C_{17}H_{13}NO_3$	33
III.2.1 Coleta de dados	33
III.2.2 Resolução e refinamento	34
III.2.3 Resultados e discussão	36
III.3 Determinação da estrutura cristalina e molecular do composto $C_{17}H_{13}NO_4$	46
III.3.1 Coleta de dados	46
III.3.2 Resolução e refinamento	47
III.3.3 Resultados e discussão	49
IV CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama ilustrativo dos pressupostos conceituais da Lei de Bragg	7
Figura 2 Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga	8
Figura 3 Dependência do vetor espalhamento S com s e s_0	9
Figura 4 Representação esquemática (fora de escala) da Lei de Bragg	10
Figura 5 Ilustração da geometria CAD4	14
Figura 6 Esquema ilustrativo da esfera de Ewald.	17
Figura 7 Representação ORTEP do composto $C_{16}H_{11}NO_2$	25
Figura 8 Projeção do empacotamento na cela unitária	27
Figura 9 Representação ORTEP da ligação de hidrogênio intramolecular e dos anéis presentes na estrutura do composto	30
Figura 10 Representação ORTEP da interação intermolecular do tipo $p \times p$ existente entre os anéis fenólicos	32
Figura 11 - Representação ORTEP do composto $C_{17}H_{13}NO_3$	37
Figura 12 Projeção do empacotamento na cela unitária	39
Figura 13 Representação ORTEP da ligação de hidrogênio intramolecular e dos anéis presentes na estrutura do composto	42
Figura 14 Representação ORTEP da interação intermolecular do tipo $C-H \times p$	44
Figura 15 Representação da interação do tipo $p \cdots p$ existente entre os anéis	44

<i>Figura 16 Representação ORTEP do composto $C_{17}H_{13}NO_4$</i>	50
<i>Figura 17 Projeção do empacotamento na cela unitária</i>	52
<i>Figura 18 Representação ORTEP da ligação de hidrogênio</i>	55
<i>Figura 19 Similaridade estrutural entre as três estruturas 3-fenil-2-isoxazolin-5-ona-4-benzilideno substituídas</i>	60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Dados cristalográficos da estrutura cristalina e molecular do $C_{16}H_{11}NO_2$	22
Tabela 2 Parâmetros posicionais e fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes dos átomos.	24
Tabela 3 Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão entre parênteses para o composto	26
Tabela 4 Ângulos intramoleculares (°) com os respectivos desvios padrão	28
Tabela 5 Ângulos de torção (°)	29
Tabela 6 Equações dos planos de mínimos quadrados e a distância dos átomos aos planos, com os respectivos desvios padrão	31
Tabela 7 Interações não covalentes existentes no composto	32
Tabela 8 Dados cristalográficos da estrutura cristalina e molecular do $C_{17}H_{13}NO_3$	34
Tabela 9 Parâmetros posicionais e fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes dos átomos.	36
Tabela 10 Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão para o composto $C_{17}H_{13}NO_3$	38
Tabela 11 Ângulos intramoleculares (°) com os respectivos desvios padrão	40
Tabela 12 Ângulos de torção (°)	41
Tabela 13 Equações dos planos de mínimos quadrados e a distância dos átomos aos planos, com os respectivos desvios padrão	43
Tabela 14 Interações não covalentes existentes no composto	45

Tabela 15 Dados cristalográficos da estrutura cristalina e molecular do $C_{17}H_{13}NO_4$	47
Tabela 16 Parâmetros posicionais e fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes dos átomos.	49
Tabela 17 Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão para o composto $C_{17}H_{13}NO_4$	51
Tabela 18 Ângulos intramoleculares (°) com os respectivos desvios padrão	53
Tabela 19 Ângulos de torção (°)	54
Tabela 20 Equações dos planos de mínimos quadrados e a distância dos átomos aos planos, com os respectivos desvios padrão	56
Tabela 21 Interações não covalentes existentes no composto $C_{17}H_{13}NO_4$	58

RESUMO

Foram determinadas as estruturas cristalinas de três 3-fenil-2-izoxazolin-5-ona-4-benzilideno substituídas com potencial atividade antiinflamatória, a partir dos dados difratométricos de raios-X, usando os Métodos Diretos. O refinamento foi obtido pelo método dos Mínimos Quadrados. O composto $C_{16}H_{11}NO_2$ cristalizou no sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/a$, $a = 11,786(5) \text{ \AA}$, $b = 5,745(1) \text{ \AA}$, $c = 17,862(5) \text{ \AA}$, $\beta = 95,988(5)^\circ$, $Z = 4$, $V = 1202,8(12) \text{ \AA}^3$. O composto $C_{17}H_{13}NO_3$ cristalizou no sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial $Pna2_1$, $a = 11,652(5) \text{ \AA}$, $b = 6,000(5) \text{ \AA}$, $c = 19,542(5) \text{ \AA}$, $Z = 4$, $V = 1366,2(13) \text{ \AA}^3$. O composto $C_{17}H_{13}NO_4$ cristalizou no sistema cristalino ortorrômbico, grupo espacial $Pcab$, $a = 10,6983(9) \text{ \AA}$, $b = 12,6111(8) \text{ \AA}$, $c = 20,926(2) \text{ \AA}$, $Z = 8$, $V = 2823,3(4) \text{ \AA}^3$. Em todas as estruturas verificou-se semelhança estrutural para com a fenilbutazona.

ABSTRACT

The crystal structures of three substituted 3-phenyl-2-isoxazolin-5-one-4-benzilidene with potential biological activities have been determined from diffractometric X ray data using the Direct Method. The refinement has been obtained through the least squares method. The compound $C_{16}H_{11}NO_2$ crystallized in the monoclinic crystal system, space group $P2_1/a$, $a = 11,786(5) \text{ \AA}$, $b = 5,745(1) \text{ \AA}$, $c = 17,862(5) \text{ \AA}$, $\beta = 5,988(5)^\circ$, $Z = 4$, $V = 1202,8(12) \text{ \AA}^3$. The compound $C_{17}H_{13}NO_3$ belongs to the orthorhombic crystal system, space group $Pna2_1$, $a = 11,652(5) \text{ \AA}$, $b = 6,000(5) \text{ \AA}$, $c = 19,542(5) \text{ \AA}$, $Z = 4$, $V = 1366,2(13) \text{ \AA}^3$. The compound $C_{17}H_{13}NO_4$ crystallized in the orthorhombic crystal system, space group $Pcab$, $a = 10,6983(9) \text{ \AA}$, $b = 12,6111(8) \text{ \AA}$, $c = 20,926(2) \text{ \AA}$, $Z = 8$, $V = 2823,3(4) \text{ \AA}^3$. All these structures show structural similarities to the phenylbutazone.

I INTRODUÇÃO

A inflamação é um processo que envolve uma série de eventos que podem ser desencadeados por numerosos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interações antígeno-anticorpo e lesão térmica ou de outra natureza). Cada tipo de estímulo provoca um padrão característico de resposta. Em nível macroscópico a resposta geralmente é acompanhada por sintomas clínicos familiares de eritema, edema, sensibilidade exacerbada e dor. As respostas inflamatórias ocorrem em três fases distintas, cada uma delas aparentemente mediada por mecanismos diferentes: uma fase aguda transitória, caracterizada por vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar; uma fase subaguda retardada, caracterizada mais pronunciadamente por infiltração de leucócitos e de células fagocitárias; e uma fase proliferativa crônica na qual ocorrem degeneração tecidual e fibrose [Goodman, 1996].

Muitos mediadores do processo inflamatório já foram identificados, dentre eles a histamina, a bradicinina, a 5-hidroxitriptamina, o fator de ativação plaquetária – um alcalóide lipídico, a prostaglandina E_2 , a prostaciclina, e até mesmo reações relacionadas às células do sistema imunológico, como os linfócitos, os leucócitos, os neutrófilos e outras células, bem como toxinas por elas produzidas (interleucinas e citocinas).

Desde a antigüidade a humanidade procura encontrar meios para aliviar a dor, a febre, o reumatismo, a gota e outros distúrbios similares. A colchicina, um alcalóide existente numa planta denominada *Colchicum autumnale*, foi muito provavelmente uma das primeiras drogas usadas para tal finalidade. Infusões de casca de salgueiro (*Salix alba*) também foram usadas para reduzir dor, inchaço e febre. Desta planta foi isolada a salicina, que, por hidrólise, fornece glicose e álcool salicílico. O ácido salicílico, hoje bastante conhecido, foi sintetizado a

partir do fenol, seguido então pela introdução dos seus derivados, como o ácido acetilsalicílico, por exemplo. Acidentalmente descobriu-se as propriedades terapêuticas da acetanilida, produto extremamente tóxico por formar metemoglobina – hemoglobina incapaz de transportar oxigênio, razão pela qual acabou sendo retirada da lista de fármacos oficiais, cedendo lugar a alguns de seus derivados, como a fenacetina e o paracetamol.

São empregados ainda alguns derivados da pirazolona: a fenazona e a aminofenazona. Sais de outro também apresentam atividade antiinflamatória. A cortisona e os fármacos desenvolvidos através dela (prednisona, prednisolona e respectivos análogos) apresentam surpreendentes propriedades antiinflamatórias. O fármaco sintético fenilbutazona e o seu metabólito oxifembutazona, a sulfimpirazona, o ácido menfenâmico e o ácido flufenâmico, a indometacina, o sulindaco, o ibuprofeno, o diclofenaco sódico, o alclofenaco, o naproxeno, o cetoprofeno, o alopurinol, frutos de pesquisas realizadas até a década de 70, possuem eficácia e segurança comprovadas e, são portanto, comercializados.

No entanto, a partir de então, pesquisadores propuseram uma estratégia mais racional na procura por novos fármacos ativos em estados inflamatórios crônicos. Esta procura deve ser dirigida à descoberta de substâncias capazes de atacarem um ou mais dos quatro seguintes alvos: (a) o fator causativo dos sintomas; (b) mediadores da primeira lesão do tecido, liberados ou produzidos pelo fator causativo; (c) a resposta inflamatória resultante do tecido lesado, e (d) os processos dirigidos no sentido da restauração das funções normais. O fármaco mais eficiente seria aquele dirigido contra o alvo (a), devido à maior especificidade.

Tem-se comprovado que drogas usadas no tratamento da artrite reumatóide sejam imunossupressoras (azatioprina,

ciclofosfamida, cinanserina, clotrimazol, fentizol, penicilamina) ou imunopotenciadoras (BCG, fator de transferência, levamisol, tilorona, tuberculina), manifestam atividade antiinflamatória. Contudo, a imunossupressão, pelo menos com as drogas atualmente disponíveis, não cura as doenças inflamatórias e apresenta graves riscos, tais como o desenvolvimento de neoplasias e facilitação de infecções.

Os agentes acima relacionados apresentam grande variedade de estruturas químicas. Assim sendo, podemos classificá-los da seguinte forma: salicilatos, derivados do p-aminofenol, derivados do pirazol, ácidos arilalcanóicos e derivados, esteróides adrenocorticais, derivados do ácido antranílico, compostos de ouro, imunossupressores, enzimas e diversos [Korolkovas & Burckhalter, 1988].

Como já fora mencionado, para combater ou aliviar os sintomas de um dado distúrbio num organismo é necessário lançar mão de medicamentos que atuem de forma específica, ou seja, atuem diretamente no seu local de origem, seja uma determinada molécula ou seja uma célula, ou mesmo parte da célula, para evitar as reações indesejáveis ou adversas. Como se vê, o tratamento do processo inflamatório continua sendo um desafio devido à variedade de substâncias envolvidas e, ainda, desconhecido na sua totalidade, embora estejam envolvidas direta ou indiretamente na reação que chamamos de inflamação.

As estruturas a serem tratadas neste trabalho foram submetidas a testes biológicos, pelo Prof. Dr. Lourivaldo da Silva Santos da Universidade Federal do Pará. Os compostos apresentaram significativa atividade antiinflamatória. Também se nota uma certa semelhança estrutural com a fenilbutazona, um fármaco amplamente aplicado no problema supra citado.

II CRISTALOGRAFIA DE RAIOS-X

II.1 Introdução

A matéria é usualmente classificada em três estados: sólido, líquido e gasoso. Uma das formas do estado sólido com grande atrativo para estudos científicos é a cristalina, por apresentar regularidade na distribuição das partículas constituintes. Do ponto de vista microscópico podemos identificar dois estados distintos para a matéria no estado sólido: cristalina e amorfa. O critério de classificação é baseado na existência ou não de ordem perfeita na disposição tridimensional dos átomos ou moléculas. No estado cristalino, os átomos estão organizados de forma que é possível identificar um padrão que se repete periodicamente em todas as direções.

A Cristalografia [Giacovazzo, 1992; Stout & Jensen, 1989] é um ramo da ciência exata, que tem contribuição relevante em diversas áreas do conhecimento dentre as quais podemos citar a Biologia Estrutural, a Mineralogia, a Geologia, a Farmacologia, a Física e a Química, sendo assim um tema interdisciplinar. De forma geral, a Cristalografia dedica-se ao estudo das formas, das propriedades e da estrutura molecular em cristais.

II.2 Difração de raios-X

Em 1885, o físico alemão W. Röntgen descobriu uma nova radiação muito penetrante, à qual ele denominou raios-X. Essa descoberta lhe conferiu o prêmio Nobel de Física em 1901. Como não foi possível, inicialmente, constatar os fenômenos da reflexão e da refração [Guinier, 1996], sua natureza ondulatória foi questionada na época.

Os raios-X são uma radiação eletromagnética situada na região entre os raios gama e ultravioleta, com o intervalo de

comprimento de onda de particular interesse para o fenômeno da difração por cristais entre 0,4 e 2,0 Å. Do ponto de vista da teoria quântica [Cullity, 1978], os raios-X podem ser vistos como um feixe de fótons com energia $h\nu$.

Quando um feixe de raios-X atinge um dado material, seus elétrons são forçados a oscilarem devido ao campo elétrico da radiação incidente, tornando-se uma nova fonte espalhadora em todas as direções, uma vez que carga acelerada emite radiação [Guinier, 1996]. Devido à forte interação entre o campo elétrico e os meios materiais (quando comparada às interações de campos magnéticos com estes meios) apenas o campo elétrico aparece na interação da luz com a matéria quando se analisa o espalhamento. Quando o comprimento de onda dessa radiação espalhada for igual ao comprimento de onda da radiação incidente, tem-se o *espalhamento elástico* [Giacovazzo, 2002].

A difração de raios-X pelos cristais foi descoberta em 1911 pelo físico alemão Max von Laue [Faria, 1990], que ganhou o prêmio Nobel de Física pela detecção da interferência dessas ondas difratadas. Estes trabalhos foram uma comprovação tanto da natureza ondulatória dessa nova radiação, quanto da periodicidade tridimensional da matéria cristalina, com períodos da ordem das distâncias interatômicas [Guinier, 1996]. Verificaram também que o fenômeno do espalhamento discreto poderia ser descrito como difração por uma rede tridimensional, demonstrando assim que os cristais constituem uma rede natural para difração de raios-X.

Uma discussão ainda presente no final do século XIX era a continuidade *versus* atomicidade da matéria. A prova experimental definitiva da atomicidade da matéria é um outro triunfo desse experimento. Assim, as hipóteses de *cela unitária* e *retículo* ficaram também confirmados [Guinier, 1996]. Cella unitária é a unidade básica

estrutural do sólido cristalino, que se repete por translação e, a partir da qual, todo o volume do cristal pode ser reconstruído [Cullity, 1978; Carpenter, 1969]. *Retículo* é um conjunto tridimensional de pontos de tal forma que cada ponto tem idêntica vizinhança em todas as direções. A proposta de existência dos retículos data do século XIX, sendo os mesmos conhecidos como retículos de Bravais, em homenagem ao seu criador, Augusto Bravais (1811-1863) [Cullity, 1978].

Quando o feixe de raios-X tem comprimento de onda da ordem das distâncias interatômicas devem ser distinguidas duas situações, conforme ilustrado na Figura 1:

1. quando o arranjo atômico é randômico; ou
2. quando o arranjo é ordenado periodicamente (cristal).

No primeiro caso, a interferência entre as ondas espalhadas não segue nenhuma regularidade, não sendo totalmente construtiva ou destrutiva para todas as direções do espaço, pois a diferença de fase entre elas é randômica. No segundo caso, a interferência obedece a regularidade perfeita, sendo, portanto construtiva ou destrutiva para todas as direções. Este fenômeno de interferência é conhecido como *difração* [Stout & Jensen, 1989; Craven, B. 2003]. A condição de interferência construtiva em amostras cristalinas é discreta, e a equação que indica suas diversas direções foi proposta por W. L. Bragg (1890-1971).

Figura 1 Diagrama ilustrativo dos pressupostos conceituais da Lei de Bragg

Como o comprimento de onda λ dos raios-X é da ordem das distâncias entre os átomos que constituem a matéria, ocorrerá o fenômeno da difração, e a onda será espalhada pelos diferentes átomos (elétrons) no interior da amostra. Esses espalhadores discretos são uma das consequências da atomicidade da matéria [Cullity, 1978; Ladd & Palmer, 1994]. Essa difração pode ser explicada pelo *princípio de Huygens* que, qualitativamente, diz que “*todos os pontos de uma frente de onda de luz podem ser considerados fontes puntiformes que produzem ondas secundárias*”. Claro que, se a disposição destes

átomos for caótica, não haverá relações fixas de fase entre as ondas espalhadas (espalhamento incoerente, portanto), e o efeito combinado das diversas ondas difratadas será difuso [Cullity, 1978; Giaccovazzo, 2002]. No entanto, se a distribuição dos átomos obedecer a algum padrão regular, o efeito combinado dessas ondas difratadas também obedecerá a um padrão regular, recíproco ao padrão de distribuição dos átomos.

Com o objetivo de localizar geometricamente as direções de interferência construtiva, representa-se um cristal por uma distribuição discreta de densidade eletrônica [Stout & Jensen, 1989; Luger, 1980], como mostrado na Figura 2. Um átomo a_2 posicionado em M , que está a uma distância r do átomo a_1 , posicionado na origem O . Os átomos a_1 e a_2 são dois centros espalhadores, e o vetor unitário $\mathbf{s}_0$ representa a direção do feixe incidente enquanto o vetor $\mathbf{s}$, também unitário, representa uma direção particular do feixe espalhado.

Figura 2 Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga

A diferença de caminho ótico entre as duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico dos átomos a_1 e a_2 é:

$$\delta = \overline{OB} - \overline{AM} = r.(s - s_0) \quad \text{Eq. (1)}$$

Considerando a radiação incidente monocromática com comprimento de onda λ , a diferença de fase entre essas duas ondas será:

$$f = \frac{2p}{l}d = 2pr \cdot \frac{(s - s_0)}{l} \equiv 2pr \cdot S \quad \text{Eq. (2)}$$

mostrando que o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros isolados s , s_0 e λ , mas unicamente da combinação:

$$\frac{s - s_0}{l} = S \quad \text{Eq. (3)}$$

Para que as duas ondas espalhadas estejam em fase, é necessário que a diferença de caminho ótico entre elas seja zero ou um número inteiro de comprimento de onda, ou seja, $r \cdot S \equiv \text{inteiro}$.

Conforme descrito na Eq. (2), a fase depende da mudança de direção S em relação ao feixe incidente, e da posição r do espalhador. A Figura 3 demonstra o espalhamento da onda incidente para um ângulo particular 2θ . Por definição, o vetor S indica a direção que satisfaz a condição de interferência construtiva para o feixe espalhado; seu módulo $|S|$ é dado por $2\sin\theta/\lambda$. P representa o plano reticular e N é a normal a esse plano reticular.

Figura 3 Dependência do vetor espalhamento S com s e s_0

A Eq. (3) pode ser representada através de uma construção geométrica dada pela *equação de Bragg*. O vetor recíproco $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ é perpendicular ao plano difrator hkl . O módulo do vetor $\mathbf{S}$ é igual ao inverso da distância interplanar d_{hkl} . Assim, o módulo de $1/\mathbf{S}$ é interpretado geometricamente como a distância interplanar d_{hkl} entre planos hkl [Carpenter, 1969; Cullity, 1978]. A equação fica então:

$$2d_{hkl} \sin \theta = \lambda \quad \text{Eq. (4)}$$

que é a equação de Bragg [Stout & Jensen, 1989; Giaccovazzo, 2002], onde d_{hkl} corresponde à distância entre os planos hkl , θ é o ângulo de incidência, λ o comprimento de onda do feixe incidente. A Figura 4 ilustra geometricamente a lei de Bragg.

Figura 4 Representação esquemática (fora de escala) da Lei de Bragg

É importante notar que a equação de Bragg é uma consequência da periodicidade do retículo e, conforme mostrado, a condição para que ocorra a interferência construtiva, em um feixe espalhado por duas camadas adjacentes de planos reticulares, é que a

diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente. É importante notar também que se $2d_{hkl}$ for menor do que λ não ocorrerá a difração, porque $\sin\theta$ tem valor máximo 1, e se $2d_{hkl}$ for maior do que λ poderemos observar diferentes ordens de difração n , com $n = 1, 2, 3, \dots$, para diferentes ângulos θ , onde θ é o ângulo entre o feixe de raios-X incidente e o plano difrator hkl . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é $BC + CD = 2d_{hkl}\sin\theta$.

II.3 - Rede recíproca

Para cada retículo de Bravais atribuído ao cristal podemos construir uma correspondente rede recíproca [Carpenter, 1969]. Um critério conveniente para construirmos uma rede a partir do ordenamento cristalino, do ponto de vista analítico, é aquele que de alguma forma representa “a rede observada” em um experimento de difração de raios-X por monocristais [Giacovazzo, 2002]. A definição que satisfaz a estas exigências está expressa nas relações entre três vetores da rede recíproca $\mathbf{a}^*$, $\mathbf{b}^*$ e $\mathbf{c}^*$, e os vetores $\mathbf{a}$, $\mathbf{b}$ e $\mathbf{c}$, que são os parâmetros da cela unitária, dadas pela expressão:

$$\begin{aligned}\mathbf{a}^* \cdot \mathbf{b} &= \mathbf{a}^* \cdot \mathbf{c} = 0 \\ \mathbf{b}^* \cdot \mathbf{a} &= \mathbf{b}^* \cdot \mathbf{c} = 0 \\ \mathbf{c}^* \cdot \mathbf{a} &= \mathbf{c}^* \cdot \mathbf{b} = 0\end{aligned}\tag{Eq. (5)}$$

Fica claro pela definição que $\mathbf{a}^*$ é normal a $\mathbf{b}$ e $\mathbf{c}$, $\mathbf{b}^*$ é normal a $\mathbf{a}$ e $\mathbf{c}$, e analogamente $\mathbf{c}^*$, ou seja, a direção de $\mathbf{a}^*$, $\mathbf{b}^*$ e $\mathbf{c}^*$ está univocamente estabelecida na Eq. (5). O módulo e o sentido destes vetores ficam definidos pela expressão

$$\mathbf{a}^* \cdot \mathbf{a} = \mathbf{b}^* \cdot \mathbf{b} = \mathbf{c}^* \cdot \mathbf{c} = 1\tag{Eq. (6)}$$

Essa propriedade simplifica, consideravelmente, a expressão matemática de grandezas físicas dependentes do produto escalar entre esses vetores. Um exemplo típico é a expressão da radiação espalhada pela cela unitária dado pelo *Fator de Estrutura* $F(\mathbf{S})$ [Stout & Jensen, 1989], dado pela expressão:

$$F(\mathbf{S}) = \sum_{j=1}^N f_j^0 \times n_j \times \exp\left(-B_j \frac{\sin^2 \theta}{\lambda^2}\right) \times \exp(2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}) \quad \text{Eq. (7)}$$

onde f_j^0 é o fator de espalhamento atômico do j -ésimo átomo da cela unitária em seu estado fundamental. As quantidades n_j (onde $n_j \leq 1$) e B_j correspondem ao fator de ocupação e ao parâmetro de deslocamento atômico do j -ésimo átomo, respectivamente. θ é o ângulo de espalhamento correspondente à direção $\mathbf{S}$ e λ é o comprimento de onda da radiação X. A quantidade $\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$ na Eq. (3) corresponde ao produto escalar entre o vetor posição de cada átomo $\mathbf{r}_j = x_j \mathbf{a} + y_j \mathbf{b} + z_j \mathbf{c}$ e o vetor do espaço recíproco $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$, onde x_j , y_j e z_j são as coordenadas fracionárias para o átomo particular j da cela unitária [Giacovazzo, 2002; Stout & Jensen, 1989].

O fator de estrutura é definido como a soma das ondas difratadas em uma dada direção, por uma cela unitária do cristal, e expressa a soma do poder de espalhamento de todos os átomos da cela unitária em relação a um plano hkl . Está relacionado, portanto, à distribuição dos átomos na cela unitária e, a partir do conhecimento da distribuição eletrônica de uma cela unitária, podemos calcular seus fatores de estrutura correspondentes a esta distribuição. O padrão de difração depende do tipo de átomo e da sua posição na cela unitária.

A densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ é a transformada inversa de Fourier dos fatores de estrutura [Stout & Jensen, 1989; Luger, 1980] e obedece a todas as propriedades desta transformada

$$\mathbf{r}(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} F(\mathbf{S}) \exp i[-2\mathbf{pS} \cdot \mathbf{r}] = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} |F(\mathbf{S})| \exp i[-2\mathbf{pS} \cdot \mathbf{r} + \mathbf{j}(\mathbf{S})] \quad \text{Eq. (8)}$$

onde V é o volume da cela unitária e $F(\mathbf{S})$ é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo $|F(\mathbf{S})|$ proporcional à intensidade da reflexão medida para direção $\mathbf{S}$. A quantidade $\mathbf{S} \cdot \mathbf{r}$ corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco $\mathbf{S}$ e o vetor posição no espaço direto $\mathbf{r}$. As condições impostas sobre a densidade eletrônica podem ser transferidas como restrições aos coeficientes da série de Fourier, que são os fatores de estrutura.

II.4 Coleta de dados

A coleta de dados é feita no difratômetro CAD4 (Enraf Nonius), acoplado a um microcomputador que utiliza o sistema operacional VAX 4600 [Enraf-Nonius, 1994]. O cristal é montado em uma fibra de vidro ou em um capilar de vidro especial, e centrado no goniômetro. A Figura (4) ilustra a geometria CAD4.

Figura 5 Ilustração da geometria CAD4

Acionado o sistema computacional, deverão ser encontradas aproximadamente 25 reflexões, através das quais se determina a menor cela unitária consistente com os 25 vetores de espalhamento, e então se opta pela melhor estratégia de coleta de dados, de acordo com o sistema cristalino correspondente.

Num sentido mais estrito, o processo de determinação da estrutura cristalográfica objetiva encontrar as posições atômicas x, y, z (dentro da cela unitária) a partir das intensidades medidas.

II.5 O problema da fase

Os dados obtidos através de experimentos de difração de raios-X consistem apenas na intensidade dos feixes difratados, a partir

dos quais podemos obter a amplitude dos fatores de estrutura. Toda informação explícita das fases é perdida, o que torna impossível a determinação direta da estrutura a partir das intensidades medidas. Se o fator de estrutura $F(\mathbf{S})$ fosse conhecido para todas as reflexões, a densidade eletrônica poderia ser obtida, e conseqüentemente, a estrutura seria determinada. Porém, como foi visto pela Eq. (7), o fator de estrutura é um número complexo e composto de amplitude e fase. Através da difração de raios-X podemos conhecer somente a amplitude, pois toda informação explícita da fase é perdida.

Desta forma, o problema central para determinar estruturas cristalinas consiste em obter os valores corretos das fases a partir das intensidades relativas obtidas experimentalmente. Mesmo não existindo ainda uma solução geral para o problema da fase [Viterbo, 2002], foram desenvolvidas certas relações entre alguns fatores de estrutura, a partir dos quais um certo conjunto de fases pode ser encontrado. O objetivo da determinação de estrutura cristalina é localizar as posições atômicas em uma cela unitária e, através do ordenamento tridimensional dos cristais, determinar a estrutura cristalina. De forma geral, o método envolvido no trabalho cristalográfico de determinação da estrutura cristalina é a repetida comparação entre as intensidades calculadas, a partir de um modelo encontrado, e as intensidades medidas.

II.6 Solução do Problema da Fase

A origem da teoria dos Métodos Diretos [Viterbo, 2002; Luger, 1980; Stout & Jensen, 1989] na determinação de estrutura cristalográfica pode ser considerada a partir das relações de desigualdades entre fatores de estrutura [Hauptman & Karle, 1953].

Esses métodos consistem em aplicar relações puramente matemáticas de desigualdade aos módulos de fatores de estrutura observados, para encontrar diretamente as fases. Obtido o conjunto de

fases, o cálculo das densidades eletrônicas revela as posições atômicas. Parte-se da premissa que, na estrutura, todos os átomos têm números atômicos iguais e que os átomos são pontuais. Isso limita o uso mais adequadamente às estruturas cujos átomos tenham números atômicos próximos.

Em métodos diretos [Sayre, 1952; Main, 1976] faz-se uso de outras expressões do fator de estrutura, como os fatores de estrutura unitário e normalizado [Stout & Jensen, 1989; Giaccovazzo, 2002]. Enquanto os fatores de estrutura medidos experimentalmente correspondem a N átomos distintos, com dimensão finita e deslocamento atômico, os fatores de estrutura unitário e normalizado correspondem a um modelo com N átomos iguais, puntiformes e sem deslocamento atômico, além de não levarem em conta o ângulo de espalhamento θ .

II.7 - Redução dos dados

Dá-se o nome de redução de dados ao cálculo dos fatores de estrutura ao quadrado, a partir das intensidades medidas, levando em consideração alguns fatores que afetam a intensidade de cada reflexão, como por exemplo, o fator de polarização, o fator de Lorentz e a absorção [Ladd & Palmer, 1994; Carpenter, 1969]. O fator de polarização depende do estado de polarização do feixe incidente e do ângulo de espalhamento do feixe difratado.

O fator de Lorentz corrige o erro devido ao fato dos pontos do retículo não serem funções de tamanho variável, mas terem um tamanho finito, de modo que o cristal permanecerá na posição de difração por um certo tempo [Giaccovazzo, 2002]. Então, o tempo necessário para um ponto da rede recíproca passar através de sua condição de difração variará com sua posição e, portanto, a intensidade

medida dependerá da velocidade do ponto, normal à superfície da esfera de Ewald [Luger, 1980], representada na figura 6.

Figura 6 Esquema ilustrativo da esfera de Ewald.

A forma mais simples utilizada para a correção é dada por [Giaccovazzo, 2002]:

$$L = \frac{1}{2} \sin \mathbf{q} \cos \mathbf{q} = \frac{1}{\sin 2\mathbf{q}} \quad \text{Eq. (9)}$$

onde, θ é o ângulo de Bragg da reflexão considerada. O fator de absorção está relacionado ao fato dos feixes de raios-X, ao passarem através do cristal, serem parcialmente absorvidos. Um outro fator de correção, que influencia a amplitude da onda espalhada por um átomo, é causado pelo deslocamento atômico dos átomos no cristal.

II.8 Refinamento e análise da estrutura

Após obter um modelo da estrutura devem ser ajustados os parâmetros atômicos, através de cálculos de Mínimos Quadrados [Stout

& Jensen, 1989], para, então, ajustar as coordenadas posicionais dos átomos e os parâmetros de deslocamento atômico. Analisam-se as distâncias e os ângulos interatômicos. A densidade de elétrons remanescentes deve indicar a presença de novos átomos através dos cálculos de síntese de Fourier diferença, possibilitando verificar se a estrutura está completa.

Através dos cálculos de parâmetros descritivos da geometria, analisa-se a estrutura, obtendo-se base para a interpretação das propriedades apresentadas pelos compostos. A análise do erro referente ao modelo construído é feita durante o processo de validação, sendo um dos passos mais importantes no trabalho cristalográfico, uma vez que o experimento de difração é por ele acompanhado. Esse erro pode ser de dois tipos: sistemático ou randômico. Os erros sistemáticos podem ser identificados e corrigidos, e sua origem, em geral, está associada ao equipamento e/ou à técnica experimental. Os erros randômicos não podem ser corrigidos porque surgem a partir de variáveis não controláveis como, por exemplo, a contagem de fótons através do detector na placa de imagem, estando sempre presentes em trabalhos experimentais. Índices estatísticos são utilizados para avaliar a diferença entre o conjunto de dados teórico $S|F(\mathbf{S})|_{cal}$, gerado para o modelo construído, e o conjunto de dados experimentais $S|F(\mathbf{S})|_{obs}$, medido a partir do cristal, contendo o erro randômico.

Uma avaliação estatística, fazendo uso dos conjuntos $S|F(\mathbf{S})|_{obs}$ e $S|F(\mathbf{S})|_{cal}$ pode ser feito através de Figuras de Mérito. O grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos $S|F(\mathbf{S})|_{obs}$ e $S|F(\mathbf{S})|_{cal}$ se ajustam aos valores esperados, obtidos a partir dos erros randômicos, pode ser avaliado através do teste do χ^2 , dado pela seguinte expressão

$$GOF = \left[\sum w \left(|F(\mathbf{S})|_{obs} - |F(\mathbf{S})|_{cal} \right)^2 / m - n \right]^{1/2} \quad \text{Eq. (10)}$$

onde m corresponde ao número de observações e n ao número de variáveis do refinamento. $GOF > 5$ indica algum problema com um dos conjuntos $S|F(\mathbf{S})|_{obs}$ ou $S|F(\mathbf{S})|_{cal}$, e $GOF < 1$ não tem significado físico, sendo a unidade seu valor ideal. O grau de precisão do modelo cristalográfico construído pode ser avaliado através do *índice residual*, calculado a partir do quantitativo total desviado entre os conjuntos $S|F(\mathbf{S})|_{obs}$ e $S|F(\mathbf{S})|_{cal}$, dado por

$$R = \sum \left| |F(\mathbf{S})|_{obs} - |F(\mathbf{S})|_{cal} \right| / \sum |F(\mathbf{S})|_{obs} \quad \text{Eq. (11)}$$

Para uma estrutura confiável, o valor de R deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Elevando ao quadrado todos os fatores de estrutura associados, aqueles correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação àqueles correspondentes às reflexões fracas. Pode-se então, através da expressão $R_w = \sum w(|F(\mathbf{S})|_{obs} - |F(\mathbf{S})|_{cal})^2 / \sum w|F(\mathbf{S})|_{obs}^2$ avaliar o refinamento. Os limites máximos para as Figuras de Mérito R e R_w , baseados na distribuição randômica de átomos dentro da cela unitária, são, respectivamente, 0,83 e 0,59. Excelentes valores para R , R_w e GOF indicam a convergência do refinamento e reforçam a confiança no modelo construído, mas não evidenciam de forma conclusiva que os resultados obtidos estejam corretos.

Além dos testes estatísticos, a validação de uma estrutura cristalográfica deve verificar ainda a coerência química do modelo construído. Para ‘pequenas decisões’ no final do processo iterativo de refinamento, a coerência química tem precedência em importância à avaliação estatística, desde que o modelo apresente convergência e valores aceitáveis para as Figuras de Mérito. O processo de validação tem outras preocupações além da convergência do refinamento e da consistência química. Uma delas é com respeito à completeza das informações publicadas. Para isso basta verificar se todas as

informações, que compõem os detalhes da análise estrutural, estão contidas no arquivo final. De posse do arquivo no formato CIF esse procedimento pode ser feito de forma automática e rotineira. Uma outra preocupação está associada à qualidade da análise e depende, dentre outros fatores, da qualidade do cristal, da coleta de dados, da experiência do cristalógrafo, dos programas utilizados. Os critérios avaliados são a resolução, a completeza do conjunto de dados, a precisão nas distâncias e ângulos de ligação e a qualidade dos parâmetros do refinamento. Os índices estatísticos das Eqs. (10) e (11), entre outros, ajudam a analisar a qualidade *via* estatística.

O processo de validação é importante para a qualidade e a confiabilidade do montante das estruturas resolvidas, e depositadas em banco de dados como o *Cambridge Structural Database* [CSD, 2000]. As informações correspondentes à cada estrutura depositada no CCD incluem bibliografia, autores, periódicos de publicação, nome do composto e eventuais detalhes especiais sobre a estrutura. O CCD contém mais de 250.000 estruturas depositadas e a projeção para 2010 é de pelo menos 500.000 estruturas. Vários periódicos científicos têm implementado testes de validação no processo de submissão de artigos como, por exemplo, os periódicos publicados pela IUCr. Apesar do nível de automação dos programas de cristalografia, e das facilidades advindas com o formato CIF, uma considerável parte das estruturas depositadas apresenta ainda erros como: (1) grupo espacial incorreto, (2) tipo incorreto de átomo, (3) incoerência no número de hidrogênios. Os dois últimos com fortes implicações na química envolvida.

III DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA E MOLECULAR

III.1 Determinação da estrutura cristalina e molecular do composto $C_{16}H_{11}NO_2$

III.1.1 Coleta de dados

Os dados coletados foram obtidos à temperatura 293K, usando-se um monocristal amarelo, com dimensões $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}^3$, montado no difratômetro CAD4 da Enraf Nonius FR590 [Enraf-Nonius, 1994]. A matriz de orientação e os parâmetros da cela unitária foram determinados por mínimos quadrados, a partir da medida da intensidade de 25 reflexões.

Para a coleta das intensidades utilizou-se a radiação $K\alpha$ de Mo, de $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, e um cristal monocromador de grafite. As medidas foram feitas no modo *zig-zag*, com varredura do tipo ω - 2θ , com intervalos de θ variando entre $3,44^\circ$ e $29,96^\circ$. Para o controle das intensidades utilizou-se as reflexões $(-6,-3,-3)$, $(2,2,-2)$ e $(10,-6,0)$, medidas a cada 120 minutos. Durante a coleta não se verificou alteração significativa na intensidade das reflexões padrão, com um coeficiente de absorção muito pequeno ($\mu = 0,092$). O intervalo de medida da coleta de dados foi de $\overline{16}$ a 0 em h , de 0 a 8 em k e de $\overline{24}$ a 25 em l . Das 3760 reflexões medidas, 3493 foram consideradas independentes [$R_{int} = 0,016$] e 2006 observadas [$I > 2\sigma(I)$].

Os parâmetros de cela unitária, assim como os demais dados cristalográficos, obtidos na coleta serão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 Dados cristalográficos da estrutura cristalina e molecular do $C_{16}H_{11}NO_2$

Fórmula empírica	$C_{16}H_{11}NO_2$
Massa molecular	249,26
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo especial	$P 2_1/a$
a (Å)	11,786(5)
b (Å)	5,745(1)
c (Å)	17,862(5)
β (°)	95,988(5)
Volume (Å³)	1202,8(12)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m³)	1,377
F (000)	520
Completeza para $\eta = 29,96\%$	99,8
Reflexões coletadas, únicas e R(int)	3770, 3493 e 0,016
Observadas ($I > 2\sigma(I)$), Npar	2006, 172
GOF em F^2	1,009
R_{obs}, R_{all}	0,045, 0,109
Densidade residual máx e mín (e/Å⁻³)	0,195 e -0,171

Analisando as reflexões hkl verifica-se que as mesmas não têm restrição, conduzindo a uma cela unitária primitiva. A análise das extinções sistemáticas possíveis indicou que as reflexões $h0l$ têm h par presente e as reflexões $0k0$ têm k par presente, consistente com o grupo espacial não convencional $P2_1/a$ [Lake, 2003], pertencente ao grupo convencional $P2_1/c$, número 14, incluso nos 230 grupos espaciais classificados pela *International Union of Crystallography* (IUCr) [ITC, 2005].

III.1.2 Resolução e refinamento

O primeiro modelo foi obtido, através dos Métodos Diretos, utilizando o programa SIR97 [Altomare *et al*, 1999]. Encontrou-se 19 átomos, dos quais os três primeiros picos de densidade eletrônica foram relacionados com a posição de 2 oxigênios e 1 nitrogênio, e os demais picos relacionam-se aos dezesseis carbonos, referentes à molécula esperada.

Para o refinamento deste modelo foi usado o método de Mínimos Quadrados com matriz completa através do sistema SHELX97 [Sheldrick, 1998]. Com exceção dos átomos de hidrogênio, todos os outros tiveram seus fatores de deslocamento atômico transformados em anisotrópicos. Para os átomos de hidrogênio os fatores de deslocamento foram assumidos com sendo iguais a 1,3x o fator de deslocamento do átomo a ele ligado, posicionados conforme a geometria do mesmo e, recalculados a cada estágio do refinamento, não sendo refinados.

O refinamento foi efetuado até que todas as alterações nos parâmetros se tornassem menores que seus respectivos desvios padrão. O fator de discordância final foi $R_{\text{obs}} = 0,045$ ($R_w = 0,119$), para um total de 172 parâmetros refinados. O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima e mínima de 0,195 e - 0,170 e/Å³, respectivamente.

Os parâmetros posicionais, com os respectivos fatores de deslocamento atômico isotrópico equivalentes, de todos os átomos refinados da unidade assimétrica (exceto os átomos de hidrogênio) estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 Parâmetros posicionais e fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes dos átomos.

Átomo	x	y	z	U(eq)[Å ²]
O1	-0,0095(1)	-0,0459(2)	0,73078(7)	0,0576(4)
O2	-0,0581(1)	0,1945(3)	0,81978(8)	0,0680(5)
N1	0,0758(1)	-0,0605(2)	0,67879(8)	0,0522(5)
C1	0,2411(1)	0,3591(3)	0,60204(8)	0,0436(5)
C2	0,3279(1)	0,3915(3)	0,55720(9)	0,0488(5)
C3	0,4122(1)	0,2250(3)	0,55527(9)	0,0523(6)
C4	0,4090(1)	0,0255(3)	0,59791(9)	0,0528(6)
C5	0,3214(1)	-0,0102(3)	0,64174(9)	0,0465(5)
C6	0,2362(1)	0,1560(3)	0,64437(7)	0,0383(4)
C7	0,1413 (1)	0,1187(3)	0,69073(8)	0,0397(4)
C8	0,1096(1)	0,2649(3)	0,75127(8)	0,0385(4)
C9	0,0074(1)	0,1509(3)	0,77459(9)	0,0480(5)
C10	0,1728(1)	0,4487(3)	0,77895(8)	0,0383(4)
C11	0,1643(1)	0,6087(3)	0,84065(7)	0,0386(4)
C12	0,2478(1)	0,7828(3)	0,85061(8)	0,0454(5)
C13	0,2468(1)	0,9460(3)	0,90713(9)	0,0530(5)
C14	0,1638(1)	0,9365(3)	0,9555(1)	0,0589(6)
C15	0,0811(1)	0,7658(3)	0,9472(1)	0,0603(6)
C16	0,0802(1)	0,6039(3)	0,89020(9)	0,0512(5)

III.1.3 Resultados e discussão

Na Figura 7 está representada a estrutura do composto $C_{16}H_{11}NO_2$, 4-benzilideno-3-fenil-izoxazol-5-ona, com os nomes dos respectivos átomos. A representação é feita pelo ORTEP [Johnson, 1995; Spek, 2003a]. Os nomes dos átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. Os elipsóides foram desenhados com 50% de probabilidade.

Figura 7 Representação ORTEP do composto $C_{16}H_{11}NO_2$

A Tabela 3 mostra as distâncias interatômicas, com os respectivos desvios padrão entre parênteses, para este composto.

Tabela 3 Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão entre parênteses para o composto C₁₆H₁₁NO₂

O1	N1	1,441(2)	C11	C16	1,396(2)
O1	C9	1,378(2)	C12	C13	1,379(3)
O2	C9	1,200(2)	C13	C14	1,373(3)
N1	C7	1,291(2)	C14	C15	1,380(3)
C1	C2	1,376(2)	C15	C16	1,378(3)
C1	C6	1,395(3)	C1	H1	0,9304
C2	C3	1,382(3)	C2	H2	0,9296
C3	C4	1,379(3)	C3	H3	0,9304
C4	C5	1,375(3)	C4	H4	0,9302
C5	C6	1,390(3)	C5	H5	0,9307
C6	C7	1,475(2)	C10	H10	0,929
C7	C8	1,449(2)	C12	H12	0,9294
C8	C9	1,469(2)	C13	H13	0,9295
C8	C10	1,355(3)	C14	H14	0,9304
C10	C11	1,446(2)	C15	H15	0,9305
C11	C12	1,401(3)	C16	H16	0,9307

A Figura 8 mostra a projeção ORTEP do empacotamento na cela unitária [Farrugia, 1997].

Figura 8 Projeção do empacotamento na cela unitária

Na Tabela 4 estão colocados todos os ângulos interatômicos presentes no composto. Na Tabela 5 encontram-se os ângulos de torção.

Tabela 4 Ângulos intramoleculares (°) com os respectivos desvios padrão

N1	O1	C9	110,14(11)	C13	C14	C15	120,15(16)
O1	N1	C7	107,01(12)	C14	C15	C16	120,64(16)
C2	C1	C6	120,25(15)	C11	C16	C15	120,28(16)
C1	C2	C3	120,06(16)	C2	C1	H1	119,86
C2	C3	C4	120,04(15)	C6	C1	H1	119,89
C3	C4	C5	120,25(16)	C1	C2	H2	120,00
C4	C5	C6	120,33(15)	C3	C2	H2	119,94
C1	C6	C5	119,05(13)	C2	C3	H3	119,97
C1	C6	C7	120,16(14)	C4	C3	H3	119,98
C5	C6	C7	120,79(15)	C3	C4	H4	119,84
N1	C7	C6	119,88(14)	C5	C4	H4	119,91
N1	C7	C8	112,94(13)	C4	C5	H5	119,86
C6	C7	C8	127,18(14)	C6	C5	H5	119,81
C7	C8	C9	103,64(13)	C8	C10	H10	113,01
C7	C8	C10	123,36(13)	C11	C10	H10	113,00
C9	C8	C10	132,78(14)	C11	C12	H12	119,39
O1	C9	O2	119,23(15)	C13	C12	H12	119,32
O1	C9	C8	106,22(13)	C12	C13	H13	120,14
O2	C9	C8	134,56(17)	C14	C13	H13	120,19
C8	C10	C11	133,99(13)	C13	C14	H14	119,96
C10	C11	C12	116,58(12)	C15	C14	H14	119,90
C10	C11	C16	125,45(14)	C14	C15	H15	119,65
C12	C11	C16	117,96(14)	C16	C15	H15	119,71
C11	C12	C13	121,28(14)	C11	C16	H16	119,85
C12	C13	C14	119,67(16)	C15	C16	H16	119,88

Tabela 5 Ângulos de torção (°)

C9	O1	N1	C7	0,10(16)	N1	C7	C8	C10	172,95(15)
N1	O1	C9	C8	1,48(16)	C6	C7	C8	C10	7,2(2)
N1	O1	C9	O2	177,91(15)	C7	C8	C9	O2	177,11(19)
O1	N1	C7	C8	1,40(17)	C10	C8	C9	O1	172,40(16)
O1	N1	C7	C6	178,46(12)	C7	C8	C10	C11	175,26(16)
C2	C1	C6	C5	1,3(2)	C9	C8	C10	C11	1,6(3)
C6	C1	C2	C3	1,5(2)	C10	C8	C9	O2	8,3(3)
C2	C1	C6	C7	178,28(14)	C7	C8	C9	O1	2,15(16)
C1	C2	C3	C4	0,4(2)	C8	C10	C11	C12	178,99(17)
C2	C3	C4	C5	0,8(2)	C8	C10	C11	C16	0,7(3)
C3	C4	C5	C6	1,0(2)	C10	C11	C12	C13	179,18(15)
C4	C5	C6	C7	179,51(14)	C16	C11	C12	C13	0,5(2)
C4	C5	C6	C1	0,1(2)	C10	C11	C16	C15	179,87(16)
C1	C6	C7	N1	120,90(17)	C12	C11	C16	C15	0,5(2)
C5	C6	C7	C8	121,48(18)	C11	C12	C13	C14	1,1(2)
C1	C6	C7	C8	58,9(2)	C12	C13	C14	C15	0,6(3)
C5	C6	C7	N1	58,7(2)	C13	C14	C15	C16	0,3(3)
C6	C7	C8	C9	177,59(15)	C14	C15	C16	C11	0,9(3)
N1	C7	C8	C9	2,25(18)					

Os anéis presentes na estrutura são planares, dentro do erro experimental, com desvio médio quadrático para o plano A de 0,009 Å, para o plano B de 0,006 Å e para o plano C de 0,004 Å. O ângulo formado pelos planos B e C é de 64,25(0,07)°. As equações dos planos e a distância dos átomos aos planos estão descritas na Tabela 6. Na representação da Figura 9 aparecem os planos denominados por A, B e C.

Figura 9 Representação ORTEP da ligação de hidrogênio intramolecular e dos anéis presentes na estrutura do composto $C_{16}H_{11}NO_2$

Tabela 6 Equações dos planos de mínimos quadrados e a distância dos átomos aos planos, com os respectivos desvios padrão

Plano A: $6,123(0,009)x - 3,045(0,004)y + 10,94(0,01)z = 8,07(0,01)$

O1	0,0054 (0,0009)
N1	0,0036 (0,0009)
C7	-0,0107 (0,0009)
C8	0,0127 (0,0008)
C9	-0,0110 (0,0009)

Plano B: $5,438(0,008)x + 2,585(0,004)y + 12,724(0,013)z = 9,890 (0,009)$

C1	0,009 (0,001)
C2	-0,006 (0,001)
C3	-0,002 (0,001)
C4	0,007 (0,001)
C5	-0,004 (0,001)
C6	-0,004 (0,001)

Plano C: $6,082(0,009)x - 3,452(0,004)y + 9,88(0,01)z = 7,20 (0,01)$

C11	0,0002 (0,001)
C12	0,005 (0,001)
C13	-0,006 (0,001)
C14	0,001 (0,001)
C15	0,004 (0,001)
C16	-0,005 (0,001)

A Figura 10 mostra as interações do tipo C-H ... π formadas entre os anéis de benzeno. A distância entre o átomo de hidrogênio H2 e o centro do anel B é de 2,9287 Å, com um ângulo de 130,85°, formada através da operação de simetria 1/2-X,1/2+Y,1-Z. Na outra interação do mesmo tipo, a distância entre o átomo de hidrogênio H16 e o centro do anel C é de 2,9546 Å, formando um ângulo de 136,21°, através da operação de simetria 1/2-X,1/2+Y,2-Z. Esta figura omite os nomes dos átomos não envolvidos nesta interação para facilitar a visualização.

Figura 10 Representação ORTEP da interação intermolecular do tipo $p \cdots p$ existente entre os anéis fenólicos

Existem ainda duas interações do tipo $\pi \cdots \pi$ stacking, entre os anéis pirazólicos (operações de simetria correspondentes: $X, -1+Y, Z$ e $-1/2+X, 1/2-Y, Z$). Todas as interações existentes dentro do cristal discutidas anteriormente estão resumidas na Tabela 7.

Tabela 7 Interações não covalentes existentes no composto

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo D—H....A (°)	Operação de simetria
C16	H16	O2	2,22	3,057(4)	149	-----
C2	H2	Anel B	2,9287	3,606(4)	130,85	1/2-X,1/2+Y,1-Z
C14	H14	Anel C	2,9546	3,683(4)	136,21	1/2-X,1/2+Y,2-Z
Anel	---	Anel	---	3,656(3)	7,83*	-1/2+X,1/2-Y,Z
Anel	---	Anel	---	3,661(3)	5,32*	X _i -1+Y,Z

*Ângulo diedro entre os planos

III.2 Determinação da estrutura cristalina e molecular do composto $C_{17}H_{13}NO_3$

III.2.1 Coleta de dados

Os dados coletados foram obtidos de um monocristal amarelo, com dimensões $0,20 \times 0,20 \times 0,01 \text{ mm}^3$, montado no difratômetro Kappa CCD da Enraf Nonius [Monaco, 1992], pertencente ao Instituto de Física de São Carlos, IFSC/USP, cujas medidas de intensidades foram feitas com um cristal monocromador de grafite e radiação $K\alpha$ do Molibdênio (Mo) ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). As medidas foram feitas à temperatura ambiente, com intervalos de θ variando entre $3,50^\circ$ e $27,47^\circ$.

Os ângulos de posicionamento para 24 reflexões, localizadas e centradas automaticamente, permitiram o cálculo e refinamento dos parâmetros da cela unitária. Os valores das constantes de cela encontrados foram: $a = 11,652(5)$, $b = 6,000(5)$, $c = 19,542(5) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1366,2(13) \text{ \AA}^3$. O intervalo de medida da coleta de dados foi de $\bar{1}3$ a 15 em h , de $\bar{7}$ a 7 em k e de $\bar{2}5$ a 25 em l . Das 10485 reflexões medidas, 3076 foram consideradas independentes [$R_{int} = 0.071$] e 1894 observadas [$I > 2\sigma(I)$]. O cálculo da densidade admitindo $Z = 4$ resultou no valor de $D_c = 1,358 \text{ Mg.m}^{-3}$.

As reflexões hkl não têm restrição, portanto a cela unitária é primitiva. Conforme a análise das extinções sistemáticas, as reflexões $0kl$ têm $k+l$ par presente, as reflexões $h0l$ têm h par presente e as reflexões $00l$ têm l par presente, consistente com o grupo espacial $Pna2_1$.

Na Tabela 8 estão relacionados os principais dados cristalográficos e de refinamento da estrutura, obtidos para o composto.

Tabela 8 Dados cristalográficos da estrutura cristalina e molecular do $C_{17}H_{13}NO_3$

Fórmula empírica	$C_{17}H_{13}NO_3$
Massa molecular	279,28
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrômico
Grupo especial	$Pna2_1$
a (Å)	11,652(5)
b (Å)	6,000(5)
c (Å)	19,542(5)
$\alpha = \beta = \gamma$ (°)	90
Volume (Å³)	1366,2(13)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m³)	1,358
F (000)	584
Reflexões coletadas; únicas; R(int)	10485; 3076; 0,071
Observadas ($I > 2\sigma(I)$); Npar	1894; 192
GOF em F^2	1,009
R_{obs}; R_{all}	0,052; 0,099
Densidade residual máx e mín (e/Å⁻³)	-0,18; 0,20

III.2.2 Resolução e refinamento

A estrutura foi resolvida aplicando os métodos diretos através do programa SHELXS-97 [Sheldrick, 1998]. No modelo obtido foram encontrados 21 átomos, dos quais os 3 picos de maior densidade eletrônica foram relacionados às posições dos 3 oxigênios e os demais picos relacionam-se aos átomos restantes, referentes à molécula esperada.

Para o refinamento deste modelo foi usado o método de mínimos quadrados com matriz completa através do sistema SHELX97 [Sheldrick, 1998]. Com exceção dos átomos de hidrogênio, todos os outros tiveram seus fatores de deslocamento atômico transformados em anisotrópicos. Para os átomos de hidrogênio os fatores de deslocamento foram assumidos com sendo iguais a 1,3x o fator de deslocamento do

átomo a ele ligado, posicionados conforme a geometria do mesmo e, recalculados a cada estágio do refinamento, não sendo refinados.

Os ciclos de refinamento foram efetuados até que todas as alterações nos parâmetros se tornassem menores que seus respectivos desvios padrão. O fator de discordância final encontrado foi $R_{\text{obs}} = 0,052$ ($R_w=0,124$), para um total de 192 parâmetros refinados. O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima e mínima de 0,205 e -0,179 e/Å³, respectivamente.

Os parâmetros posicionais, com os respectivos fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes, de todos os átomos refinados da estrutura (exceto os átomos de hidrogênio), estão listados na Tabela 9.

Tabela 9 Parâmetros posicionais e fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes dos átomos.

Atomo	x	y	z	U(eq)[Ang^2]
O1	-0,0979(2)	0,0246(4)	0,0661(1)	0,0678(8)
O2	-0,1609(2)	-0,2182(4)	0,1438(1)	0,0717(8)
O3	0,0198(2)	-1,1370(4)	0,2947(1)	0,0726(8)
N1	-0,0020(2)	0,0507(5)	0,0204(1)	0,065(1)
C1	0,1889(3)	-0,3313(5)	-0,0496(2)	0,061(1)
C2	0,2824(3)	-0,3448(5)	-0,0924(2)	0,068(1)
C3	0,3589(3)	-0,1696(7)	-0,0965(2)	0,073(1)
C4	0,3417(3)	0,0177(6)	-0,0571(2)	0,071(1)
C5	0,2473(3)	0,0337(5)	-0,0151(2)	0,061 (1)
C6	0,1692(2)	-0,1393(5)	-0,0111(1)	0,0519(9)
C7	0,0647(3)	-0,1193(5)	0,0308(1)	0,053(1)
C8	-0,0863(3)	-0,1690(5)	0,1033(2)	0,057(1)
C9	0,0216(2)	-0,2686(5)	0,0829(1)	0,0499(9)
C10	0,0826(2)	-0,4456(5)	0,1078(1)	0,0508(9)
C11	0,0605(2)	-0,6097(5)	0,1596(1)	0,0496(8)
C12	0,1458(2)	-0,7712(5)	0,1708(1)	0,055(1)
C13	0,1299(3)	-0,9437(5)	0,2160(2)	0,060(1)
C14	0,0281(3)	-0,9594(5)	0,2527(1)	0,055(1)
C15	-0,0562(3)	-0,7988(5)	0,2440(2)	0,060(1)
C16	-0,0401(3)	-0,6282(5)	0,1982(2)	0,058(1)
C17	-0,0870(4)	-1,1766(7)	0,3282(2)	0,086(2)

III.2.3 Resultados e discussão

Na Figura 11 está representada a estrutura do composto $C_{17}H_{13}NO_3$, 4-(4-metoxi-benzilideno)-3-fenil-izoxazol-5-ona, com os

nomes dos respectivos átomos. Os nomes dos átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. Os elipsóides foram desenhados com 50% de probabilidade.

Figura 11 Representação ORTEP do composto $C_{17}H_{13}NO_3$

A Tabela 10 mostra as distâncias interatômicas, com os respectivos desvios padrão entre parênteses, para este composto.

Tabela 10 Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão para o composto $C_{17}H_{13}NO_3$

O1	N1	1,440(4)	C11	C16	1,398(4)
O1	C8	1,377(4)	C12	C13	1,373(4)
O2	C8	1,212(4)	C13	C14	1,390(5)
O3	C14	1,349(4)	C14	C15	1,387(5)
O3	C17	1,426(5)	C15	C16	1,372(4)
N1	C7	1,298(4)	C1	H1	0,9307
C1	C2	1,376(5)	C2	H2	0,9303
C1	C6	1,395(4)	C3	H3	0,9291
C2	C3	1,381(5)	C4	H4	0,9304
C3	C4	1,377(6)	C5	H5	0,9301
C4	C5	1,376(5)	C10	H10	0,9302
C5	C6	1,383(4)	C12	H12	0,9310
C6	C7	1,471(4)	C13	H13	0,9303
C7	C9	1,447(4)	C15	H15	0,9294
C8	C9	1,448(4)	C16	H16	0,9305
C9	C10	1,367(4)	C17	H6	0,9603
C10	C11	1,436(4)	C17	H7	0,9597
C11	C12	1,405(4)	C17	H8	0,9603

A Figura 12 mostra a projeção ORTEP [Spek, 2003a; Spek, 2003b] do empacotamento na cela unitária [Farrugia, 1997].

Figura 12 *Projeção do empacotamento na cela unitária*

Na Tabela 11 estão colocados todos os ângulos interatômicos presentes no composto. Na Tabela 12 encontram-se os ângulos de torção.

Tabela 11 Ângulos intramoleculares (°) com os respectivos desvios padrão

N1	O1	C8	110,1(2)	C14	C15	C16	120,1(3)
C14	O3	C17	118,3(3)	C11	C16	C15	121,7(3)
O1	N1	C7	106,4(3)	C2	C1	H1	119,80
C2	C1	C6	120,5(3)	C6	C1	H1	119,74
C1	C2	C3	120,1(3)	C1	C2	H2	120,00
C2	C3	C4	119,7(3)	C3	C2	H2	119,91
C3	C4	C5	120,5(3)	C2	C3	H3	120,18
C4	C5	C6	120,5(3)	C4	C3	H3	120,13
C1	C6	C5	118,8(3)	C3	C4	H4	119,71
C1	C6	C7	120,2(3)	C5	C4	H4	119,83
C5	C6	C7	121,0(3)	C4	C5	H5	119,77
N1	C7	C6	118,2(3)	C6	C5	H5	119,74
N1	C7	C9	112,9(3)	C9	C10	H10	113,18
C6	C7	C9	128,9(3)	C11	C10	H10	113,20
O1	C8	O2	118,7(3)	C11	C12	H12	119,18
O1	C8	C9	106,8(3)	C13	C12	H12	119,18
O2	C8	C9	134,6(3)	C12	C13	H13	120,02
C7	C9	C8	103,9(3)	C14	C13	H13	120,08
C7	C9	C10	123,4(2)	C14	C15	H15	119,91
C8	C9	C10	132,4(3)	C16	C15	H15	119,96
C9	C10	C11	133,6(2)	C11	C16	H16	119,13
C10	C11	C12	117,1(2)	C15	C16	H16	119,18
C10	C11	C16	125,8(3)	O3	C17	H6	109,54
C12	C11	C16	117,0(3)	O3	C17	H7	109,47
C11	C12	C13	121,6(3)	O3	C17	H8	109,50
C12	C13	C14	119,9(3)	H6	C17	H7	109,51
O3	C14	C13	115,4(3)	H6	C17	H8	109,41
O3	C14	C15	125,0(3)	H7	C17	H8	109,38
C13	C14	C15	119,6(3)				

Tabela 12 Ângulos de torção (°)

C8	O1	N1	C7	0,8(3)	N1	C7	C9	C10	172,8(3)
N1	O1	C8	O2	179,0(3)	C6	C7	C9	C8	177,1(3)
N1	O1	C8	C9	1,8(3)	O1	C8	C9	C7	1,9(3)
C17	O3	C14	C13	173,3(3)	O1	C8	C9	C10	171,7(3)
C17	O3	C14	C15	6,2(5)	O2	C8	C9	C7	179,0(4)
O1	N1	C7	C9	0,5(3)	O2	C8	C9	C10	7,4(6)
O1	N1	C7	C6	178,3(2)	C8	C9	C10	C11	5,3(6)
C2	C1	C6	C5	2,1(5)	C7	C9	C10	C11	177,8(3)
C2	C1	C6	C7	175,5(3)	C9	C10	C11	C16	2,2(5)
C6	C1	C2	C3	1,4(5)	C9	C10	C11	C12	179,6(3)
C1	C2	C3	C4	0,5(5)	C10	C11	C12	C13	175,7(3)
C2	C3	C4	C5	1,7(5)	C16	C11	C12	C13	2,0(4)
C3	C4	C5	C6	0,9(5)	C10	C11	C16	C15	176,1(3)
C4	C5	C6	C7	176,6(3)	C12	C11	C16	C15	1,4(4)
C4	C5	C6	C1	1,0(5)	C11	C12	C13	C14	1,0(5)
C5	C6	C7	N1	53,6(4)	C12	C13	C14	C15	0,8(5)
C5	C6	C7	C9	127,9(3)	C12	C13	C14	O3	178,7(3)
C1	C6	C7	C9	54,6(4)	O3	C14	C15	C16	178,0(3)
C1	C6	C7	N1	123,9(3)	C13	C14	C15	C16	1,4(5)
C6	C7	C9	C10	8,6(5)	C14	C15	C16	C11	0,3(5)
N1	C7	C9	C8	1,5(3)					

Neste composto foi verificada a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio ligado ao átomo de carbono, C16, ($d_{C_{16}-H_{16}} = 0,93\text{\AA}$) e o oxigênio O2 ($d_{C_{16}-O_2} = 3,027(5)$ e $d_{H_{16}\cdots O_2} = 2,19\text{\AA}$). Esta ligação está representada na Figura 13 por um traçado. Os elipsóides estão representados com 50% de probabilidade. Na representação da Figura 13 aparecem também os planos denominados por A, B e C.

Figura 13 Representação ORTEP da ligação de hidrogênio intramolecular e dos anéis presentes na estrutura do composto $C_{17}H_{13}NO_3$

Os anéis presentes na estrutura são planares, dentro do erro experimental, com desvio médio quadrático para o plano A de $0,0081\text{\AA}$, para o plano B de $0,0080\text{\AA}$ e, para o plano C de $0,0077\text{\AA}$. Os ângulos formados entre os planos A e B, A e C e, B e C são $54,6(2)$, $57,7(1)$ e $5,4(2)^\circ$, respectivamente. As equações dos planos e a distância dos átomos aos planos estão descritas na Tabela 13.

Tabela 13 Equações dos planos de mínimos quadrados e a distância dos átomos aos planos, com os respectivos desvios padrão

Plano A: $6,19(0,01)x - 2,401(0,008)y + 14,59(0,02)z = 1,231(0,004)$

C1	0,0111(0,0022)
C2	-0,0019(0,0025)
C3	-0,0086(0,0026)
C4	0,0097(0,0025)
C5	-0,0003(0,0023)
C6	-0,0100(0,0021)

Plano B: $5,65(0,02)x + 3,089(0,008)y + 13,81(0,02)z = 0,428(0,002)$

N1	-0,001(0,002)
O1	0,008(0,002)
C7	-0,006(0,002)
C8	-0,011(0,002)
C9	0,010(0,002)

Plano C: $4,70(0,01)x + 3,339(0,007)y + 14,20(0,02)z = 0,526(0,008)$

C11	-0,011(0,002)
C12	0,010(0,002)
C13	0,000(0,002)
C14	-0,009(0,002)
C15	0,007(0,002)
C16	0,003(0,002)

A Figura 14 mostra a interação do tipo C-H ... π formada entre a metila e o anel de benzeno (Anel A). A distância entre o átomo de

hidrogênio H6 e o centro do anel A é de 2,8373Å, com um ângulo de 147,99°, formada através da operação de simetria $-X,-1-Y,1/2+Z$. Esta figura omite os nomes dos átomos não envolvidos nesta interação para facilitar a visualização.

Figura 14 Representação ORTEP da interação intermolecular do tipo C-H...p

Existem ainda duas interações do tipo $\pi \cdots \pi$ stacking, entre os anéis de duas moléculas adjacentes. A Figura 15 mostra estas interações. Os elipsóides estão representados com 20% de probabilidade e os nomes dos átomos foram omitidos para melhor visualização desta interação.

Figura 15 Representação da interação do tipo $p \cdots p$ existente entre os anéis

Na Figura 15 pode-se observar uma interação existente entre os anéis A e B, formada através da operação de simetria $-1/2+X, -1/2-Y, Z$, representada por um duplo traçado na cor rosa. O traçado na cor azul ilustra a interação entre os anéis B e C, formada através da operação de simetria $X, 1+Y, Z$. Todas as interações existentes dentro do cristal discutidas anteriormente estão resumidas na Tabela 14.

Tabela 14 Interações não covalentes existentes no composto

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo D-H....A (°)	Operação de simetria
C16	H16	O2	2,1900	3,027(5)	150,0	-----
C17	H6	Anel A	2,8373	3,687(5)	147,99	$-X, -1-Y, 1/2+Z$
Anel A	---	Anel B	---	3,675(4)	7,45*	$-1/2+X, -1/2-Y, Z$
Anel B	---	Anel C	---	3,495(3)	5,40*	$X, 1+Y, Z$

* Ângulo diedro entre os planos

III.3 Determinação da estrutura cristalina e molecular do composto $C_{17}H_{13}NO_4$

III.3.1 Coleta de dados

Os dados coletados foram obtidos a partir de um monocristal alaranjado, com dimensões $0,3 \times 0,2 \times 0,18 \text{ mm}^3$, montado no difratômetro CAD4 da Enraf Nonius FR590, cujas medidas de intensidades foram feitas com um cristal monocromador de grafite e radiação $K\alpha$ de Mo, de $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$. As medidas foram feitas no modo zig-zag, com varredura do tipo $\omega - 2\theta$, com intervalos de θ variando entre $2,26^\circ$ e $30,00^\circ$. Para o controle de intensidade utilizou-se as reflexões (0, 7, -2), (5, 1, -7) e (4, 2, 8), medidas a cada 120 minutos. A matriz de orientação e os parâmetros da cela unitária foram determinados por mínimos quadrados, a partir da medida da intensidade de 25 reflexões.

O intervalo de medida da coleta de dados foi de $\bar{15}$ a 4 em h , de $\bar{4}$ a 17 em k e de $\bar{29}$ a 0 em l . Das 4110 reflexões medidas 2052 foram consideradas observadas [$I < 2\sigma(I)$].

A análise das reflexões hkl conduz a uma cela unitária primitiva. As extinções sistemáticas indicaram que as reflexões $hk0$: $k = 2n$; $h0l$: $h = 2n$; $0kl$: $l = 2n$; $h00$: $h = 2n$; $0k0$: $k = 2n$ e $00l$: $l = 2n$, apontando para o grupo espacial não convencional $Pcab$, pertencente ao grupo convencional $Pbca$ (Nº 61), de acordo com a IUCr [ITC, 2005]. Esse grupo espacial apresenta um espelho **c** perpendicular a um eixo de ordem 2 na direção **a**, um espelho **a** perpendicular a um eixo de ordem 2 na direção **b**, e um espelho **b** perpendicular a um eixo de ordem 2 na direção **c**.

Os parâmetros de cela unitária obtidos na coleta e os dados do refinamento estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 Dados cristalográficos da estrutura cristalina e molecular do $C_{17}H_{13}NO_4$

Fórmula empírica	$C_{17}H_{13}NO_4$
Massa molecular	295,28
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrômico
Grupo especial	Pcab
a (Å)	10,6983(9)
b (Å)	12,6111(8)
c (Å)	20,926(2)
a = g = b (°)	90
Volume (Å³)	2823,3(4)
Z	8
Densidade calculada (Mg/m³)	1,389
F (000)	1232
Reflexões coletadas; únicas; R(int)	4110; 409; 0,007
Observadas ($I > 2\sigma(I)$); Npar	2052; 203
GOF em F²	0,99
R_{obs}; R_{all}	0,0463; 0,1326
Densidade residual máx; mín (e/Å⁻³)	-0,22; 0,15

III.3.2 Resolução e refinamento

Os dados de intensidade foram corrigidos pelos fatores de Lorentz e polarização e reduzidos a módulos de fatores de estrutura com posterior correção de absorção pelo método empírico PSISCAN [North *et al*, 1968].

A estrutura foi resolvida aplicando os métodos diretos através do programa SHELXS-97 [Sheldrick, 1998]. Encontrou-se 22 átomos, dos quais os 5 primeiros picos de densidade eletrônica foram relacionados à posição de 4 oxigênios e 1 nitrogênio, e os demais picos relacionam-se aos dezessete carbonos.

O refinamento foi feito utilizando-se o Método de Mínimos Quadrados. Os átomos de hidrogênio foram posicionados conforme a geometria do átomo a ele ligado e recalculados a cada estágio do refinamento, não sendo refinados, exceto o hidrogênio da hidroxila.

Durante toda a etapa de refinamento, os índices de discordância foram verificados, e ao final foram obtidos os seguintes valores: $R_{obs} = 0,0463$ e $R_{all} = 0,1326$, para os 203 parâmetros refinados. O mapa de Fourier diferença mostrou, ao final do refinamento, densidade eletrônica máxima e mínima de 0,15 e -0,22 e/Å³, estes picos de densidade se encontram a 1,64 Å e a 0,80 Å dos átomos de carbono C1 e C8, respectivamente.

Os parâmetros posicionais, com os respectivos fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes, de todos os átomos refinados da unidade assimétrica, estão listados na Tabela 16.

Tabela 16 Parâmetros posicionais e fatores de deslocamento atômico isotrópicos equivalentes dos átomos.

Atom	X	y	z	U(eq)[Ang^2]
O1	0,1255(1)	0,3621(1)	0,37162(7)	0,0569(5)
O2	0,2082(1)	0,2213(1)	0,41940(6)	0,0521(4)
O3	0,0823(1)	-0,2588(1)	0,49338(6)	0,0542(4)
O4	0,2570(1)	-0,1143(1)	0,47992(7)	0,0616(5)
N1	0,0230(1)	0,3862(1)	0,32975(8)	0,0563(6)
C1	-0,1791(2)	0,2178(1)	0,23905(9)	0,0542(7)
C2	-0,2794(2)	0,2248(2)	0,1975(1)	0,0691(8)
C3	-0,3481(2)	0,3164(2)	0,1937(1)	0,0748(9)
C4	-0,3184(2)	0,4013(2)	0,2318(1)	0,0700(8)
C5	-0,2190(2)	0,3949(2)	0,2740(1)	0,0556(7)
C6	-0,1484(2)	0,3028(1)	0,27811(8)	0,0440(6)
C7	-0,0394(2)	0,2993(1)	0,32157(8)	0,0416(5)
C8	0,1250(2)	0,2565(1)	0,38662(8)	0,0423(5)
C9	0,0134(1)	0,2107(1)	0,35656(7)	0,0384(5)
C10	-0,0412(1)	0,1139(1)	0,36415(8)	0,0391(5)
C11	-0,0029(2)	0,0184(1)	0,39602(8)	0,0378(5)
C12	-0,0898(2)	-0,0642(1)	0,40101(9)	0,0471(6)
C13	-0,0618(2)	-0,1568(1)	0,43301(9)	0,0478(6)
C14	0,0547(2)	-0,1692(1)	0,46055(8)	0,0408(5)
C15	0,1444(2)	-0,0895(1)	0,45350(8)	0,0400(5)
C16	0,1165(2)	0,0027(1)	0,42248(8)	0,0419(5)
C17	0,3537(2)	-0,0377(2)	0,4772(1)	0,0812(9)

III.3.3 Resultados e discussão

Na Figura 16 está representada a estrutura do composto $C_{17}H_{13}NO_4$, 4-[(3-metoxi-4-hidroxi)-benzilideno]-3-fenil-izoxazol-5-ona, com os nomes dos respectivos átomos. Os nomes dos átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza da figura. Os elipsóides foram desenhados com 50% de probabilidade.

Figura 16 Representação ORTEP do composto $C_{17}H_{13}NO_4$

A Tabela 17 mostra as distâncias interatômicas, com os respectivos desvios padrão entre parênteses, para este composto.

Tabela 17 Distâncias interatômicas (Å) com os respectivos desvios padrão para o composto C₁₇H₁₃NO₄

O1	N1	1,436(2)	C11	C16	1,406(2)
O1	C8	1,368(2)	C11	C12	1,400(2)
O2	C8	1,208(2)	C12	C13	1,378(3)
O3	C14	1,354(2)	C13	C14	1,382(3)
O4	C15	1,362(2)	C14	C15	1,398(2)
O4	C17	1,417(3)	C15	C16	1,365(2)
O3	H	0,91(2)	C1	H1	0,9299
N1	C7	1,295(2)	C2	H2	0,9294
C1	C2	1,384(3)	C3	H3	0,9294
C1	C6	1,387(3)	C4	H4	0,9299
C2	C3	1,371(3)	C5	H5	0,9296
C3	C4	1,372(3)	C10	H10	0,9295
C4	C5	1,384(3)	C12	H12	0,9306
C5	C6	1,387(3)	C13	H13	0,9299
C6	C7	1,479(2)	C16	H16	0,9303
C7	C9	1,451(2)	C17	H171	0,9605
C8	C9	1,469(2)	C17	H172	0,9599
C9	C10	1,362(2)	C17	H173	0,9597
C10	C11	1,437(2)			

A Figura 17 mostra a projeção ORTEP do empacotamento na cela unitária [Farrugia, 1997].

Figura 17 *Projeção do empacotamento na cela unitária*

Na Tabela 18 estão colocados todos os ângulos interatômicos presentes no composto. Na Tabela 19 encontram-se os ângulos de torção.

Tabela 18 Ângulos intramoleculares (°) com os respectivos desvios padrão

N1	O1	C8	110,1(1)	C13	C14	C15	119,5(1)
C15	O4	C17	118,2(1)	O3	C14	C13	120,2(1)
C14	O3	H	108,5(13)	O4	C15	C14	113,5(1)
O1	N1	C7	107,2(1)	C14	C15	C16	120,8(1)
C2	C1	C6	120,3(2)	O4	C15	C16	125,6(1)
C1	C2	C3	120,3(2)	C11	C16	C15	120,4(1)
C2	C3	C4	120,0(2)	C2	C1	H1	119,83
C3	C4	C5	120,2(2)	C6	C1	H1	119,85
C4	C5	C6	120,5(2)	C1	C2	H2	119,83
C1	C6	C7	121,7(2)	C3	C2	H2	119,85
C5	C6	C7	119,5(2)	C2	C3	H3	119,96
C1	C6	C5	118,7(2)	C4	C3	H3	120,04
N1	C7	C9	112,6(1)	C3	C4	H4	119,92
C6	C7	C9	129,8(1)	C5	C4	H4	119,92
N1	C7	C6	117, 6(1)	C4	C5	H5	119,76
O1	C8	O2	119,1(2)	C6	C5	H5	119,77
O2	C8	C9	134,2(2)	C9	C10	H10	113,52
O1	C8	C9	106,7(1)	C11	C10	H10	113,43
C7	C9	C8	103,3(1)	C11	C12	H12	119,27
C8	C9	C10	130,7(1)	C13	C12	H12	119,29
C7	C9	C10	125,6(1)	C12	C13	H13	120,17
C9	C10	C11	133,0(1)	C14	C13	H13	120,15
C10	C11	C12	117,9(1)	C11	C16	H16	119,78
C10	C11	C16	124,1(1)	C15	C16	H16	119,82
C12	C11	C16	118,0(1)	O4	C17	H171	109,45
C11	C12	C13	121,4(2)	O4	C17	H172	109,49
C12	C13	C14	119,7(2)	O4	C17	H173	109,50
O3	C14	C15	120,2(1)	H171	C17	H172	109,50

Tabela 19 Ângulos de torção (°)

C8	O1	N1	C7	2,1(2)	O1	C8	C9	C7	3,5(2)
N1	O1	C8	O2	176,9(1)	O1	C8	C9	C10	168,8(2)
N1	O1	C8	C9	3,5(2)	O2	C8	C9	C10	10,7(3)
C17	O4	C15	C14	178,1(2)	O2	C8	C9	C7	177,0(2)
C17	O4	C15	C16	2,1(3)	C8	C9	C10	C11	10,0(3)
O1	N1	C7	C6	178,0(1)	C7	C9	C10	C11	179,2(2)
O1	N1	C7	C9	0,3(2)	C9	C10	C11	C12	172,5(2)
C6	C1	C2	C3	1,1(3)	C9	C10	C11	C16	7,5(3)
C2	C1	C6	C5	0,8(3)	C10	C11	C12	C13	177,5(2)
C2	C1	C6	C7	178,0(2)	C12	C11	C16	C15	1,8(2)
C1	C2	C3	C4	0,7(3)	C10	C11	C16	C15	178,2(2)
C2	C3	C4	C5	0,1(3)	C16	C11	C12	C13	2,6(3)
C3	C4	C5	C6	0,1(3)	C11	C12	C13	C14	0,4(3)
C4	C5	C6	C1	0,3(3)	C12	C13	C14	O3	178,5(2)
C4	C5	C6	C7	177,5(2)	C12	C13	C14	C15	2,5(3)
C5	C6	C7	C9	148,9(2)	O3	C14	C15	O4	2,5(2)
C1	C6	C7	N1	144,1(2)	O3	C14	C15	C16	177,7(1)
C5	C6	C7	N1	33,1(2)	C13	C14	C15	C16	3,3(3)
C1	C6	C7	C9	33,9(3)	C13	C14	C15	O4	176,6(2)
N1	C7	C9	C10	170,4(2)	C14	C15	C16	C11	1,1(3)
C6	C7	C9	C8	175,7(2)	O4	C15	C16	C11	178,7(2)
N1	C7	C9	C8	2,3(2)	C6	C7	C9	C10	11,5(3)

Os anéis presentes na estrutura são planares, dentro do erro experimental, com desvio médio quadrático para o plano A de 0,0148 Å, para o plano B de 0,0030 Å e para o plano C de 0,0130 Å. Os ângulos formados entre os planos A e B, A e C e B e C são, respectivamente, de 33,4(1), 17,43(9) e 48,18(9)°. As equações dos planos e a distância dos átomos aos planos estão descritas na Tabela 20. Na representação da Figura 18 aparecem os planos denominados por A, B e C.

Figura 18 Representação ORTEP da ligação de hidrogênio intramolecular e dos anéis presentes na estrutura do composto $C_{17}H_{13}NO_4$

Tabela 20 Equações dos planos de mínimos quadrados e a distância dos átomos aos planos, com os respectivos desvios padrão

Plano A: $5,979(0,008)x + 2,76(0,01)y + 16,74(0,01)z = 6,452(0,005)$

O1	0,017(0,001)
N1	-0,005(0,001)
C7	-0,008(0,001)
C8	-0,021(0,001)
C9	0,017(0,001)

Plano B: $6,558(0,007)x - 4,37(0,01)y + 14,85(0,01)z = 3,778(0,005)$

C1	-0,005(0,001)
C2	0,004(0,001)
C3	-0,001(0,001)
C4	-0,002(0,001)
C5	0,001(0,001)
C6	0,002(0,001)

Plano C: $-3,474(0,008)x + 5,081(0,009)y + 17,91(0,01)z = 7,178(0,005)$

C11	0,017(0,001)
C12	-0,012(0,001)
C13	-0,006(0,001)
C14	0,019(0,001)
C15	-0,014(0,001)
C16	-0,004(0,001)

Na estrutura do composto $C_{17}H_{13}NO_4$ foi verificada a presença de duas ligações de hidrogênio intramoleculares, uma entre o

átomo de hidrogênio H16, ligado ao carbono C16, e o oxigênio O2 ($d_{\text{NH}_{16}-\text{O}_2} = 2,1200$ e $d_{\text{C}_{16}-\text{O}_2} = 2,927(2)$ Å) e outra entre oH*, ligado ao oxigênio O3, e o átomo de oxigênio O4 ($d_{\text{H}^*-\text{O}_4} = 2,14(2)$ e $d_{\text{O}_3-\text{O}_4} = 2,625(2)$ Å). Estas ligações estão representadas na Figura 18 por um simples tracejado. Os elipsóides estão representados com 50% de probabilidade.

Existem ainda interações do tipo C–H... π e π ... π que também influenciam no empacotamento na cela unitária. A Tabela 21 e a Figura 17 mostram estas interações.

Todas as interações existentes dentro do cristal discutidas anteriormente estão resumidas na Tabela 21.

Tabela 21 Interações não covalentes existentes no composto C₁₇H₁₃NO₄

Átomo doador (D)		Átomo Aceptor (A)	dH....A (Å)	dD....A (Å)	Ângulo D-H....A (°)	Operação de simetria
O3	H*	O4	2,14(2)	2,625(2)	112,7(16)	-----
O3	H*	O2	2,04(2)	2,901(2)	156,4(19)	1/2-x, -1/2+y, 1-z
C4	H4	N1	2,5600	3,423(3)	154,00	-1/2+x, 1-y, 1/2-z
C16	H16	O2	2,1200	2,927(2)	145,00	-----
C2	H2	Anel C	3,0140	3,829(3)	147,35	-1/2+X, -Y, 1/2-Z
C12	H12	Anel B	3,1125	3,688(3)	121,76	X, -1/2+Y, 1/2-Z
Anel A	---	Anel B	---	3,567(2)	9,50	1/2+X, 1/2-Y, Z
Anel C	---	Anel C	---	3,632(2)	0	-X, -Y, 1-Z

IV CONSIDERAÇÕES FINAIS

A combinação de diferentes grupos farmacofóricos em uma molécula para obter compostos líderes é uma estratégia freqüentemente usada para desenhar novas moléculas potencialmente ativas no tratamento de doenças com complexas e heterogêneas origens patogênicas. Objetivando obter esse tipo de compostos, foram sintetizadas três moléculas 3-fenil-2-isoxazolin-5-ona-4-benzilideno substituídas e suas estruturas cristalinas foram determinadas: $C_{16}H_{11}NO_2$ (1), $C_{17}H_{13}NO_3$ (2) e $C_{17}H_{13}NO_4$ (3). Os valores finais de R_1 foram, respectivamente, 0,0451 (1), 0,0523 (2) e 0,0463 (3).

É interessante notar que o ângulo diedro entre a ligação sigma do anel fenil, em relação ao anel isoxazolin, decresce com a substituição: $59.08(8)^\circ$ (1), $54.6(2)^\circ$ (2), e $33.4(1)^\circ$ (3), e eles estão envolvidos em interações do tipo C-H... π . Ambos os átomos não-substituídos do anel fenil estão envolvidos em ligações (1) C2-H2...Cg_A 2.92 Å, 130.8° ; C14-H14...Cg_C 2.95 Å, 136.2° ; (2) C17-H6...Cg_A 2.83 Å, 147.8° ; (3) C2-H2...Cg_C 3.01 Å, 147.3° . Pode-se supor que em (1) e (2) essas interações são responsáveis pelo empacotamento cristalino. Em (3) as moléculas são arranjadas através de uma ligação de hidrogênio: O4-H4...O2 [0.92(2); 2.03(2), 2.901(2) Å, $157(2)^\circ$].

Após a obtenção das estruturas cristalográficas nota-se uma semelhança estrutural com a fenilbutazona e a oxifembutazona, como podem ser vistos na Figura 19, fármacos derivados do pirazol, amplamente aplicados no problema em questão.

Figura 19 *Similaridade estrutural entre as três estruturas 3-fenil-2-isoxazolin-5-ona-4-benzilideno substituídas*

Considerando que a abordagem moderna para o desenho racional de drogas (Blundell, 1996) fundamenta-se no princípio de que interação fármaco-receptor se dá através de mecanismos de complementaridade estérica, química e geométrica, entre o ligante e a molécula alvo, a avaliação da relação estrutura-atividade, visando compreender a *especificidade*, para as três estruturas resolvidas e analisadas durante esse trabalho, torna-se uma importante informação para posteriores estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altomare A., Burla M.C., Camalli M., Cascarano G.L., Giacovazzo C., Guagliardi A., Moliterni A.G.G., Polidori G. & Spagna R. (1999). **J. Appl. Cryst.** **32**, 115-119.
- Blundell, T.L. (1996) Structurebased drug design. **Nature** **384**, **Supplement**, 23-26.
- Cambridge Structural Database (2000). **Cambridge Crystallographic Data Centre**. 12 Union Road, Cambridge. England.
- Carpenter, G. B. (1969). **Principles of Crystal Structure Determination**. W. A. Benjamin, Inc. New York.
- Craven, B. (2003). **Introduction to X-ray diffraction**. Notas de aula da *American Crystallographic Summer Course*, 2003. ACA, Buffalo.
- Cullity, B. D. (1978). **Elements of X-ray diffraction**. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. Massachusetts.
- Enraf-Nonius (1994). **CAD-4 Express**. Enraf-Nonius, Delft. The Netherlands.
- Faria, L. (1990). **Historical Atlas of Crystallography**. Editado por Lima de Faria & M. J. Buerger. Kluwer Academic Publishers.
- Giacovazzo, C. (2002). *The diffraction of X-ray by crystals*. In: **Fundamentals of Crystallography, 2nd Ed.** Editado por Giacovazzo, C. IUCr e Oxford Science Publication, New York.
- Goodman G., A. (1996). **As bases Farmacológicas da Terapêutica**. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.
- Guinier, A. (1996). **A estrutura da matéria: do céu azul ao material plástico**. Edusp, São Paulo.
- Hauptman, H. & Karle, J. (1953). **Solution of the fase problem. The centrosymmetric crystal** A.C.A. Monography No.3 Polycrystal Book Service.
- International Table for Crystallography (ITC, 2005). **Volume A: Space-group symmetry**. The Kynoch Press, Birmingham. England.
- Johnson, C.K. (1965). **ORTEP. Report ORNL-3794**. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.

- L. J. Farrugia (1999). ***J. Appl. Cryst.* 32**, 837-838.
- Ladd, M. F. C. & Palmer, R. A. (1994). **Structure Determination by X-Ray Crystallography**, 2nd Ed. Kluwer Academic Pub, London.
- Lake, C. (2003) **Introduction to Space Groups**. Notas de aula da *American Crystallographic Summer Course*, 2003. ACA, Buffalo.
- Luger, P. (1980). **Modern X-ray Analysis on Single Crystals**. Walter de Gruyter. Berlin.
- Main, P. (1976). **Calculation of normalized structure amplitudes**. Métodos diretos - Notas de aula para Escola Latinoamericana de Cristalografia, IFQSC - USP, cap. V.
- Monaco, H. L. (1992). **Experimental Methods in X-ray crystallography**. In: *Fundamentals of Crystallography*. Editado por Giacovazzo, C. IUCr and Oxford Science Publication. New York.
- Sayre, D. (1952). **The squaring method: a new method for phase determination**. *Acta Cryst.*, 5, 60.
- Sheldrick, G. M. (1990). **SHELXS-97 Program for the Solution of Crystal Structures**. University of Göttingen. Germany.
- Sheldrick, G. M. (1998). **SHELXL-97 Program for the Refinement of Crystal Structures**. University of Göttingen. Germany.
- Spek, A. L. (2003a) **PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool**. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- Spek, A. L. (2003b). **Single-crystal structure validation with the program PLATON**. *J. Appl. Cryst.* 36, 7-13.
- Stout, G. & Jensen, L. H. (1989). **X-ray structure determination – A practical guide**. 2nd ed, The Macmillan Company. London.
- Viterbo, D. (2002). *Solution and Refinement of Crystal Structure*. In: **Fundamentals of Crystallography**, 2nd ed. Editado por Giacovazzo, C. IUCr e Oxford Science Publication, New York.