UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

RODRIGO DE SOUZA CORRÊA

**Xantonas oxigenadas bioativas: cristalização, estrutura e
suas interações intra e intermoleculares**

São Carlos – SP

2009

RODRIGO DE SOUZA CORRÊA

**Xantonas oxigenadas bioativas: cristalização, estrutura e suas interações
intra e intermoleculares**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física aplicada –
Opção: Física Biomolecular.
Orientador: Prof. Dr. Javier Ellena.

São Carlos – SP

2009

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca e Informação IFSC/USP

Corrêa, Rodrigo de Souza

Xantonas oxigenadas bioativas: cristalização, estrutura e suas interações intra e intermoleculares. / Rodrigo de Souza Corrêa; orientador Javier Elena - São Carlos, 2009.

182 p.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Física - Área de concentração: Física Aplicada – Opção: Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo.

1. Xantonas oxigenadas. 2. Cristalização. 3. Difração de raios x. 4. Interações moleculares. I. Título.

IFSC

**UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**
Instituto de Física de São Carlos

Caixa Postal 369
13560-970 São Carlos, SP
Av. Trabalhador São-carlense, 400
13566-590 - São Carlos, SP

Fone/Fax: (16) 3373. 9777
www.ifsc.usp.br
svposgrad@ifsc.usp.br

FOLHA DE APROVAÇÃO

Rodrigo de Souza Corrêa

Dissertação apresentada ao Instituto de Física
de São Carlos da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências.
Área de Concentração: Física Aplicada – Opção:
Física Biomolecular.

Aprovado em: 29/07/2009

Comissão Julgadora

Prof. Dr. Javier Alcides Ellena

Instituição: IFSC/USP

Assinatura

Prof. Dr. Person Pereira Neves

Instituição: UNIFAL

Assinatura

Prof. Dr. Eduardo Horjales Reboredo

Instituição: IFSC/USP

Assinatura

Dedico aos meus pais, Antônio José Corrêa e Nilse Alves de Souza Corrêa, por todo apoio, confiança e por ajudar-me a superar as saudades e as barreiras da distância.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Javier Ellena pela orientação e pela confiança durante esta importante etapa de minha vida. Agradeço pelas oportunidades e pelos “puxões de orelha” nos momentos certos, pois com certeza contribuíram muito para meu crescimento profissional e amadurecimento pessoal.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto serei sempre grato por todo apoio desde o meu início na ciência, agradeço por todo incentivo e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

Aos Profs Dr. Marcelo Henrique dos Santos e Dr. Tanus Jorge Nagem por fornecer as amostras de xantonas utilizadas neste trabalho.

À todos Professores pelos ensinamentos, em especial, Professor Castellano e Professora Yvonne Mascarenhas.

Ao grupo de Cristalografia, principalmente aos meus amigos e colegas de Laboratório: Cecília, Felipe, Karina, Jahyr, Leandro, Marcelo, Márcio pelas conversas descontraídas e discussões científicas que sempre foram além de cristalografia. Todos aqueles que passaram pelo laboratório: Alexandre, Daniel, Elvis, Florencia, Gerimário, Hiram, Julio, Valéria, sou muito grato pela oportunidade de ter trabalhado com vocês.

À Deus por iluminar-me e dar-me forças.

Aos meus pais, Antônio e Nilse, que sempre me mostraram o melhor caminho e me apoiaram em todas as minhas decisões.

À minha irmã, Cristiane, que sempre esteve do meu lado.

À toda minha grande e querida família “Caetano de Souza” e “Corrêa” que sempre me deram suporte e coragem para que eu chegasse até aqui.

À Renata por todo seu companheirismo, paciência, amizade e amor.

Aos amigos e companheiros do “Bonja” e membros da República Entropia que estiveram ao meu lado em todos os momentos.

À Universidade de São Paulo (USP) e ao Instituto de Física de São Carlos pela oportunidade.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

*"Nas grandes batalhas da vida,
o primeiro passo para a vitória
é o desejo de vencer!"*
(Mahatma Gandhi)

RESUMO

As xantonas compreendem uma importante classe de heterocíclicos moleculares que possuem um esqueleto dibenzo- γ -pironas, podendo estes serem obtidos tanto por meios sintéticos quanto naturais. Estes constituintes têm sido freqüentemente isolados de plantas medicinais brasileiras e vêm recebendo atenção devido a seus aspectos fitoquímicos e suas propriedades biológicas. No entanto, poucos estudos são dedicados à abordagem estrutural mais aprofundada desses compostos no estado sólido, principalmente com relação a estudos cristalográficos. Uma justificativa para a escassez de trabalhos dessa natureza pode estar relacionada com a dificuldade de obtenção de cristais de qualidade. Com isso, a primeira etapa deste trabalho dedicou-se à obtenção de monocristais dos derivados xantônicos e, posteriormente, realizaram-se as medidas de difração de raios X por monocristal. Após a coleta de dados de difração de raios X, as estruturas cristalinas foram resolvidas e refinadas. Neste trabalho estudaram-se doze estruturas cristalinas de derivados xantônicos oxigenados, sendo que, uma das xantonas tetra-oxigenadas apresentou dois polimorfos. Portanto, onze constituintes quimicamente diferentes estão envolvidos (I-XI). Ressalta-se que das doze estruturas determinadas por difração de raios X apenas uma, III, trata-se de uma redeterminação, as demais foram estudadas pela primeira vez. Através da estrutura refinada estudou-se as geometrias moleculares de cada composto. Em relação aos aspectos intramoleculares, destacam-se as conformações dos anéis e substituintes, além dos efeitos causados pelos mesmos. Assim, observou-se que existe a tendência do sistema de anéis xantônicos apresentar uma conformação planar, e isso foi confirmado por cálculos de otimização de geometria. Na conformação molecular das xantonas 1-hidroxiladas, o efeito de ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR) foi exaustivamente estudado. As interações intermoleculares mostraram que a grande maioria das estruturas cristalinas são estabilizadas por ligações de hidrogênio fortes ($O-H\cdots O$) e fracas ($C-H\cdots O$). Além disso, as informações cristalográficas mostraram a existência de interações $\pi-\pi$, um importante contato hidrofóbico que contribui para manter o arranjo supramolecular.

Palavras-chave: Xantonas oxigenadas, cristalização, difração de raios X, interações moleculares.

ABSTRACT

Xanthones are a group of heterocyclic molecules having a dibenzo- γ -pyrone skeleton, and can be obtained as a synthetic or natural product. These compounds have often been afforded from Brazilian medicinal plants and have received special attention due to their phytochemical and biological properties. However, this compound class was seldom studied in the solid state, mainly with regard to the crystal structure. The lack of crystallographic studies can be explained due to the difficulties found in the production of single crystals. So, the goal of the first stage of this project was to obtain well shaped single crystals of the xanthones derivatives and then to perform X-ray diffraction measurements. After the data collection, the crystal structures were solved and refined. Here, twelve crystal structures of oxygenated xanthones derivatives were studied, in which one tetra-oxygenated xanthone presented two crystal forms. Hence, there are eleven chemically different constituents (I-XI) involved in the context of the xanthones. It is worth to emphasize that only the structure named III was a redetermination, being the others ones studied by X-ray diffraction for the first time. The molecular geometric parameters of each compound were provided by the refined structure. Despite the intramolecular aspects, the conformations of the rings and the substituents were highlighted, besides the effects caused by them. Usually, in the xanthone rings the preferred conformation is the planar, which was confirmed by theoretical calculations. The effect of the resonance assisted hydrogen bond (RAHB) on the molecular conformation was widely studied in the 1-hydroxylated xanthones derivatives. Finally, the intermolecular interactions and their meaning to the crystal structures stabilization were discussed, revealing that in almost all xanthones, the crystal packing are kept by strong (O–H $\cdots$ O) and weak (C–H $\cdots$ O) hydrogen bonds. In addition, the crystallographic analysis also pointed out to the presence of π – π interactions, an important hydrophobic contact for supramolecular assembly.

Keywords: Oxygenated xanthones, crystallization, X-ray diffraction, molecular interactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.1	Esquema representando a estrutura do núcleo xantônico numerado.	17
Figura 1.1.2	Alguns representantes de cada classe das xantonas.	19
Figura 1.2.1	Estrutura molecular das onze xantonas oxigenadas em estudo.	23
Figura 1.2.3.1	Reação de obtenção da xantona VIII a partir da xantona VII.	26
Figura 1.3.4.1	Xantonas tetrapreniladas isoladas de <i>Garcinia hanhanburyi</i> ativas contra <i>S. aureus</i> (SUKPONDMA et al., 2005).	32
Figura 1.3.4.2	Xantonas isoladas de <i>Hypericum sampsonii</i> (XIAO et al., 2008).	33
Figura 1.3.5.1	Representação do mecanismo de ação antimalárica de uma xantona. Adaptada da referencia Portela et al. (2003).	34
Figura 1.3.5.2	Estrutura de ressonância da xantona e efeito indutivo dos substituintes.	35
Figura 1.3.5.3	Xantonas ativas isoladas de <i>Chrysochlamys tenuis</i> (MOLINAR-TORIBIO et al., 2006).	37
Figura 1.4.1	Estrutura cristalográfica da xantona obtida por Onuma et al. (1990).	40
Figura 1.4.2	Ilustração da região da molécula onde está susceptível à distorção.	40
Figura 1.4.3	Desenho esquemático mostrando as regiões que se envolvem no efeito LHAR. (a) xantona substituída na posição 1. (b) Fórmula geral de derivados enol β -dicetonas.	41
Figura 1.4.4	Representação da superfície de Hirshfeld apresentando cinco diferentes funções mapeadas (d_i , d_e , normalizada, forma indexada, curvada) e uma projeção bidimensional definida pelo <i>fingerprint</i> .	43
Figura 1.4.5	Ilustração de uma interação π - π indicando as distâncias interplanar e intercentróides, além do deslocamento entre os sistemas π .	45
Figura 2.2	Técnicas de cristalização utilizadas. (a) evaporação lenta do solvente representando o recipiente aberto, parcialmente aberto e fechado; (b) difusão de líquido-vapor; (c) difusão líquido-líquido.	48
Figura 2.4.1	Fotografia do difratrômetro Kappa-CCD da Enraf-Nonius mostrando as possíveis possibilidades de movimento.	52
Figura 2.4.2	Exemplo de uma imagem do padrão de difração que foi obtido para a xantona II.	50
Figura 3.1.1	Representação da cela unitária da xantona I. Cela A: estrutura resolvida em $P\bar{1}$; e Cela B resolvida em $P2_1/c$.	58
Figura 3.1.2	Representação espacial das celas A e B ao longo do eixo c .	59
Figura 3.1.3	Representação do tipo Ortep-3 da xantona I mostrando os átomos não hidrogenóides e os anéis rotulados. Os elipsóides desenhados com probabilidade de 50%.	60
Figura 3.1.4	Histograma da análise do Mogul para o comprimento de ligação O9=C9.	63
Figura 3.1.5	Representação das interações π - π que estão unidas pelos centróides (Cg). [Códigos de simetria: $i = -1+x, y, z$; e $ii = 1+x, y, z$].	64
Figura 3.2.1	Estrutura da 1-hidroxi-7-metoxixantona com os anéis e átomos de carbono e oxigênio rotulados. O deslocamento dos elipsóides está a 50% de probabilidade.	67

Figura 3.2.2	Vista lateral da molécula e o plano, mostrado como uma linha preta, que passa pelos quatorze átomos que formam os três anéis xantônicos.	68
Figura 3.2.3	Representação das ligações de hidrogênio intermoleculares das xantonas II e III formando uma cadeia infinita ao longo do eixo <i>a</i> .	70
Figura 3.2.4	Representação do empacotamento cristalino das xantonas di-oxigenadas visto ao longo do eixo <i>a</i> . Empacotamento 1 é a cela unitária da xantona II e o Empacotamento 2 está mostrando a cela unitária da xantona III.	71
Figura 3.2.5	Representação das interações π - π que estão unidas pelos centróides (Cg). [Códigos de simetria: i = 1+x, y, z; e ii = -1+x, y, z].	72
Figura 3.3.1.1.1	Desenho da unidade assimétrica da xantona IV mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular por uma linha tracejada e os elipsóides com deslocamento térmico de 50%. Os anéis e átomos não hidrogenóides estão nomeados.	76
Figura 3.3.1.1.2	Ligações de hidrogênio intermolecular vista sobre o plano <i>ac</i> . Códigos de simetria: i= 2-x, 1-y, -z; ii= x, $\frac{3}{2}$ -y, $-\frac{1}{2}$ +z; iii= x, $\frac{3}{2}$ -y, $\frac{1}{2}$ +z.	78
Figura 3.3.1.1.3	Interações π - π que unem duas xantonas centrossimétricas.	80
Figura 3.3.1.1.4	(a) Empacotamento cristalino da xantona IV ao longo de <i>b</i> e (b) empacotamento ao longo de <i>c</i> .	81
Figura 3.3.1.2.1	Figura 3.3.1.2.1 – Representação das moléculas que compõem a unidade assimétrica da xantona V, que difere quanto a conformação da metoxila da posição 3. <i>Molécula 1</i> apresenta conformação <i>trans</i> e <i>molécula 2</i> adota a conformação <i>cis</i> .	82
Figura 3.3.1.2.2	Curva da energia potencial variando de 0° a 360° o ângulo de torção (ϕ) que envolve os átomos C2–C3–O3–C31 da xantona V.	83
Figura 3.3.1.2.3	Ligações de hidrogênio fortes conectando <i>Molécula 1</i> ... <i>Molécula 1</i> e <i>Molécula 2</i> ... <i>Molécula 2</i> . Código de simetria: i= $-\frac{1}{2}$ +x, y, $\frac{1}{2}$ -z; ii= $\frac{1}{2}$ +x, $\frac{1}{2}$ -y, 1-z.	84
Figura 3.3.1.2.4	Representação do empacotamento cristalino da xantona V visto ao longo de <i>a</i> . Molécula 2 com metoxila <i>cis</i> está em azul e Molécula 1 com metila em <i>trans</i> está em verde.	85
Figura 3.3.1.2.5	Ligações de hidrogênio fracas que estabilizam a conformação das metoxilas <i>cis</i> (azul) e em <i>trans</i> (verde). [Código de simetria: i= -x, -y, 1-z; ii= -x, $-\frac{1}{2}$ +y, $\frac{1}{2}$ -z; iii = $\frac{1}{2}$ +x, y, $\frac{1}{2}$ -z].	86
Figura 3.3.1.2.6	Representação das interações hidrofóbicas π - π e C–H... π da xantona V. [i = $\frac{1}{2}$ -x, $-\frac{1}{2}$ +y, z].	87
Figura 3.3.1.3.1	Unidade assimétrica da xantona VI apresentando as interações de hidrogênio intra e intermolecular. Os elipsóides foram desenhados a 50% de probabilidade.	89
Figura 3.3.1.3.2	Perspectiva do empacotamento cristalino da xantona VI ao longo do eixo <i>c</i> representando os canais que são preenchidos por moléculas de água.	90
Figura 3.3.1.3.3	Representação dos átomos como esferas de van der Waals da xantona VI onde as moléculas de água foram omitidas para melhor visualização dos canais (amarelo) formados ao longo da direção [001].	91
Figura 3.3.1.3.4	Cadeia formada por moléculas de água ao longo da direção <i>c</i> . (a) vista $\perp$ ao eixo <i>c</i> . (b) vista $\parallel$ ao eixo <i>c</i> .	92

Figura 3.3.1.3.5	Ligações de hidrogênio bifurcadas unindo as moléculas da xantona VI ao longo da direção [100]. $i = -\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z$; $ii = \frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z$.	94
Figura 3.3.1.3.6	Interações intermoleculares fracas mostrando os contatos $C-H\cdots O$ que ocorrem na xantona VI. Códigos de simetria: $i = -\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, 1+z$; $ii = -x, 1-y, -\frac{1}{2}+z$.	95
Figura 3.3.1.3.7	Interações $\pi-\pi$ na xantona VI. Códigos de simetria: $i = x, y, 1+z$; $ii = x, y, 1-z$.	96
Figura 3.3.2.1.1	Estrutura da xantona VII apresentando os átomos de carbono, oxigênio e os anéis nomeados com os elipsóides representados a 50% de probabilidade. A ligação de hidrogênio intramolecular está ilustrada por linhas tracejadas.	99
Figura 3.3.2.1.2	(a) Desenho das ligações de hidrogênio fortes que ocorrem ao longo da direção [104]. (b) Empacotamento cristalino sobre o plano bc . Códigos de simetria: ($i = -1+x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}-z$; $ii = 1+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}-z$).	100
Figura 3.3.2.1.3	Empacotamento cristalino representando a formação de camadas que se estendem paralelo ao plano $(\bar{1}02)$.	101
Figura 3.3.2.2.1	Estrutura cristalina da xantona VIII com os anéis e átomos de carbono e oxigênio nomeados. Os elipsóides estão a 50% de probabilidade.	103
Figura 3.3.2.2.2	Sobreposição mostrando as similaridades entre as moléculas da xantona VII (verde) e VIII (azul).	104
Figura 3.3.2.2.3	Ligações de hidrogênio não clássicas que estabilizam o empacotamento da xantona VIII. [Códigos: $i = -x, y, \frac{1}{2}-x$; $x = x, y+1, z$].	105
Figura 3.3.2.2.4	Interações $\pi-\pi$ que se estendem ao longo de b .	106
Figura 3.3.2.2.5	Arranjo cristalino das moléculas da xantona VIII dentro da cela unitária.	107
Figura 3.4.1.1	Estrutura cristalina da xantona IX hidratada mostrando os anéis xantônicos e os átomos não hidrogenóides rotulados com os elipsóides a 50% de probabilidade. A ligação de hidrogênio $O1-H1\cdots O9$ está representada por uma linha pontilhada.	109
Figura 3.4.1.2	Desenho representando a distorção da xantona IX enfatizada pelo cruzamento dos planos que passam pelo anel A (verde) em anel B (azul). As setas, em preto, indicam adireção que as hidroxila estão sendo atraídas.	110
Figura 3.4.1.3	Representação das ligações de hidrogênio de IX que ocorrem em torno da molécula de água. Códigos de simetria: $\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z$; $\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, -\frac{1}{2}+z$; $x, y, -1+z$.	112
Figura 3.4.1.4	Desenho das ligações de hidrogênio que unem as moléculas da xantona VI formando uma cadeia unidimensional. Códigos de simetria: $i = \frac{1}{2}+x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}+z$; $ii = \frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, -\frac{1}{2}+z$.	113
Figura 3.4.1.5	Arranjo bidimensional da xantona IX que se estende paralela ao plano (011).	113
Figura 3.4.1.6	Representação das interações $\pi-\pi$ da xantona IX.	114
Figura 3.4.2.1	Representação do tipo ORTEP-3 da xantona X com todos os anéis e átomos não hidrogenóides rotulados e os elipsóides a 50% de probabilidade.	115
Figura 3.4.2.2	Desenho das ligações de hidrogênio que estabilizam o empacotamento ao longo do eixo a . Códigos de simetria: $iii = -x+\frac{1}{2}, -y, z+\frac{1}{2}$; $vi = -x+1, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; $v = -x+\frac{3}{2}, -y, z+\frac{1}{2}$.	118

Figura 3.4.2.3	Representação uma cadeia unida por ligações de hidrogênio ao longo do eixo b vista sobre o plano <i>bc</i> .	119
Figura 3.4.2.4	Representação da distância entre os centróides da xantona X que se estendem ao longo da direção [100].	120
Figura 3.4.3.1	MEV ilustrando a diferença na morfologia entre as formas A e B.	121
Figura 3.4.3.1.1	Representação da unidade assimétrica da xantona XI com os átomos e anéis nomeados. A ligação de hidrogênio intramolecular está representada pela linha tracejada.	123
Figura 3.4.3.1.2	Conformação da molécula vista através de um eixo formado por O9-C9-O10 (amarelo).	124
Figura 3.4.3.1.3	Ligações de hidrogênio formando uma cadeia infinita ao longo da direção [100]. Código de simetria: -1+x, y, z; 1+x, y, z.	125
Figura 3.4.3.1.4	Interações π - π da xantona XI que une duas moléculas centrossimétricas.	126
Figura 3.4.3.2.1	Unidade assimétrica do polimorfo B da xantona XI composta por uma molécula plana (inferior) e outra distorcida (superior).	127
Figura 3.4.3.2.2	Sobreposição da molécula plana (cinza) e outra distorcida (preto) do polimorfo B.	128
Figura 3.4.3.2.3	Interações intermoleculares que mantém os tetrâmeros formados por duas moléculas planas (cinza escuro) e duas distorcidas (cinza claro). Códigos de simetria: i= x, -1+y, 1+z; ii= -x, 1-y, -z; iii= -x, -y, 1-z.	130
Figura 3.4.3.2.4	Interações π - π que unem duas moléculas planas com metilas localizadas em regiões opostas a interação.	131
Figura 3.4.3.2.5	Representação dos efeitos estéricos responsáveis pela distorção.	133
Figura 3.5.1	(a) Representação, em %, das ocorrências de estruturas não-centrossimétricas e centrossimétricas. (b) Distribuição percentual dos grupos espaciais determinados neste trabalho.	134
Figura 3.5.1.1	Gráfico de distribuição do desvio quadrático médio do plano que passa pelos quatorze átomos que compõem os anéis A, B e C das xantonas I-XI.	136
Figura 3.5.1.2	Distribuição do valor quadrático médio do plano que passa pelo anel C versus o que passa pelos anéis ABC. Os valores para a xantona XI-d foram omitidos.	138
Figura 3.5.2.1	Distribuição de q_2 contra q_1 das xantonas em estudo comparado com valores encontrados para as β -dicetonas (região delimitada em vermelho).	140
Figura 3.5.3.1	Superfície de Hirshfeld das xantonas I-XI apresentando os contatos intermoleculares.	142
Figura 3.5.3.2	Projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões de I-XI.	144
Figura 3.5.3.3	Ilustração mostrando cada contato da xantona IV separadamente (a-f)	145
Figura 3.5.3.4	<i>Fingerprint</i> mostrando as principais diferenças entre os contatos $H\cdots H$ dos polimorfos A e B.	147
Figura 3.5.3.5	Gráfico da distância entre os planos dos anéis que interagem pelos sistemas π .	148
Figura 3.5.3.6	Superfície de Hirshfeld de forma indexada da xantona I mostrando as regiões onde ocorrem os contatos π - π .	151
Figura 3.5.3.7	Representação das superfícies de Hirshfeld de forma indexada para as xantonas II, IV, VII e X, respectivamente. Na parte superior os anéis são vistos alinhados como BCA e na parte inferior a sequência dos mesmos são ACB.	152

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.4	Comprimentos de ligações selecionadas (Å) para fragmentos de compostos similares aos derivados enol β -dicetonas.	42
Tabela 3.1.1	Dados do cristal, da estrutura e refinamento final da 1-hidroxixantona (I).	60
Tabela 3.1.2	Análise do Mogul para os comprimentos de ligação (Å) para a xantona I.	62
Tabela 3.2.1	Principais dados cristalográficos referentes às xantonas II e III.	66
Tabela 3.2.2	Comprimentos de ligação (Å) dos átomos envolvidos na ressonância comparados com valores médios encontrados pelo Mogul.	69
Tabela 3.2.3	Ligações de hidrogênio das xantonas II e III.	70
Tabela 3.3.1	Principais parâmetros cristalográficos para as xantonas IV, V e VI.	75
Tabela 3.3.1.1.1	Comprimentos de ligação da xantona IV envolvidos na ressonância comparados com os resultados da análise do Mogul.	77
Tabela 3.3.1.1.2	Representação das principais ligações de hidrogênio da xantona IV.	79
Tabela 3.3.1.2.1	Ligações de hidrogênio da xantona V.	84
Tabela 3.3.1.3.1	Ligações de hidrogênio da xantona VI.	93
Tabela 3.3.2	Principais dados cristalográficos determinados para as xantonas VII e VIII.	98
Tabela 3.3.2.1.1	Ligações de hidrogênio que ocorrem na xantona VII.	100
Tabela 3.3.2.2.1	Ligações de hidrogênio fracas da xantona VIII.	105
Tabela 3.4.1.1	Principais dados cristalográficos obtidos para a xantona IX.	108
Tabela 3.4.1.2	Ligações de hidrogênio da xantona IX.	112
Tabela 3.4.2.1	Principais parâmetros cristalográficos obtidos para a xantona X.	116
Tabela 3.4.2.2	Ligações de hidrogênio da xantona X.	118
Tabela 3.4.3.1	Principais dados cristalográficos obtidos para os polimorfos A e B.	122
Tabela 3.4.3.1.1	Ligações de hidrogênio do polimorfo A.	125
Tabela 3.4.3.2.1	Ligações de hidrogênio do polimorfo B da xantona XI.	130

SUMÁRIO

1	Introdução	17
1.1	Xantonas	17
1.2	A família Guttiferae	22
1.2.1	Gênero <i>Haploclathra</i>	23
1.2.2	Gênero <i>Vismia</i>	24
1.2.3	Gênero <i>Kielmeyera</i>	25
1.3	Importância biológica das xantonas	26
1.3.1	Atividade antioxidante	27
1.3.2.	Potencial antiinflamatório	28
1.3.3	Xantonas contra células cancerígenas	29
1.3.4	Atividade antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i>	31
1.3.4	Atividade antimalárica	33
1.4	Aspectos estruturais da xantonas	38
2	Metodologia	47
2.1	Cristalização	47
2.2	Técnicas de cristalização	48
2.2.1	Evaporação lenta do solvente	49
2.2.2	Difusão lenta do solvente por fase gasosa.....	49
2.2.3	Difusão em fase líquida (Sistema bifásico).....	50
2.3	Preparo da amostra	51
2.4	Coleta dos dados de difração de raios X	52
2.5	Cálculos teóricos	55
3	Resultados e Discussões	56
3.1	Xantona mono-oxigenada: 1-hidroxixantona (I).....	57
3.2	Xantonas di-oxigenadas: 1-hidro-7-metoxixantona (II) e 1,7-dihidroxixantona (III).....	65

3.3	Xantonas tri-oxigenadas	73
3.3.1	Xantonas tri-oxigenadas orto-substituídas.....	74
3.3.1.1	Estudo da 1,5-dihidroxi-3-metoxixantona (IV)	75
3.3.1.2	Estudo da 5-hidroxi-1,3-dimetoxixantona (V).....	81
3.3.1.1	Estudo da 1,5-dihidroxi-8-metoxixantona (VI)	88
3.3.2	Xantonas 2,3,4-substituídas	97
3.3.2.1	Estudo da 4-hidroxi-2,3-dimetoxixantona (VII).....	98
3.3.2.2	Estudo da 2,3,4-trimetoxixantona (VIII)	102
3.4	Xantonas tetra-oxigenadas	107
3.4.1	Estudo da 1,3,7-trihidroxi-8-metoxixantona (IX)	108
3.4.2	Estudo da 1,7-dihidroxi-3,8-metoxixantona (X)	115
3.4.3	Estudo da 1,3-dihidroxi-7,8-metoxixantona (XI)	120
3.4.3.1	Polimorfo A da xantona XI	122
3.4.3.1	Polimorfo B da xantona XI	127
3.5	Comparações entre as xantonas em estudo I–XI	134
3.5.1	Sobre a planaridade	135
3.5.2	Sobre a ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR)	138
3.5.3	Sobre os contatos intermoleculares.....	141
4	Considerações Finais e Perspectivas	153
	Referências	155
	Apêndices	167

1 Introdução

1.1 Xantona

A palavra xantona é derivada do grego e significa amarelo, cor apresentada pela grande maioria desses constituintes químicos (ROBERTS, 1961). A xantona, ou quimicamente 9H-xanten-9-ona, é estruturalmente formada por dois anéis benzênicos (A e B) e uma γ -pirona central (C), conferindo um arranjo simétrico a esse tipo de composto (Figura 1.1.1). A classe das xantonas abrange uma importante série de heterociclos oxigenados bastante estudados quimicamente (SULTANBAWA, 1980). Em vários trabalhos científicos, principalmente cristalográficos, observa-se que a numeração do núcleo xantona nem sempre é tratada de maneira uniforme. Com isso, a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) publicou uma recomendação, em 2004, para estabelecer uma numeração padrão que esta seguida na Figura 1.1.1 (IUPAC, 2004), onde os anéis são rotulados em A e B para os benzênicos e C para a γ -pirona. Neste desenho esquemático, as posições numeradas de 1-4 e de 5-8 são as dos carbonos que podem ser substituídas, resultando em uma variedade de derivados xantônicos que podem ser obtidos por meios naturais (ROBERTS, 1961; VIEIRA; KIJJOA, 2005) ou por rotas sintéticas (SOUSA; PINTO, 2005), já as demais posições não estão susceptíveis a introdução de nenhum grupamento químico, pois já são completamente substituídas.

Figura 1.1.1 – Esquema representando a estrutura do núcleo xantônico numerado.

O presente trabalho está focado, principalmente, no estudo de xantonas naturais. Porém, é válido mencionar a existência de xantonas sintéticas que podem apresentar em seu esqueleto uma diversidade de grupos substituintes simples tais como o hidroxil, metoxil, metil, carboxil. Além de substituintes mais complexos, por exemplo, o epóxido, azol, aminoálcool, sulfamoil, ácido metiltiocarboxílico, dihidropiridina (SOUSA; PINTO, 2005).

No entanto, a grande maioria das xantonas conhecidas é de proveniência natural ocorrendo como metabólicos secundários bastante comuns em várias famílias de fungos, líquens e, principalmente, plantas. Em geral, as plantas produzem esses compostos como finalidade de defesa contra o ambiente externo e de predadores (RAI; CARPINELLA, 2006). A biossíntese desses compostos não ocorre de maneira simples e única. Existem vários caminhos pelos quais os produtos naturais podem ser produzidos gerando uma variedade de derivados com os mais diversos grupos funcionais. Assim, inúmeros mecanismos de biossíntese de xantonas já foram propostos (SULTANBAWA, 1980). Um deles considera que uma unidade de 7 carbonos é composta por um anel aromático (anel A) e a carbonila, os quais são provenientes da via do ácido chiquímico. Ao passo que a outra parte, de seis carbonos, formadora do anel B, seria oriunda da via metabólica do aceto-malonato. Por conseqüência, com a união destas duas partes no meio biológico, são formados derivados benzofenônicos que, posteriormente, dão origem às xantonas (SULTANBAWA, 1980).

Os compostos xantônicos de origem natural são classificados e subdivididos de acordo com a natureza de seus substituintes. Recente classificação divide as xantonas em seis grandes grupos: xantonas simples, xantonas glicosiladas, xantonas preniladas, xantonolignóides, bis-xantonas e xantonas miscelâneas (VIEIRA; KIJJOA, 2005). Para ilustrar alguns integrantes destes grupos, na Figura 1.1.2 estão representados seis xantonas conhecidas e bastante estudadas biologicamente. As xantonas e seus respectivos grupos são: fusarindina (simples), mangiferina (glicosilada), mangostina (prenilada), kielcorina (xantonolignóide), Globulixantona E (bis-xantona) e xantofulvina (miscelânea).

Figura 1.1.2 – Alguns representantes de cada classe das xantonas.

A primeira xantona ilustrada, fusarindina, é uma representante das xantonas simples e como o próprio nome diz, as xantonas pertencentes a essa classe são as mais simples estruturalmente, apresentando funcionalidades com baixo peso molecular como hidroxila, metoxila, metila, dentre outras. A fusarindina tem sido isolada tanto de plantas quanto de fungos (PASTRE et al., 2007). Na grande maioria das vezes as xantonas metiladas são mais frequentes em fungos e líquens, ao passo que hidroxiladas e metoxiladas estão presentes com mais frequência em plantas.

Outro composto também apresentado na Figura 1.1.2 é bastante conhecido por suas propriedades biológicas: mangiferina. Esta é uma xantona glicosilada presente em abundância na casca do tronco de *Mangifera indica*, conhecida popularmente como mangueira (DA CRUZ et al., 2008). Este composto mesmo apresentando hidroxilas substituídas nas posições 1, 3, 6, 7 está incluído dentro da classe das xantonas glicosiladas, pois o que define sua classificação neste caso é a presença do açúcar β -D-glicopiranosil ligado na posição 2. A existência de um açúcar nesta classe promove um aumento da hidrofilicidade, podendo contribuir para o aumento de sua absorção no meio biológico.

Uma classe bastante estudada também, é a das xantonas prenildas que são caracterizadas por apresentar em sua estrutura um substituinte lipofílico com cinco átomos de carbonos, a prenila. Um composto alvo de várias investigações nos últimos anos e que representa bem essa classe de xantonas é a mangostina, um composto isolado do fruto do mangostão, cujo nome científico é *Garcinia mangostana*. Essa é uma espécie de planta nativa do sudeste asiática e que chama atenção por apresentar inúmeros derivados prenildados com atividade biológica (BALUNAS et al., 2008).

Os xantonolignóides são uma classe de compostos que apresenta um lignóide (grupo fenilpropânico) ligado ao núcleo xantônico. Em muitas rotas biossintéticas esse grupo fenilpropânico se liga ao anel xantônico intermediado pelo álcool coniferil. Um dos compostos mais conhecidos desta rota biossintética é chamado de kielcorina que tem sido isolado da planta *Kielmeyera variabilis* (PINHEIRO et al., 2003). Este composto tem apresentado moderado poder citotóxico contra células cancerígenas humanas (WILAIRAT et al., 2005).

Outra classe, bis-xantonas, é originada quando dois núcleos xantona se unem formando dímeros. Estruturalmente, esses compostos são os mais complexos dentre os constituintes xantônicos naturais, e têm sido frequentemente isolados a partir de fungos e líquens, e menos comuns em espécies de plantas. A Globulixantona E é um dos poucos exemplares proveniente de uma planta. Esta bis-xantona foi isolada da raiz de *Symphonia globulifera*, uma árvore encontrada em florestas africanas e América Latina. No Brasil, esta planta é encontrada na floresta amazônica, onde é popularmente conhecida com Ananim, cujo extrato é utilizado como tônico. Estudos *in vitro* apresentaram que Globulixantona E é ativa contra bactérias Gram-positivas - *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Vibrio anguillarum* - mas inativa contra bactéria Gram-negativa, *Escherichia coli* (NKENGFAK et al., 2002).

Por fim, a classe das xantonas miscelâneas inclui xantonas que apresentam substituintes diferentes dos que foram relatados anteriormente. Considerando as seis classes relatadas de xantonas naturais, apenas as miscelâneas ainda não foram obtidas a partir de espécies de plantas. Até o momento, estes compostos foram encontrados apenas em espécies de fungos, sendo que um dos poucos integrantes dessa classe é a xantofulvina que foi isolada de *Penicillium* sp. e apresenta atividade antibiótica (KUMAGAI et al., 2003).

O foco principal deste trabalho são as xantonas provenientes de espécies de plantas, nas quais prevalecem as xantonas simples, mais especificamente as oxigenadas. Estas apresentam pelo menos um átomo de oxigênio, que pertence a um grupo hidroxila, metoxila ou ambos, ligado diretamente no anel. As xantonas oxigenadas são subdivididas de acordo com a quantidade de átomos de oxigênio substituídos no anel nas posições de 1-4 e de 5-8. No caso em que houver apenas um oxigênio ligado em qualquer uma das posições da molécula, ela é classificada como mono-oxigenada, se existir dois átomos de oxigênio, classifica-se como di-oxigenada, e assim por diante. Apesar de existir oito posições possíveis para ocorrer as substituições, não existem xantonas hepta e nem octa-oxigenadas. Assim, até o momento foram encontradas xantonas com no máximo seis átomos de oxigênio ligados diretamente aos anéis A e B. Ressalta-se que o grau de oxidação e a posição onde se localizam os substituintes estão relacionados com a rota biossintética, conferindo a grande diversidade destes compostos (PERES; NAGEM, 1997).

As xantonas oxigenadas têm sido isoladas de várias famílias de plantas, principalmente, as localizadas em território brasileiro. As principais fontes desses produtos naturais são plantas de pequeno a médio porte que pertencem à família *Guttiferae* (40 gêneros, 84 espécie), *Gentianaceae* (14 gêneros, 72 espécies), *Moraceae* (4 gêneros, 8 espécies) e *Polygalaceae* (3 gêneros, 7 espécies). Outras famílias de plantas de grande porte que produzem derivados xantônicos também são: *Betulaceae*, *Caryophyllaceae*, *Gesneriaceae*, *Iridaceae*, *Loganiaceae*, *Lytraceae* e *Polypodiaceae* (PERES et al., 2000). Das famílias de plantas que fazem parte da biodiversidade brasileira mencionadas acima, se destaca a *Guttiferae* por ser a mais difundida e a maior fonte de derivados xantônicos.

1.2 A Família Guttiferae

Tendo em vista a grande biodiversidade da flora brasileira, várias famílias de plantas têm sido alvos de pesquisas científicas devido ao grande interesse farmacológico na busca por novos constituintes bioativos. Uma família de planta bastante estudada é *Guttiferae* Juss., também é conhecida na nomenclatura alternativa como *Clusiaceae* Lindl. Esta família abrange árvores, arbustos, ervas e lianas, e está dividida em três grandes subfamílias: *Kielmeyeroideae*, *Hypericoideae* e *Clusioideae* (GUSTAFSSON et al., 2002). Sua distribuição geográfica varia entre a zona temperada até a tropical, sendo que no Brasil, está distribuída por todo o território concentrando-se principalmente nas regiões amazônicas, cerrado e mata atlântica (WATERMAN, 1986).

Esta família caracteriza-se por apresentar uma ampla diversidade de metabólitos secundários (xantonas, antraquinonas, flavonóides, benzofenonas, terpenos) muitos dos quais têm chamado muita atenção pelo fato de exibirem interessantes propriedades biológicas e químicas, daí sua utilização em vários campos como farmácia, agricultura, indústria têxtil e de corantes, além de agirem como catalisadores em foto-reações (PERES; NAGEM, 1997).

Dentre os diversos constituintes biologicamente ativos isolados de *Guttiferae* se destacam a classe das xantonas, especificamente, as oxigenadas e as preniladas. As xantonas oxigenadas vêm merecendo atenção especial, por parte de pesquisadores de diversas áreas científicas, devido ao grande potencial biológico por elas apresentados (PINTO, 2005; PINTO et al., 2005). Dentro da família *Guttiferae* existem cerca de 40 gêneros de plantas e três deles - *Haploclathra*, *Vismia* e *Kielmeyera* - merecem atenção como excelentes fontes de xantonas oxigenadas. Das várias xantonas oxigenadas isoladas destes gêneros destacam-se onze delas que serão estudadas estruturalmente neste trabalho (Figura 1.2.1).

Desde então, salienta-se que as amostras destes onze derivados xantônicos foram gentilmente fornecidos pelo Prof. Dr. Marcelo Henrique dos Santos do Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal da Universidade Federal de Alfenas (Unifal-MG) e pelo Prof. Dr. Tanus Jorge Nagem da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Há vários anos ambos têm trabalhado no isolamento e caracterização de xantonas a partir de plantas medicinais. Esses onze compostos já foram previamente estudados por meio de técnicas espectroscópicas pelo grupo de pesquisa do Prof. Nagem (DOS SANTOS, 2000; PERES,

1997; WERLE, 1995), mas apenas um, III, já havia sido estudado por difração de raios X (KATO et al., 2005).

Figura 1.2.1 – Estrutura molecular das onze xantonas oxigenadas em estudo.

1.2.1 Gênero *Haploclathra*

Haploclathra Benth. é um dos numerosos gêneros da família Guttiferae (subfamília Kielmeyeroideae) que apresenta 5 espécies de plantas – *H. paniculata*, *H. leiantha*, *H. cordata*, *H. verticillata* e *H. grandiflora* – amplamente distribuídas na região amazônica do

Brasil (WATERMAN, 1986). A mais estudada das espécies citadas anteriormente é a *H. paniculata* (sinônimo *Caraipa paniculata* Mart), popularmente conhecida como Morapiranga ou Amuirapiranga, uma árvore nativa da região Amazônica.

Recentes estudos envolvendo o extrato etanol/diclorometano (1:1 v/v) das sementes de *H. paniculata* revelaram que o extrato obtido apresenta atividade antibacteriana contra *S. aureus* (SUFFREDINI et al., 2006). Essa planta, junto com *H. leiantha*, são duas espécies conhecidas por serem ricas em derivados xantônicos oxigenados. Tal característica é enfatizada por prévios estudos fitoquímicos realizados com o tronco de *H. paniculata* (NAGEM; DA SILVEIRA, 1989). Nos trabalhos realizados por Nagem e Da Silveira (1989) foram isolados cerca de 20 constituintes químicos diferentes que compreendem a 4 classes distintas: terpenos, esteróis, bifenois e xantonas. Sendo que foram isolados dois triterpenos pentacíclicos conhecidos como lupeol e lupenona; um esterol chamado sitosterol; um bifênol identificado como aucuparina; e os outros 16 compostos restantes são da classe das xantonas, evidenciando a abundância desses constituintes nesta espécie de planta. Desta parcela de xantonas isoladas, 6 compostos estão sendo estudadas no presente trabalho, que são: 1-hidroxi-7-metoxi-xantona (II); 1,5-diidroxi-3-metoxixantona (IV); 5-hidroxi-1,3-dimetoxixantona (V); 1,3,7-triidroxi-8-metoxixantona (IX); 1,7-diidroxi-3,8-dimetoxixantona (X) e 1,3-diidroxi-7,8-dimetoxixantona (XI). Portanto, mais da metade dos constituintes químicos que estão sendo estudados aqui foram isolados a partir de *H. paniculata*.

1.2.2 Gênero *Vismia*

Vismia é um dos mais conhecidos gêneros da família Guttiferae e está incluído dentro da subfamília Hypericoideae, tribo vismieae. Este gênero engloba cerca de 100 espécies de plantas com características de árvores de pequeno porte que estão distribuídas em regiões tropicais e subtropicais da América do sul e central, além de África e Ásia em menores proporções. No Brasil, vários exemplares de plantas desse gênero são utilizados na medicina popular como um forte purgante. Enfatiza-se que algumas espécies de plantas do gênero *Vismia* têm sido estudadas fitoquimicamente e apresentam uma enorme diversidade de constituintes químicos. Além de xantonas, derivados antranóides prenilados foram isolados

em grande quantidade, os quais funcionam como marcadores quimiotaxômicos (PINHEIRO et al., 1984).

Uma espécie de planta bastante estudada deste gênero é a *Vismia latifolia*, popularmente conhecida como pau-de-sangue, Lacre, Lacre-vermelho. A casca desta planta é utilizada na medicina popular como tônico e febrífugo. Outro derivado desta planta é sua resina que tem sido utilizada como tinta para pinturas artísticas em tela. Prévios estudos fitoquímicos de *V. latifolia* revelaram a predominância de derivados xantônicos (DOS SANTOS et al., 2000), sendo que neste trabalho três compostos serão estudados: 1-hidroxixantona (I); 1,7-diidroxixantona (III) e 1,5-diidroxí-8-metoxixantona (VI).

1.2.3 Gênero *Kielmeyera*

As plantas do gênero *Kielmeyera* são encontradas restritamente na América do Sul sendo que das 47 espécies de plantas conhecidas, 45 são nativas do Brasil, enfatizando a ampla biodiversidade brasileira para esse gênero. Isso se deve à extensão territorial do cerrado brasileiro, região onde essas plantas estão localizadas preferencialmente. Mais especificamente, é na região Centro-Oeste onde as espécies do gênero *Kielmeyera* ocorrem com mais frequência (BARROS, 2002; CAMPOS et al., 2006).

Em diversas regiões brasileiras a população tem utilizado com frequência as plantas desse gênero para fins medicinais, como no tratamento de esquistossomose, leishmania, malária, infecção por bactérias e fungos, entre outras (ALVES et al., 2000). O possível potencial terapêutico destas plantas pode estar relacionado com a produção de alguns metabolitos secundários ativos. Estudos fitoquímicos realizados com o gênero indicam a presença de inúmeras classes de produtos naturais, tais como terpenóides e bifenil (CORTEZ et al., 1998), coumarinas (CRUZ et al., 2001), além de xantonas que são os constituintes majoritários nas plantas desse gênero (GOTTLIEB et al., 1971).

Uma espécie de planta usada na medicina popular e, por isso, bastante estudada é a *K. coriacea* Mart., uma árvore popularmente conhecida como “pau-santo”. Recentemente, efeitos antidepressivos (GOULART et al., 2007) e antibacteriano (CORTEZ et al., 1998) foram atribuídos a derivados xantônicos do extrato etanólico desta planta. Prévios estudos fitoquímicos com essa planta reforçaram a abundância de derivados xantônicos dentro deste gênero. Em estudos realizados por Gottlieb et al. (1966) resultaram no isolamento de seis

xantonas do tipo trioxigenadas o que indica a predominância dessa classe de constituintes químicos neste gênero. Uma das xantonas, a 4-hidroxi-2,3-dimetoxixantona (**VII**), merece atenção especial por ser o constituinte químico mais abundante. Até o momento esta xantona já foi isolada das espécies *Kielmeyera ferruginea* (GOTTLIEB et al., 1966), *Kielmeyera rupestris* (DUARTE et al., 1968), *Kielmeyera speciosa* (GOTTLIEB et al., 1970) e *Kielmeyera rubriflora* (GOTTLIEB et al., 1971). Considerando a importância quimiotaxonômica da xantona VII para esse gênero de plantas, esse composto também é alvo de estudo neste trabalho. Em adição, um derivado desta xantona natural VII foi obtido através de uma reação de metilação. O produto metilado, 2,3,4-trimetoxixantona (**VIII**), foi sintetizado pelo Prof. Dr. Marcelo H. dos Santos. A obtenção de VIII a partir de VII foi realizada através de uma solução etérea de diazometano a temperatura ambiente como está representado na Figura 1.2.3.1. Ressalta-se que ainda não existem relatos sobre o isolamento do composto VIII por algum meio natural e do mesmo modo que a xantona VII, este também será estudado neste trabalho.

Figura 1.2.3.1 – Reação de obtenção da xantona VIII a partir da xantona VII.

1.3 Importância biológica das xantonas

O crescente interesse por xantonas, tanto naturais quanto sintéticas, está associado às diversas propriedades biológicas e farmacológicas que vêm sendo atribuídas a elas. As investigações farmacológicas de derivados xantônicos datam de 1968, quando o grupo liderado por Bhattacharya relatou atividades diuréticas e ações cardiotônicas do glicosídeo natural, mangiferina (FINNEGAN et al., 1968). Mais tarde, foram descritas, pela primeira vez, o potencial analéptico de derivados sintéticos de aminoalquilxantonas (DA RE et al., 1968; DA RE et al., 1970). Uma investigação posterior com a mangiferina resultou na descoberta

que esta xantona glicosilada apresenta notável efeito estimulante sobre o sistema nervoso central (SNC) (BHATTACHARYA et al. 1972). Experiências *in vitro* mostraram que esse efeito seria causado pela inibição da enzima monoamina oxidase (MAO) que é a enzima responsável pela degradação de neurotransmissores do sistema nervoso central e do tecido periférico que incluem noradrenalina, dopamina e serotonina (BHATTACHARYA et al. 1972).

Considerando que muitas xantonas apresentam as mais variadas atividades biológicas (PINTO et al., 2005), selecionou-se algumas destas para fazer uma breve revisão a respeito da relação entre o efeito biológico e a estrutura molecular das xantonas. As atividades biológicas escolhidas são antioxidante, antiinflamatória, anticancerígena, contra *S. aureus* e antimalárica. O motivo de uma abordagem sobre as atividades antioxidantes e antiinflamatórias deve-se ao grande número de xantonas que vem apresentando esse tipo de atividade. Selecionou-se o efeito contra *S. aureus* por ser a doença bacteriana mais comum. Já com relação à anticancerígena é devido à importância e necessidade de fármacos que atuam sobre esta doença. Por último, malária, porque é a doença mais freqüente em regiões tropicais e em países de baixa renda como o é caso do Brasil.

1.3.1 Atividade antioxidante

As xantonas oxigenadas, a exemplo de muitos compostos fenólicos, têm apresentado inúmeras atividades antioxidantes. As plantas produzem esses metabólitos como antioxidantes para o controle do estresse oxidativo, causado pela incidência da luz solar e oxigênio. Assim, esses metabólitos representam uma interessante fonte de novos compostos com atividade antioxidante, e muitos estudos estão sendo realizados com o objetivo de identificar novas substâncias antioxidantes com baixa toxicidade (SCARTEZZINI; SPERONI, 2000).

Geralmente, a alta atividade antioxidante de derivados fenólicos, como hidroxixantonas, é atribuída aos substituintes OH que atuam como poderosos doadores de próton. Isso se torna possível devido à deslocalização de elétrons ao longo da molécula que estabiliza os radicais fenoxi R-O $\cdot$. A planaridade dessas moléculas é outra característica importante, pois permite a conjugação de elétrons π aumentando a estabilidade desse radical. De acordo com Soobrattee et al. (2005), ligações intramoleculares entre os grupos OH e C=O, contribuem para o aumento da conjugação do anel aromático, aumentando o poder de doação

de próton devido à deslocalização dos radicais formados. Em geral, a presença de hidroxilas no núcleo xantona contribui para o aumento da atividade antioxidante, uma vez que elas podem atuar como quelante de metais, na captura de radicais livres, bem como no impedimento da oxidação lipídica. (SATO et al., 1992). Essa propriedade tem implicado na melhora de sua ação hepatoprogressiva (FERNANDES et al., 1995; MARTINEZ et al., 2001) e quimiopreventiva ao câncer (MACKEN et al., 2000; PAULETTI et al., 2003), além de antiinflamatória (MADAN et al., 2002; JIANG et al., 2004).

1.3.2 Potencial antiinflamatório

O processo de inflamação geralmente é mediado por prostaglandinas (PGs) derivada do ácido araquidônico que, por sua vez, é produzido pela atividade da enzima ciclooxigenase (COX) que apresenta duas isoformas: COX-1 e de COX-2 (KURUMBAIL et al., 1996; MALKOWSKI et al., 2000; COUSSENS; WERB, 2002). Em muitos estudos, a inibição da síntese de PGs foi identificada como o principal processo terapêutico, em que o alvo para as ações bloqueadoras de PGs são drogas antiinflamatória não-esteroidais. Assim, prevenindo a inflamação e apresentando atividades analgésicas e piréticas (MALKOWSKI et al., 2000). Um procedimento muito importante para o desenvolvimento de novas drogas antiinflamatórias conduzidas por compostos naturais, como as xantonas, deve exercer as seguintes ações farmacológicas (YAMAKUNI et al., 2006):

- prevenção da liberação de PGs, que são os principais mediadores químicos na regulação do processo inflamatório, por inibição direta de enzimas responsável pela biossíntese PG através do ácido araquidônico, inclusive phospholipase A2 e COX, e
- supressão do controle de transcrição de genes codificadores de enzimas responsáveis pela biossíntese de PG.

Neste âmbito, observa-se um crescente interesse pela pesquisa por compostos naturais devido aos ótimos resultados que têm sido obtidos, assim se destaca a classe das xantonas como um grupo de grande potencial. Um exemplar bastante estudado é a γ -mangostina, uma xantona natural isolada de *Garcinia mangostana* planta que foi utilizada por muitos anos como medicamento tradicional no tratamento de infecção de pele, feridas e diarreia no Sudeste a Ásia. Recentemente, o poder desta substância na inibição direta na atividade de IKK (I κ B quinase) foi comprovado, prevenindo a transcrição do gene de COX-2, o que

provavelmente diminui a estimulação do processo inflamatório pela produção de PGs *in vivo* (NAKATANI et al., 2004).

Outros dois análogos da γ -mangostina, as xantonas garcinone e patulone, também previnem a transcrição do gene de COX-2 (MAHABUSARAKAM et al., 2006). Uma observação estrutural indica que a presença de uma hidroxila na posição 1 e a presença de um grupo hidrofóbico na posição 8, ambos vizinhos a carbonila, podem ser os principais responsáveis pelo controle inflamatório. Esta característica estrutural que pode estar diretamente envolvida na atividade antiinflamatória e abre a discussão da possibilidade das xantonas VI, IX, X e XI apresentarem atividades antiinflamatórias baseadas no mecanismo de ação das xantonas γ -mangostina, garcinone e patulone (MAHABUSARAKAM et al., 2006).

1.3.3 Xantonas contra células cancerígenas

Muitas pesquisas científicas têm sido desenvolvidas sobre o poder biológico de xantonas, mas poucas estão relacionadas com a capacidade de inibir o crescimento de células cancerígenas. Trabalhos recentes vêm enfatizando a importância da natureza do substituinte e a posição onde ocorre a substituição sobre a atividade antitumoral. Além de aspectos como o efeito da densidade eletrônica, a geometria molecular e a presença de um quarto anel, como um cromeno, também devem ser levado em consideração (OLIVEIRA et al., 2007).

Um estudo *in vitro* sobre o potencial anticancerígeno foi realizado por Pedro et al. (2002), onde os pesquisadores avaliaram o potencial de vinte e sete xantonas oxigenadas contra a inibição do crescimento de três linhagens de células cancerígenas humanas conhecidas como MCF-7 (células do câncer de mama), TK-10 (células cancerígenas renais) e UACC-62 (relacionada ao melanoma).

Com relação às xantonas mono-oxigenadas com substituintes na posição 2 ou 4, observou-se que houve mudanças drásticas no potencial da atividade inibitória do crescimento da célula tumoral, onde a xantona com hidroxila na posição 2 foi quase inativa, ao passo que, quando a substituição estava na posição 4, o composto passou a ter uma atividade considerável. Quando se compara a mudança de espécie química, substituindo OH por OCH₃, a xantona substituída por uma metoxila em 2 leva o aparecimento da atividade inibitória. Entretanto, o fenômeno oposto acontece quando na posição 4 insere-se uma metoxila, nesse caso o composto passa a ser praticamente inativo.

Quando se compara xantonas di-oxigenadas, nota-se que se tratando de substituição apenas por hidroxilas, os compostos apresentaram-se ativos, ao contrário dos di-metoxilados que se tornaram inativos. Com relação aos compostos mesclados com hidroxila e metoxila, resultados mostram que tiveram sua atividade diminuída consideravelmente. De maneira geral, as xantonas di-hidroxiladas, independente da posição, apresentaram-se mais ativas que as demais (mono-oxigenada e bi-oxigenada contendo metoxila), com isso os autores comprovaram a importância da presença de hidroxilas na inibição do crescimento de células tumorais (PEDRO et al., 2002). Assim, a explicação para o aumento na atividade desses compostos pode estar relacionado com a maior absorção pela célula.

Embora pouco descrito na literatura, Pedro et al. (2002) descreveram a seletividade de algumas xantonas sobre células cancerígenas. Destacaram-se a seletividade das 1,2-diidroxixantona, 2,3-diidroxixantona, 3,4-diidroxixantona e 2,3-diidroxi-4-methoxixantona sobre células do melanoma em relação às células cancerígenas renais e de câncer de mama. Nesse caso, nota-se que a presença de hidroxilas adjacentes nestes compostos pode ser uma explicação para a seletividade para o melanoma.

Além disso, um estudo teórico relacionando a densidade de carga molecular sobre a atividade anticancerígena mostrou que o efeito causado pela densidade eletrônica local do grupo C=O parece ser o responsável pela especificidade sobre as células do câncer de mama (OLIVEIRA et al., 2007). Ainda de acordo com Oliveira et al. (2007), os compostos que apresentam densidade de carga eletrônica positiva mostraram um aumento da inibição do crescimento de células cancerígenas. Isso sugere que os compostos que apresentam anéis fundidos, como o cromeno, são de extrema importância para a associação entre droga e bioreceptor. Assim, inibindo o crescimento do tumor.

1.3.4 Atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*

As investigações para o desenvolvimento de novos antibióticos vêm tomando espaços devido à tendência das bactérias tornarem-se mais resistentes aos medicamentos convencionais. Principalmente quando o tratamento não é realizado de maneira correta pelos pacientes.

Os derivados de xantonas também vêm recebendo atenção nesse cenário referente às atividades antibacterianas, principalmente, contra *Staphylococcus aureus*. Estudos recentes foram realizados com cinco xantonas prenildas 1-5 (Figura 1.3.4.1) isoladas do fruto de *Garcinia hanhanburyi* (SUKPONDMA et al., 2005). As avaliações da atividade antibacteriana destes revelaram que dois compostos conhecidos como ácido moreólico (4) e ácido morélico (5) exibiram atividade antibacteriana em uma concentração inibitória moderada. Por outro lado, os outros três compostos chamados de hanburinona (1), isomoreolina B (2) e morelina (3), apresentaram menor atividade quando comparado com os dois compostos anteriores. Uma justificativa para o potencial mais acentuado de (4) e (5) pode estar relacionado com a acidez desses compostos concedida pela carboxila ligada na posição 5. Já para os compostos (2) e (3), no lugar da carboxila há o grupo formila. Em (1), também existe a presença uma carboxila na posição 5, mas considera-se que o fator determinante para a falta de atividade desse composto seria a presença de um substituinte polar na posição 4. Assim, os compostos que se mostraram bioativos apresentam uma prenild na essa posição conferindo a esta região molecular um caráter mais apolar.

Figura 1.3.4.1 – Xantonas tetrapreniladas isoladas de *Garcinia hanhanburyi* ativas contra *S. aureus* (SUKPONDMA et al., 2005).

Outras xantonas mais simples também foram estudadas e comparadas com relação ao seu potencial antimicrobiano. Três xantonas provenientes do extrato etanólico das raízes de *Hypericum sampsonii* foram estudadas (Figura 1.3.4.2). Uma delas é a hyperixantona A que apresenta três hidroxilas e três prenilas, portanto, é uma xantona prenilada. As outras duas são classificadas como xantonas oxigenadas, a 2-hidroxixantona e a 1,7-diidroxixantona (XIAO et al., 2008). A avaliação do efeito antimicrobiano destes constituintes contra *S. aureus* resistentes a norfloxacin (um agente antibacteriano de largo espectro), mostrou que a xantona hyperixantona A possui maior atividade antibacteriana que as xantonas oxigenadas. A justificativa para a maior atividade apresentada por hyperixantona A está no fato desta apresentar grupos prenilas que conferem à molécula um caráter mais hidrofóbico, o que aumenta a solubilidade na membrana celular. Assim mais hyperixantona A é mais absorvida pelas bactérias que 2-hidroxixantona e 1,7-diidroxixantona. De acordo com Xiao et al. (2008), as xantonas hidroxiladas foram inativas contra as células de *S. aureus* resistentes. Isto, junto com o que vem sendo reportado sobre atividade antibacteriana de xantonas, indica que as xantonas cujos substituintes são mais hidrofóbicos vem apresentando maior potencial

antibacteriano. Ao passo que, quando as xantonas são simplesmente hidroxiladas apresentam atividade antibacteriana reduzida. Neste contexto, sugere-se que as xantonas que apresentam mais metilas podem ser mais ativas. Por exemplo, a xantona II seria mais ativa que III, a xantona VIII poderia ser mais ativa que VII.

Figura 1.3.4.2 – Xantonas isoladas de *Hypericum sampsonii* (XIAO et al., 2008).

1.3.5 Atividade antimalárica

A malária é uma das doenças tropicais de maior impacto sobre os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Sendo que, esta é a doença mais relevante transmitida por um inseto. A cada ano, são mais de 500 milhões de casos clínicos referentes a essa doença, e em torno de 1 a 2 milhões desses casos resultam em morte (WINSTANLEY, 2000). A eficiência dos fármacos antimaláricos é minimizada pela emergência da resistência desenvolvida pelo *Plasmodium falciparum* com o passar do tempo. Assim, várias pesquisas têm sido realizadas com o intuito de desenvolver novos constituintes ativos para o combate da mesma. Recentemente, os derivados de xantonas vêm recebendo atenção especial devido ao seu grande potencial como compostos antimaláricos.

Vários trabalhos vêm descrevendo o mecanismo de ação contra o parasita da malária (Figura 1.3.5.1). Uma das classes de inibidores em potencial são as xantonas (IGNATUSHCHENKO et al., 1997; RISCOE et al., 2005). No mecanismo, assume-se que para a obtenção dos aminoácidos essenciais, o parasita digere a hemoglobina dentro do seu vacúolo digestivo e isso resulta na liberação de grande quantidade de grupos heme que forma um produto chamado hematina o qual apresenta um íon ferro oxidado (Fe^{3+}). A hematina é

altamente reativa e, por isso, dentro do parasita ela é altamente tóxica podendo levar o parasita à morte. No entanto, dentro do parasita normalmente ocorre a agregação da hematina formando o *hemozoin*, que é um agregado cristalino insolúvel e extremamente estável, assim, este não é tóxico para o parasita (PAGOLA et al., 2000; PORTELA et al., 2003). Com isso, a idéia principal da utilização das xantonas é impedir que ocorra a formação do *hemozoin* dentro do vacúolo digestivo do parasita, deste modo proporcionando um acúmulo de hematina. Uma das maneiras para impedir a agregação da hematina é a formação de complexos solúveis, nos quais o Fe^{3+} seria quelado por um derivado de xantona (Figura 1.3.5.1).

Figura 1.3.5.1 – Representação do mecanismo de ação antimalárica de uma xantona. Adaptada da referencia Portela et al. (2003).

Em tal caso, a xantona pode interagir de três formas distintas. Primeiro, seria uma interação entre o oxigênio da carbonila da xantona com o ferro do grupo heme. Segundo, uma interação do tipo π - π que ocorre entre os anéis xantônicos e porfirínicos. E por último, outra interação intermolecular que poderia ocorrer entre os substituintes do anel xantônico com as carboxilas do grupo heme (IGNATUSHCHENKO et al., 2000).

Vários trabalhos *in vitro* para avaliar o potencial antimalárico através da inibição da formação do *hemozoin*, e *in vivo* contra *Plasmodium falciparum* foram realizados com xantonas oxigenadas, mais especificamente com as hidroxixantonas. Estes estudos mostraram que a introdução sucessiva de hidroxilas sobre o anel aromático contribuiu para o aumento do potencial antimalárico das xantonas (IGNATUSHCHENKO et al., 1997). Uma justificativa para esse aumento pode ser devido à adição de grupos hidroxilas, isso aumenta os contatos intermoleculares com as carboxilas do anel porfirínico. De fato, observou-se que as xantonas que apresentam substituição nas posições 4 e 5 são mais ativas quando comparadas com as que apresentam o anel substituído em 3 e 6 (IGNATUSHCHENKO et al., 1997). Além das ligações de hidrogênio com o grupo heme, a polarização positiva dentro do anel xantona contribui para o aumento da conjugação dentro do sistema xantônico, isso é de extrema importância para estabilizar o complexo heme-xantona. Para isso, é necessário que ocorra estabilização do híbrido de ressonância que é formado através da molécula. Abaixo está representado um esquema da estrutura de ressonância formada pela xantona (Figura 1.3.5.2).

Figura 1.3.5.2 – Estrutura de ressonância da xantona e efeito indutivo dos substituintes.

Através disso pode-se extrapolar para justificar o resultado obtido por Ignatushchenko et al., (1997) que a xantona com a hidroxila na posição 4 é mais ativa do que a xantona com hidroxila na posição 3. Observa-se que uma xantona substituída de uma hidroxila na posição 4 apresenta o efeito indutivo mais forte comparado com outra que está substituída na posição 3 (Figura 1.3.5.2). Isso é devido à proximidade do grupamento OH ligado no carbono 4 em relação ao heteroátomo doador de par de elétrons que participa da delocalização eletrônica. Então, um composto substituído na posição 4 apresenta maior tendência de que o núcleo xantônico permaneça com elétrons π ressonantes favorecendo as interações π - π do que outro cuja substituição ocorre na posição 3. Considerando o efeito indutivo, espera-se que uma xantona substituída por um grupo OH na posição 2 seria menos potente que as xantonas comparadas antes. Uma previsão sobre a atividade antimalárica de uma xantona hidroxilada na posição 1 teria uma justificativa diferente da abordada anteriormente. Deve-se levar em consideração a ligação de hidrogênio intramolecular entre hidroxila com a carbonila. Esta interação poderia estabilizar o sistema de ressonância que ocorre na estrutura e, por consequência, proporcionar um efeito antimalárico.

A respeito de compostos naturais isolados do extrato de *Chrysochlamys tenuis*, uma planta originária do Panamá, estudos *in vivo* para avaliar a atividade antimalárica revelaram que o extrato metanólico apresenta maior atividade quando comparado com o extrato hexânico (MOLINAR-TORIBIO et al., 2006). Do extrato metanólico desta espécie de planta foram isoladas cinco xantonas, as quais foram consideradas as responsáveis pela atividade biológica. Assim, foi avaliado, isoladamente, o potencial antimalárico de cada espécie natural contra o *Plasmodium falciparum* (MOLINAR-TORIBIO et al., 2006). Os compostos presentes no extrato metanólico de *C. tenuis* foram quimicamente identificados como: 1,5-diidroxi-3-metoxi-4-isoprenilxantona (1), ananixantona (2), 1,3,7-triidroxi-2,4-diisoprenilaxantona (3), 8-desoxigartanina (4) e toxiloxantona A (5) (Figura 1.3.5.3). Todos esses compostos são substituídos por grupos prenilas e hidroxilas. Em adição, os compostos ananixantona e toxiloxantona A apresentam um quarto anel do tipo cromeno.

Figura 1.3.5.3 – Xantonas ativas isoladas de *Chrysochlamys tenuis* (MOLINAR-TORIBIO et al., 2006).

Algumas variantes extras devem ser levadas em conta quando a avaliação das atividades biológicas é realizada *in vivo*. Diferentemente dos testes realizados *in vitro*, nos testes *in vivo* deve-se considerar a absorção do constituinte ativo pelas células do alvo biológico. Com isso, a exemplo dos compostos da Figura 1.3.5.3, um aspecto que pode ser importante é a presença de alguns substituintes apolares além do próprio núcleo xantona. Assim, nota-se que os compostos isolados de *Chrysochlamys tenuis*, em termos estruturais, apresentam substituições tanto hidrofílicas quanto lipofílicas. Nesse caso, a parte lipofílica é de grande importância em relação à absorção desses compostos através da membrana celular e a parte hidrofílica colabora para a estabilização do complexo heme-xantona. Os resultados revelaram que os compostos 1-5 apresentaram grande potencial inibitório contra *Plasmodium falciparum*, sendo que 3 e 5 apresentaram um poder antimalárico um pouco maior comparado aos outros (MOLINAR-TORIBIO et al., 2006). Como as estruturas são muito parecidas em termos de polaridade, fica complicado fazer uma correlação dos fatores que potencializam um composto em relação ao outro.

1.4 Aspectos estruturais das xantonas

O conhecimento estrutural de derivados xantônicos é de grande importância para a realização de estudos que relacionam estrutura com sua atividade biológica (PINTO et al., 2005). Há vários anos, a elucidação estrutural de xantonas e muitos outros compostos orgânicos têm sido realizados por meio de técnicas espectroscópicas e espectrométricas, incluindo infravermelho, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (GROVER et al., 1955; PERES et al., 2000; SILVA; PINTO, 2005). De um âmbito geral, essas técnicas nos possibilitam obter informações restritas à natureza bidimensional dos compostos estudados. Com isso, para uma análise mais detalhada a respeito da natureza tridimensional da matéria existe uma técnica extremamente poderosa para caracterização de constituintes químicos no estado sólido que é a difração de raios X (DRX) por monocristal (GALES; DAMAS, 2005). Esta técnica tem sido extensamente utilizada por fornecer inambiguamente a estrutura molecular dos compostos estudados, possibilitando obter informações importantíssimas sobre a natureza tridimensional, tais como comprimento e ângulos de ligação, ângulos de torção e conformações moleculares. Ao mesmo tempo, possibilita obter informações sobre as interações intermoleculares. Assim, pode-se estudar as ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas, até mesmo forças de van der Waals e interações π - π .

Nos últimos 35 anos o Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos (GC-IFSC) dedica-se à pesquisa de determinação estrutural utilizando a técnica de DRX constituintes tanto de origem natural quanto sintética. Na última década o GC-IFSC tem estreitado sua relação de colaboração com grupos de pesquisa da Universidade Federal de Alfenas que se dedicam a estudos de obtenção e caracterização de constituintes químicos naturais com potencial biológicos. Como fruto desta cooperação, diversos produtos naturais foram estudados por difração de raios X, tais como terpenoides (CORRÊA et al., 2009), benzofenonas preniladas (MARTINS et al., 2007), flavonóides (LEMONS et al., 2006), coumarinas (DORIGUETTO et al., 2006) e xantonas (DORIGUETTO et al., 2001).

Em geral, as xantonas têm sido pouco estudadas por DRX. Isso pode ser evidenciado pelo pequeno número de estruturas de xantonas que foram determinadas por DRX. As estruturas que já foram determinadas estão depositadas na base de dados do CSD (Cambridge Structural Database), a maior base de dados de estruturas cristalinas de compostos orgânicos e

organometálicos determinados experimentalmente. A base de dados CSD possui estruturas publicadas em mais de 800, revistas internacionais e é atualizada a cada três meses e na atualização de maio de 2009 já estavam depositadas quase 500.000 estruturas. Dessas estruturas, apenas 95 estruturas são compostos derivados de xantonas, incluindo compostos naturais e sintéticos. Das 95 estruturas cristalinas publicadas, 89 envolvem constituintes que são quimicamente diferentes, sendo que quatro compostos tiveram suas estruturas publicadas como redeterminações. Com relação às xantonas oxigenadas simples (hidroxiladas e metoxiladas), foco deste trabalho, encontra-se um número reduzido de apenas oito estruturas determinadas por DRX. Reforçando a importância da realização de estudos aprofundados dessa classe de compostos para o melhor entendimento estrutural.

O primeiro estudo cristalográfico da xantona sem substituições foi realizado em 1982 (BISWAS; SEN, 1982). Porém, os dados obtidos não apresentaram boa qualidade. Assim, oito anos mais tarde os dados cristalográficos foram melhorados levando a uma maior precisão dos parâmetros geométricos (ONUMA et al., 1990). Na Figura 1.4.1 está representada a estrutura da xantona obtida por Onuma et al. (1990), e de acordo com a análise estrutural deste composto observa-se que o anel pirenóide (anel central) apresenta um caráter parcialmente aromático. Isso pode ser comprovado quando se analisa alguns parâmetros intramoleculares como o ângulo de ligação C4a–O10–C10a que assume o valor de 119,4(6)°, isso indica um caráter sp^2 do oxigênio O10. Além disso, os comprimentos de ligação C4a–O10 e C10a–O10 também são ótimos indicadores delocalização eletrônica com valores de 1,35(1) Å e 1,37(1) Å, que são um pouco menores do que o valor esperado para éteres diaril ($C_{ar}-O-C_{ar}$): 1,39(1) Å. Os valores dos comprimentos de ligações C8a–C9 e C9–C9a também são menores comparados com as ligações correspondentes aos fragmentos cetônicos. Com isso, nota-se que os elétrons do orbital p_z dos átomos O10 e C9 estão envolvidos na conjugação do anel central, e isso contribui para que todo o esqueleto xantônico esteja na conformação planar (CASTANHEIRO et al., 2007).

Figura 1.4.1 – Estrutura cristalográfica da xantona obtida por Onuma et al. (1990).

A introdução de substituintes no núcleo xantona pode causar ligeiras alterações na conformação de seu esqueleto. Frequentemente, o sistema de três anéis pode estar ligeiramente torcido tomando como referência uma linha central longitudinal que passa pelos átomos O10, C9 e O9 cortando o anel central (Figura 1.4.2). No núcleo xantona essa é a única região da molécula que está susceptível à distorção, pois os demais anéis são rígidos. A distorção na molécula pode ser devido a fatores estéricos, interações intra e intermoleculares (GALES; DAMAS, 2005). Neste trabalho, aspectos conformacionais, como a planaridade do anel, serão estudados tomando como referência alguns parâmetros como ângulo de torção e valor quadrático médio.

Figura 1.4.2 – Ilustração da região da molécula onde está susceptível à distorção.

Além da planaridade, outra análise intramolecular que será desenvolvida durante o estudo estrutural envolve as xantonas que apresentam uma hidroxila ligada na posição 1 (Figura 1.4.3a). Neste tipo de arranjo molecular, o átomo de hidrogênio hidroxílico interage com a carbonila através de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Esta ligação de hidrogênio é estabilizada pelo efeito de ressonância envolvendo os átomos O1–C1–C9a–C9–O9. Tal comportamento recebe o nome de ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR) cujo nome deriva do inglês “*Resonance Assisted Hydrogen Bond*” (RAHB) (GILLI et al., 1989; GIACOVAZZO 2006). Este efeito tem sido bastante estudado desde o final da década de 80, principalmente em sistemas em equilíbrio ceto-enólico como as enol β -dicetonas (Figura 1.4.3b) (GILLI et al., 1989). Ressalta-se que até o momento nenhum estudo envolvendo o efeito LHAR em xantonas foi realizado, tornando atrativo explorar a existência deste comportamento nas xantonas 1-hidroxi substituídas.

Figura 1.4.3 – Desenho esquemático mostrando a região envolvida no efeito LHAR. (a) xantona substituída na posição 1. (b) Fórmula geral de derivados enol β -dicetonas.

Para a identificação da existência de ressonância dentro do sistema molecular, pode-se utilizar as distâncias interatômicas destacadas na Figura 1.4.3, sendo que em uma xantona d_1 , d_2 , d_3 e d_4 correspondem às distâncias O1–C1, C1=C9a, C9a–C9 e C9=O9, respectivamente. Para avaliação da existência de ressonância, GILLI et al. (1989) utilizaram a comparação com os dados apresentados na Tabela 1.4 (GIACOVAZZO 2006). Os valores padrões referem-se às distâncias tabeladas para ligações simples e duplas puras. As distâncias não-perturbadas estão relacionadas com sistemas ressonantes que não apresentam ligações de hidrogênio (LH). As duas últimas linhas mostram justamente os comprimentos de ligação sob influência das ligações de hidrogênio inter e intramolecular, respectivamente.

Tabela 1.4 – Comprimentos de ligações selecionadas (Å) para fragmentos de compostos similares aos derivados enol β -dicetonas.

	$d_1(C-O)$	$d_2(C=C)$	$d_3(C-C)$	$d_4(C=O)$
<i>Padrão</i>	1,37	1,33	1,48	1,20
<i>Não-perturbada</i>	1,353	1,344	1,454	1,225
<i>Perturbada por LH intermolecular</i>	1,316	1,372	1,431	1,238
<i>Perturbada por LH intramolecular</i>	1,281	1,398	1,410	1,279

Outros aspectos estruturais, de grande interesse em derivados xantônicos, estão relacionados com suas interações intermoleculares. Dependendo dos substituintes, estes compostos podem apresentar os mais variados contatos hidrofílicos quanto hidrofóbicos. Os primeiros, resultam de ligações de hidrogênio que são conduzidas, em grande parte, por hidroxilas e à carbonila. O segundo tipo de interações ocorre devido ao caráter polar do núcleo xantona.

Recentemente, uma ferramenta que tem sido utilizada para estudar os contatos intermoleculares é através da superfície molecular de Hirshfeld (MCKINNON et al., 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Esta superfície é construída considerando a densidade eletrônica de uma molécula em relação às moléculas vizinhas dentro de um cristal. Assim, a maneira como as moléculas estão distribuídas no espaço são fundamentais para delinear a forma dessa superfície. Como cada constituinte apresenta uma estrutura cristalina particular, a superfície de Hirshfeld é única para cada estrutura. Através desta superfície pode-se ter acesso à várias informações relacionadas com os contatos intermoleculares (MCKINNON et al., 2004). Na Figura 1.4.4 estão representadas algumas superfícies mapeadas da xantona que está representada na Figura 1.4.1.

Figura 1.4.4 – Representação da superfície de Hirshfeld apresentando cinco diferentes funções mapeadas (d_i , d_e , normalizada, forma indexada, curvada) e uma projeção bidimensional definida pelo *fingerprint*.

A superfície que representa d_i ilustra os contatos entre os núcleos dos átomos internos até a superfície. As regiões representadas em vermelho indicam os contatos mais intensos, no caso da superfície d_i , quer dizer que essas regiões são os locais onde a molécula atua como doadores de contatos intermoleculares mais fortes. Em escala de cores, a distância entre os contatos aumenta da seguinte maneira: vermelho<laranja<amarelo<verde<azul. Essa mesma taxa de distância de contatos é válida para a superfície d_e . Ao contrário da primeira, d_e significa a distância entre o núcleo dos átomos de uma molécula externa até a superfície de Hirshfeld (MCKINNON et al., 2004). A parte mais avermelhada da superfície indica as regiões receptoras de contatos intermoleculares mais intensas.

Outro mapeamento que se pode fazer é pela superfície de Hirshfeld normalizada (d_{norm}). Esta superfície é uma maneira de combinar d_i e d_e normalizando em função do raio de van der Waals (vdW) (equação 1). Assim, esta superfície descreve todas as regiões onde ocorrem contatos intermoleculares, independente se a região é doadora ou receptora. Nas regiões que apresentam a coloração vermelha, são onde os contatos intermoleculares são mais intensos, cujas distâncias entre os contatos são menores que o raio de vdW. Em contrapartida, os contatos menos intensos que apresentam distâncias maiores do que os raios de vdW estão apresentados em uma escala de branco à azul.

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}} \quad (1)$$

As duas últimas superfícies de Hirshfeld ilustradas na Figura 1.4.4 são: forma indexada e a curvada. A primeira pode ser usada para identificar regiões complementares vazias (vermelhas) e preenchidas (azul), onde duas moléculas se tocam. A segunda, representa o perfil da curvatura da superfície, sendo que a parte em verde está praticamente plana e a região delimitada por azul é onde existe a curvatura.

Uma análise final sobre os contatos intermoleculares pode ser conduzida através da projeção bidimensional da superfície de Hirshfeld em função de d_e e d_i . A distribuição d_e versus d_i resulta no gráfico chamado de *fingerprint* (impressão digital) que descreve como ocorrem todos os contatos tem torno da molécula, podendo identificar contatos O...H, um indicativo de ligações de hidrogênio, e também C...H e C...C referentes às interações de van der Waals e interações π - π , respectivamente (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

Em particular, as interações π - π ou também chamada de “ π -stacking”, despertam bastante interesse em sistemas aromáticos tais como xantonas. No entanto, esta interação tem sido pouco explorada para sistemas xantônicos, sendo que apenas um trabalho estrutural relata esta interação (CHOUDHARY *et al.*, 2005). Assim, torna-se atrativo e necessário, em termos estruturais, um estudo aprofundado envolvendo as interações π - π em xantonas.

Por definição, as interações π - π são contatos hidrofóbicos que ocorrem entre dois sistemas π delocalizados (Figura 1.4.5). De acordo com estudos sobre a natureza das interações π - π , ressalta-se que a energia de interação entre as moléculas resulta do somatório de várias energias que podem ser observadas na equação 2 (HUNTER; SANDERS, 1990):

$$\mathbf{E}_{\text{total}} = \mathbf{E}_{\text{eletrostático}} + \mathbf{E}_{\text{indução}} + \mathbf{E}_{\text{dispersão}} + \mathbf{E}_{\text{repulsão}} \quad (2)$$

Segundo Hunter e Sanders (1990) a maior contribuição sobre a geometria dessas interações são devido aos efeitos eletrostáticos, ou seja, qual anel interage com qual e o quanto deslocado estará o sistema de anéis é um fator que depende das interações eletrostáticas. Como pode ser observado na equação, existem outros fatores que também contribuem energeticamente. Ressalta-se que pelas informações cristalográficas não se pode

ter acesso a essas energias, mas a distância que separam as moléculas pode ser um parâmetro que forneça uma idéia do quanto forte é a interação.

Figura 1.4.5 – Ilustração de uma interação π - π indicando as distâncias interplanar e intercentróides, além do deslocamento entre os sistemas π .

Uma das distâncias que podem ser utilizadas para identificar uma interação π - π é a distância interplanar, ou seja, a distância entre dois planos que são formado por sistemas aromáticos (Figura 1.4.5). Estudos realizados com porfirinas reportam a separação interplanar de 3,4–3,6 Å (HUNTER; SANDERS, 1990). Em outros sistemas moleculares, como coumarinas, a distância interplanar pode apresentar outros limites da ordem de 3,3–3,7 Å (GARCIA-BAEZ et al., 2003).

Como pode ser observado na Figura 1.4.5, as moléculas não se arranjam de maneira alinhada uma sobre a outra, pois isso resultaria em uma repulsão entre os elétrons π . Assim, as moléculas estão ligeiramente deslocadas, sendo que este deslocamento apresenta um ângulo aproximado de 20° (STEED; ATWOOD, 2009). Com isso, outro parâmetro, distância entre os centróides (C_g), é comumente utilizado para estudar as interações π - π . O fato deste não ser um contato perpendicular implica que sua distância sempre seja maior do que a encontrada para um contato interplanar. Geralmente, as distâncias $C_g \cdots C_g$ apresentam um intervalo de

3,4–3,8 Å (HUNTER; SANDERS, 1990). Porém, esta faixa de distâncias intercentróides pode assumir limites inferiores e superiores diferentes desses valores (STEED; ATWOOD, 2009).

Além de identificar quantitativamente as interações π - π pelas distâncias interplanares e intercentróides, estas podem ser estudadas qualitativamente através da superfície de Hirshfeld mapeada pela forma indexada. Na superfície de forma indexada da Figura 1.4.4, existe uma região onde dois triângulos, um vermelho e um azul, estão unidos formando uma espécie de “gravata borboleta”, e é exatamente esse local que indica a ocorrência de uma interação π - π . Assim, neste trabalho a ocorrência de interações π - π em derivados xantônicos serão estudadas tanto por meios quantitativos quanto qualitativos.

Portanto, apesar de centenas de derivados xantônicos serem conhecidos, consideram-se escassos trabalhos envolvendo a determinação estrutural por DRX, além de estudos aprofundados sobre sua natureza intra e intermolecular. Isto torna convidativa a realização de estudos dessa natureza. O reduzido número de estruturas xantônicas na base de dados CSD pode ser explicado pela dificuldade de obtenção de monocristais para a realização desse experimento. Uma vez que, para a coleta de dados de DRX é indispensável um cristal de qualidade (tamanho e forma). Com isso, é de extrema importância também a realização de um estudo aprofundado sobre as técnicas de cristalização utilizadas para a obtenção monocristais.

2 Metodologia Experimental

2.1 Cristalização

A cristalização é um processo de purificação muito utilizado na fase final de produção de produtos químicos, indústrias farmacêuticas e alimentícias. No processo de cristalização ocorre um ordenamento regular dentro do sólido de moléculas que estão em meio líquido (solução ou fundidas) ou gás. Existem dois fatores indispensáveis que devem ser levados em consideração: a nucleação e o crescimento dos cristais (NÝVLT et al., 2001).

A nucleação ocorre quando o sistema (solvente/soluto) atinge a saturação e começa a precipitação do soluto, assim as moléculas do sólido se agregam formando pequenas partículas (nanocristais). Essas partículas, produtos da nucleação, são como sementes (germes) que darão origem ao cristal propriamente dito. Ressalta-se que esses agentes nucleadores são muito instáveis, por isso, na obtenção de cristais o processo de cristalização deve ocorrer de maneira lenta e com o mínimo de oscilação possível para que a semente não se desfaça.

Formada a semente de cristalização no seio da solução, à medida que o soluto precipita, a tendência é que as moléculas se aproximem atraídas por interações intermoleculares e se agreguem em torno da semente. Assim, ocorrerá o crescimento dos cristais. Para se obter cristais de qualidade adequada para a realização da análise de raios X é necessário que os mesmos tenham tamanho adequado e sem imperfeições, tais como geminações e incrustações. Existem várias técnicas freqüentemente utilizadas em cristalografia experimental que visam o crescimento adequado de constituintes orgânicos e inorgânicos (CUNHA, 2008).

2.2 Técnicas de cristalização

As técnicas de cristalização descritas no presente trabalho podem ser utilizadas tanto para moléculas orgânicas quanto inorgânicas. A obtenção de monocristais de tamanho adequados e de boa qualidade é a primeira, mais importante e complicada etapa para a determinação estrutural por raios X. Para muitos autores a obtenção e o crescimento de cristais é uma arte (STOUT; JENSEN 1982), e para a obtenção de êxito, existem várias metodologias que podem ser seguidas. As técnicas mostradas a seguir são aquelas mais utilizadas em cristalografia experimental, sendo que para a escolha da técnica adequada deve-se levar em consideração as propriedades químicas e físicas dos compostos de interesse. Por exemplo, se o composto é sensível ao ar, a umidade, a luz, se é higroscópico. Outros aspectos como a polaridade e massa molar também podem ser variáveis importantes no processo de cristalização (CUNHA, 2008). As três técnicas mais comuns e de baixo custo utilizadas para a obtenção de monocristais de moléculas pequenas e que foram utilizadas neste trabalho incluem a evaporação lenta do solvente, difusão lenta do solvente por fase gasosa e difusão em fase líquida (Sistema bifásico).

Figura 2.2 – Técnicas de cristalização utilizadas. (a) evaporação lenta do solvente representando o recipiente aberto, parcialmente aberto e fechado; (b) difusão de líquido-vapor; (c) difusão líquido-líquido.

2.2.1 Evaporação lenta do solvente

A técnica de evaporação lenta de solvente é a mais utilizada em cristalografia estrutural para obtenção de monocristais, talvez por ser de simples execução e fornecer ótimos resultados. Neste trabalho foram utilizados sistemas com apenas um solvente, misturas binárias e ternárias de solventes. Sendo que destas três, as cristalizações em misturas binárias de solventes forneceram melhores resultados. O procedimento geral compreendeu em solubilizar uma pequena quantidade do derivado xantona em um solvente ou uma mistura de solventes no qual a mesma era miscível. Assim, após a evaporação lenta do líquido começaram a se formar as primeiras sementes (germes) que crescerem e deram origem aos cristais. A escolha do solvente compreende uma etapa fundamental para a obtenção de monocristais de qualidade, pois alguns fatores como densidade, constante dielétrica, viscosidade, solvatação, bem como a solubilidade, podem influenciar diretamente no crescimento dos mesmos (CUNHA, 2008).

A escolha do recipiente em que o sistema foi colocado é de grande importância, visto que este é um fator determinante do tempo de evaporação do solvente (recipientes de diâmetro grande, mais rápido a evaporação; ao passo que um diâmetro menor, mais lenta a evaporação). Outro fator que pode ser controlado é a temperatura do sistema. Com a temperatura mais baixa diminui-se a pressão de vapor e, conseqüentemente, mais lenta é a evaporação. Assim, se pode controlar a taxa de crescimento dos cristais. A vedação do recipiente também pode ser um artifício para controlar a evaporação do solvente, em que se pode utilizar um sistema fechado, semi-aberto e aberto (Figura 2.2a). Para a vedação dos recipientes utilizou-se Parafilm®.

2.2.2 Difusão lenta do solvente por fase gasosa

A técnica de difusão lenta do solvente em fase gasosa baseia-se no equilíbrio de fases líquido-vapor. Esta é a técnica mais utilizada em cristalização de proteínas e também pode ser utilizada para a obtenção cristais de moléculas pequenas. A escolha dos solventes e dos recipientes adequados é essencial para o crescimento dos cristais. Enfatiza-se que o sistema deve ser mantido hermeticamente fechado.

Dois comportamentos podem ser utilizados com a finalidade de obter a saturação lenta da solução. O primeiro consiste em solubilizar o composto em um solvente pouco volátil e na vizinhança colocar um solvente mais volátil, no qual o composto seja menos solúvel e que tenha certa afinidade pelo sistema soluto/solvente. Assim, à medida que o solvente externo migra para o interior do sistema, a solubilidade diminui e os cristais vão se formando lentamente. O segundo, consiste em solubilizar o composto em um solvente bastante volátil e colocar na parte externa um solvente pouco volátil. Neste caso, é interessante que ambos os solventes tenham muita afinidade. Assim, o vapor do solvente interno migra e se dissolve na parte externa fazendo com que a solução interna se torne cada vez mais saturada e os cristais comecem a se formar pela precipitação lenta do sólido (Figura 2.2b).

2.2.3 Difusão em fase líquida (Sistema bifásico)

Por último, comparado com as técnicas listadas acima, a difusão em fase líquida pode ser considerada a mais complexa para a obtenção de monocristais das xantonas em estudo. Esta técnica compreende em usar um sistema com dois solventes que apresentam polaridades distintas de maneira que sejam imiscíveis (Figura 2.2c). Primeiramente, solubiliza-se a amostra completamente em solvente no qual a mesma seja mais solúvel. Posteriormente adiciona-se lentamente o outro solvente, que pode ser chamado de contra-solvente. A ideia de se usar um sistema bifásico é que ocorra a formação de uma interface (menisco) separando os dois solventes onde os cristais serão formados.

Como nas técnicas expostas anteriormente, a escolha de um recipiente adequado no qual será realizado o experimento é de grande importância. Neste caso o tipo de recipiente mais adequado seria um tubo de ensaio que estaria suspenso por um suporte (Figura 2.2c).

2.3 Preparo da amostra

As amostras das xantonas I–XI, fornecidas pelos Professores Marcelo H. dos Santos e Tanus J. Nagem, inicialmente apresentavam o aspecto de pó. Devido à pouca quantidade de amostras, não realizou-se nenhuma análise através de difração de raios X por pó. Assim, para os estudos cristalográficos utilizou-se a técnica de difração de raios X por monocristal. Para a obtenção de monocristais dos produtos naturais foram realizados diversos ensaios de cristalização para cada amostra, empregando as três técnicas descritas. Logo nos primeiros experimentos a técnica de difusão em fase líquida foi descartada devido à dificuldade na obtenção de cristais. Em seguida a técnica de difusão lenta do solvente por fase gasosa também foi deixada de lado pela falta de sucesso com a mesma. Deste modo, os esforços foram concentrados na técnica de evaporação lenta de solvente a partir de uma solução diluída por ter gerado os melhores resultados de cristalização. Assim, todos os cristais obtidos neste trabalho são oriundos deste processo de cristalização. Sendo que se variou a natureza dos solventes, as condições de temperatura e abertura dos recipientes. A maneira como os parâmetros dos experimentos foram variados dependeram das observações relacionadas ao aspecto cristalino que o sólido apresentava. Por exemplo, se um solvente mais polar resultava em um sólido mais cristalino do que um solvente apolar, os esforços eram concentrados sobre os solventes polares. Além disso, se os cristais apresentassem o tamanho muito pequeno foram utilizados os artifícios para diminuir o tempo de evaporação do solvente. Em média, os períodos de tempo para a obtenção dos monocristais variaram de 5 dias a 1 mês.

Para cada amostra apenas um cristal, aquele de melhor qualidade, foi selecionado para o experimento de difração de raios X. Para avaliar se o sólido monocristalino, este foi observado em uma lupa com luz polarizada. Se realmente é um monocristal, o mesmo polariza a luz uniformemente, ou seja, é monorefringente. Neste caso, observa-se a presença de apenas uma coloração. Assim, a probabilidade que seja um monocristal de qualidade é grande, deste modo, se adequando para o experimento de DRX. Outro fator intrínseco na escolha de uma boa amostra é o tamanho. Um cristal ideal deve ter um tamanho aproximado de 0,05 a 0,35 mm. Então, com bons monocristais em mãos a chance da obtenção de bons dados é grande.

Após seleção do monocristal, o próximo passo foi adequá-lo para a realização da coleta dos dados. O cristal deve ser montado em um capilar de vidro que é amorfo e não difrata a radiação X. O capilar deve apresentar a espessura próxima ao tamanho do cristal para que

Como pode ser observado na Figura 2.4.1, têm-se três possibilidades de rotação para a amostra e uma para o detector. O detector também pode movimentar-se através do eixo translacional, DX, que determina a distância do detector em relação ao cristal. Para cada uma das medidas realizadas neste trabalho, variou-se uma distância entre a amostra e o detector de acordo com o perfil do padrão de difração (Figura 2.4.2). O intervalo de DX utilizado foi de 25 a 45 mm, dependendo das dimensões da cela unitária do cristal que estava sendo medida. Por exemplo, no caso de um composto com os parâmetros de cela grande, utiliza-se uma maior distância DX para melhor distinção dos pontos pertencentes ao padrão de difração (DAUTER, 1999). Em contrapartida, para uma cela menor, DX pode ser menor, pois os pontos encontram-se mais afastados no espaço recíproco.

Figura 2.4.2 – Exemplo de uma imagem do padrão de difração que foi obtido para a xantona II.

Para geração de raios X utilizou-se um tubo com filamento de molibidênio. Assim, para a realização dos experimentos de difração de raios X das xantonas I–XI, utilizou-se radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) que é monocromatizada em cristal de grafite. Os feixes de raios X gerados atravessam a janela de berílio, e são difratados pelo cristal. Ao incidir no detector, tipo CCD, a radiação X é transformada em luz visível por um agente fosforescente ($\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}$ dopado com térbio). As fibras ópticas conduzem a luz até o CCD, que a converte em sinal elétrico. O sinal lido é amplificado no detector, digitalizado e enviado ao computador.

Um detector de área como esse apresenta grandes vantagens, pois possibilita que um grande número de reflexões seja coletado com exatidão e em um curto espaço de tempo.

Todos os dados foram coletados acima 50° em 2θ , com redundância variando de 2–4. Para o refinamento dos parâmetros de cela, foi utilizado o programa COLLECT (NONIUS, 1997-2000). Após a coleta de todos os dados indexou-se e integrou-se as reflexões utilizando o pacote de programas HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI; MINOR, 1997).

Para a resolução e refinamento estrutural, o pacote de programas do WINGX (FARRUGIA, 1997) foi utilizado. Sendo que as estruturas foram resolvidas usando os métodos diretos. Os programas que têm sido utilizados para encontrar a fase de cada uma das estruturas são SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008), SIR92 (ALTOMARE et al., 1993) ou SIR2004 (BURLA et al., 2005). Enfatiza-se que em todos os três programas foi possível resolver as estruturas. Após a resolução estrutural, obteve-se o mapa de densidade eletrônica com a posição dos átomos de carbono e oxigênio das xantonas em estudos usando como base os mapas de Fourier e Fourier diferença. Inicialmente, as posições dos átomos de carbono e oxigênio foram refinadas isotropicamente pelo método de mínimos quadrados de matriz completa, minimizando a diferença entre os fatores de estrutura observados e calculados em F^2 usando o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Posteriormente, os átomos foram refinados anisotropicamente e tiveram os nomes normalizados de acordo com recomendações da IUPAC.

Observou-se que os átomos de hidrogênio apareceram no mapa de diferença de Fourier, porém para o tratamento dos mesmos padronizou-se que os átomos de hidrogênio ligados à átomos de carbono foram colocados em posições idealizadas. Sendo que os átomos de hidrogênio ligados a um carbono aromático foram fixados a uma distância de $0,93 \text{ \AA}$ com parâmetro isotrópico 20% maior em relação os átomos pelos quais estão ligados. Já os átomos de hidrogênio pertencentes a um grupo metil, C_{sp3} , foram inseridos a uma distância fixa de $0,96 \text{ \AA}$ com deslocamento térmico de 50% superior ao do carbono metílico. Em adição, apenas os átomos de hidrogênio ligados á hidroxila foram localizados no mapa de diferença de Fourier e tiveram suas posições e parâmetros térmicos isotropicamente refinados.

Após o término do refinamento, utilizou-se o Platon (SPEK, 2003) para validar os dados cristalográficos. A análise das geometrias intramoleculares foram realizadas pelos programas *Mogul* (BRUNO et al., 2004) e WinKabsh (ARAUJO, 2002). Os contatos intermoleculares foram analisados pelo programa CrystalExplorer (MCKINNON et al., 1998). Assim, foram utilizados os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 1999), Mercury 1.1.2

(MACRAE et al., 2006) e DIAMOND (BERGERHOFF et al., 1996) para análise e elaboração das representações gráficas das estruturas.

2.5 Cálculos teóricos

Os cálculos teóricos foram efetuados usando Gaussian 03 (FRISCH et al., 2003) em um computador com processador Pentium Quad-Core (3.2GHz) com 4Gb/RAM. A finalidade da realização dos cálculos teóricos foi explicar alguns comportamentos estruturais que algumas xantonas estudadas apresentaram. Uma série de cálculos de energia, otimização e frequência foram realizados considerando o sistema molecular no vácuo utilizando a Teoria do Operador Densidade (em inglês *Density Functional Theory*, DFT), juntamente com o operador de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP) e com a base 6-31G++. Essa base de cálculos é adequada para moléculas pequenas que contém átomos leves (C, O e H) e foi escolhida de acordo com trabalhos que vem sendo reportado a respeito de estudos teóricos de xantona (PORTELA et al., 2003).

As superfícies de potencial eletrostático molecular foram obtidas a partir das moléculas de geometrias otimizadas usando CUBEGEN, uma ferramenta presente no programa Gaussian 03 (FRISCH et al., 2003). Para posterior visualização e obtenção das representações gráficas utilizou-se o programa Molekel 4.2 (PORTMANN; LUTHI, 2000).

3 Resultados e Discussões

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução desse trabalho, incluindo a obtenção de monocristais, determinação e estudos das estruturas cristalinas das xantonas I-XI. Nas discussões de cada composto está englobada a análise de suas geometrias intra e intermoleculares. Nos parâmetros intramoleculares são abordados comprimentos e ângulos de ligação, conformação do sistema xantônico e de seus substituintes e os efeitos de delocalização eletrônica ao longo da estrutura. Os aspectos intermoleculares de cada composto são analisados de modo a enfatizar as interações mais fortes, como ligações de hidrogênio, e como as mesmas influenciam no arranjo supramolecular de cada estrutura. Ao final de cada relato estrutural, a ocorrência de interações fracas e as suas contribuições para o arranjo espacial também são analisadas.

Inicialmente, no tópico 3.1, estudou-se uma xantona da classe mono-oxigenada, cujo representante é a 1-hidroxixantona (I). Adiante, no item 3.2 duas xantonas di-oxigenadas (II e III) foram analisadas e comparadas entre si. A seção 3.3, relacionou as xantonas tri-oxigenadas, esta classe apresenta o maior número de xantonas deste trabalho (IV-VIII). Nesta etapa, a classe das xantonas tri-oxigenadas foi subdivida em duas partes: xantonas substituídas na posição 1 (item 3.3.1) e as xantonas 2,3,4 substituídas (item 3.3.2). Para fechar os ciclos de discussões das xantonas estudadas individualmente, três compostos tetra-oxigenados IX, X e XI são relatadas na seção 3.4. Sendo que a última xantona da série, XI, apresentou uma particularidade que é o fenômeno do polimorfismo. Como um mesmo composto forneceu duas estruturas, então, neste trabalho estudaram-se doze estruturas cristalinas diferentes.

Na última seção, 3.5, realizou-se uma breve comparação entre todas as xantonas juntas, englobando algumas características moleculares relevantes que foram discutidos para cada xantona separadamente. Neste, estão incluídos aspectos intramoleculares tais como a planaridade e o efeito LHAR, e tendências intermoleculares obtidas pelas superfícies de Hirshfeld que envolvem interações fortes (ligações de hidrogênio) e interações menos intensas como as π - π e outros contatos hidrofóbicos que apresentam grande importância para o arranjo supramolecular.

3.1 Xantona mono-oxigenada: 1-hidroxixantona (I)

Recentemente, a 1-hidroxixantona (I) mostrou-se como um potente agente antioxidante e vasodilatador (CAPETTINI et al., 2009), além de seu poder inibitório sobre a monoamina oxidase (HARKCOM; BEVAN, 2007). Esta é a única substância representante da classe das xantonas mono-oxigenadas que está sendo estudada aqui. Até o momento, este composto foi apenas estudado por meio de técnicas espectroscópicas (MUSTAFA; HISHMAT, 1957; FRAHM; CHAUDHURI, 1979). No entanto, nenhum estudo estrutural completo usando difração de raios X havia sido realizado, o que motivou a realização de um estudo sistemático a respeito de sua estrutura molecular, para adquirir conhecimento de suas características intra e intermoleculares.

O monocristal utilizado no experimento de difração de raios X (Apêndice A) foi obtido pela evaporação lenta de uma solução metanol/acetonitrila (1:1 v/v) em um vidro de penicilina aberto a temperatura ambiente (21 °C) por aproximadamente dez dias. Inicialmente, a estrutura de I foi resolvida em um grupo espacial triclínico $P\bar{1}$ e com a presença de quatro moléculas na unidade assimétrica, e isso levantou a suspeita de que, na realidade, a estrutura havia sido determinada em uma supercela. A mesma apresentou os seguintes parâmetros: $a = 8,7480(2)$ Å; $b = 17,3780(7)$ Å e $c = 12,6590(5)$ Å; $\alpha = 90,000(3)^\circ$; $\beta = 90,861(4)^\circ$ e $\gamma = 90,000(3)^\circ$ (Cela A). A idéia da existência de uma supercela foi reforçada quando se observou que dois dos ângulos desta cela unitária eram muito próximos a 90° , mais especificamente, α e γ iguais a $90,000(3)^\circ$. Com isso, o composto que havia sido resolvido em um sistema triclínico, no mínimo seria monoclínico ou até mesmo ortorrômbico considerando que β também está próximo a 90° . Mas para isso, deveria ser analisado se dentro da cela unitária existem simetrias extra, ou seja, se há alguma outra operação de simetria além da inversão. Assim, realizou-se uma análise através do PLATON (SPEK, 2003) com a finalidade de encontrar se realmente existia alguma simetria cristalográfica extra dentro da superestrutura que havia sido determinada. Esta análise mostrou a presença de um eixo parafuso, 2_1 , e um plano de deslizamento c , além da simetria de inversão já existente em $P\bar{1}$. Isso revelou que o grupo espacial correto seria $P2_1/c$, e a transformação da cela triclínica para a monoclínica mudou os

parâmetros de cela para: $a = 4,3740(2) \text{ \AA}$; $b = 17,3780(7) \text{ \AA}$; $c = 13,3311(4) \text{ \AA}$ e $\beta = 108,291(3)^\circ$ (Cela B).

Para visualizar algumas diferenças entre as duas celas, na Figura 3.1.1 está ilustrado o empacotamento do composto I determinado na supercela de grupo espacial $P\bar{1}$ (Cela A) e na cela transformada $P2_1/c$ (Cela B), ambas estão representadas ao longo do eixo a . Como pode ser visto na Cela A existem oito moléculas por cela unitária e cada uma delas contém um par que se sobrepõe ao transladar de $\frac{a}{2}$, com isso enfatiza-se que a Cela A realmente tem o eixo a dobrado em relação ao que seria a realidade. Assim, o conteúdo de moléculas dentro da supercela foi reduzido à metade, de 8 para apenas 4 moléculas.

Figura 3.1.1 – Representação da cela unitária da xantona I. Cela A: estrutura resolvida em $P\bar{1}$; e Cela B resolvida em $P2_1/c$.

A Figura 3.1.2 mostra uma perspectiva das Celas A e B ao longo do eixo c , onde se salienta a diferença no comprimento do eixo a das duas celas. Observa-se que a transformação do grupo espacial $P\bar{1}$ para $P2_1/c$ mudou a posição dos eixos e também o valor do ângulo β , por isso nesta figura a disposição das moléculas no espaço não estão idênticas nas duas celas. Um aspecto estrutural interessante que foi observado logo no início desse estudo cristalográfico é o arranjo das moléculas da xantona I no espaço. As moléculas estão orientadas de maneira que formam uma cadeia infinita em ziguezague ao longo do eixo b .

Figura 3.1.2. Representação espacial das celas A e B ao longo do eixo c .

O comportamento da formação de cadeias em ziguezague é observado também em outra substância que apresentam anéis fundidos, corpos rígidos, como as xantonas, principalmente, quando se cristalizam o grupo espacial $P2_1/c$. Um exemplo recente é a osajaxantona, uma xantona da classe das preniladas que apresenta um anel cromeno em seu esqueleto (MONDAL et al., 2006). Esta xantona também apresenta um arranjo supramolecular parecido com a xantona I. No entanto, na estrutura de osajaxantona (MONDAL et al., 2006), talvez por ser uma molécula mais complexa, não existe a mesma regularidade na disposição das moléculas como é observada na estrutura da xantona I. O fato da molécula da xantona I ser mais simples estruturalmente contribui para melhor acomodação das moléculas formando uma teia que cresce bidimensionalmente sobre o plano bc .

Para uma análise detalhada dos parâmetros geométricos e discorrer com precisão sobre as principais interações que regem o empacotamento, a estrutura resolvida no grupo espacial $P2_1/c$ foi refinada. Os dados referentes ao final do refinamento estrutural, junto com algumas informações sobre a coleta de dados e do cristal estão representados na Tabela 3.1.1.

Tabela 3.1.1 – Dados do cristal, da estrutura e refinamento final da 1-hidroxixantona (I).

Formula Molecular	C ₁₃ H ₈ O ₃	
Massa molecular (g/mol)	212,19	
Temperatura (K)	293(2)	
Comprimento de onda (Å)	0,71073	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁ /c	
Dimensões da cela unitária (Å; °)	<i>a</i> = 4,3740(2)	<i>β</i> = 108,291(3)
	<i>b</i> = 17,3782(7)	
	<i>c</i> = 13,3311(4)	
Volume (Å ³)	962,12 (5)	
Z	4	
Densidade calculada (g/cm ³)	1,465	
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,105	
F(000)	440	
Tamanho do cristal (mm ³)	0,045 x 0,049 x 0,320	
Intervalo de <i>θ</i> para a coleta de dados	3,98 a 26,42°	
Intervalo dos índices	-4 ≤ <i>h</i> ≤ 5, -21 ≤ <i>k</i> ≤ 21, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	
Reflexões coletadas	15916	
Reflexões independentes	1958 [R _{int} = 0,0708]	
Completeza para <i>θ</i> = 26,42°	98,5 %	
Dados / restrições / parâmetros	1958 / 0 / 149	
S	1,022	
Índices R final [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0,0492; wR2 = 0,1196	
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0925; wR2 = 0,1443	
Δρ _{max.} e Δρ _{min.} (e. Å ⁻³)	0,187 e -0,171	

Vale enfatizar que esta é a primeira xantona mono-oxigenada determinada por difração de raios X. Uma representação Ortep-3 ilustrando a estrutura obtida por difração de raios X da xantona I está exibida na Figura 3.1.3. Todos os átomos de carbono e oxigênio, além dos anéis A, B e C foram nomeados. Além disso, uma ligação de hidrogênio intramolecular forte envolvendo os átomos O1–H1···O9 está ilustrada por linhas tracejadas. Sendo que a distância que separa H1 de O9 é de apenas 1,65(3)Å. O átomo H1 está covalentemente ligado a O1 a uma distância de 0,99(3)Å, além disso, a distância entre os átomos doadores (O1) e aceptores (O9) é de 2,58(3)Å.

Figura 3.1.3 – Representação do tipo Ortep-3 da xantona I mostrando os átomos não hidrogenóides e os anéis rotulados. Os elipsóides desenhados com probabilidade de 50%.

A análise dos parâmetros geométricos da xantona I foi realizada através do *Mogul* (BRUNO et al., 2004). O *Mogul* é uma biblioteca de informações estruturais que permite um rápido acesso aos valores geométricos, tais como de comprimentos de ligação, ângulos de valência e ângulos de torções para cada fragmento específico da estrutura. Para isso, o *Mogul* usa dados provenientes de moléculas similares que estão depositados na base de dados estruturais de Cambridge, chamada de *Cambridge Structural Database* (CSD). A análise do *Mogul* é um indicativo se o refinamento estrutural de uma molécula recém-determinada ou parcialmente refinada apresenta algumas características geométricas que são incomuns ou mesmo suspeitas com relação à outras estruturas similares bem determinadas. Isso é útil tanto para realçar um eventual erro no refinamento estrutural quanto para determinar os valores preferidos para determinados parâmetros geométricos. Na Tabela 3.1.2 estão listados os resultados estatísticos encontrados para os comprimentos de ligação da xantona I (2ª coluna). Os átomos de hidrogênio não são considerados na análise.

Tabela 3.1.2 – Análise com o *Mogul* para os comprimentos de ligação (Å) para a xantona I.

Ligação	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão	z-score
C2–C1	1,370(2)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	0,994
C3–C2	1,386(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,001
C3–C4	1,370(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,652
C4–C4a	1,377(2)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,627
C5–C10a	1,386(2)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,215
C6–C5	1,360(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	1,054
C7–C6	1,385(2)	10000	0,588	1,778	1,374	1,376	0,031	0,378
C7–C8	1,367(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,777
C8a–C10a	1,387(2)	3277	1,265	1,542	1,402	1,401	0,019	0,762
C8a–C9	1,458(2)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,877
C8–C8a	1,399(2)	10000	1,160	1,755	1,394	1,394	0,019	0,266
C9a–C1	1,417(2)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,373
C9a–C4a	1,396(2)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,149
C9a–C9	1,443(2)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,033
O10–C10a	1,371(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,470
O10–C4a	1,368(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,609
O1–C1	1,353(2)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,386
O9–C9	1,243(2)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,856

Para cada comprimento de ligação desta xantona existe um número de moléculas (3ª coluna) que apresentam fragmentos quimicamente semelhantes e que são utilizados na análise estatística. Entre os valores encontrados há extremos correspondentes ao comprimento de ligação mínimo (4ª coluna) e máximo (5ª coluna), que na grande maioria das vezes não correspondem aos valores adequados para tal tipo de ligação química. Nestes casos, provavelmente, a estrutura apresenta algum problema (desordem, má qualidade dos dados, geminações).

Para um dado fragmento, ou melhor, para um tipo específico de comprimento de ligação química, existem diversos valores reportados. Estes valores fornecem uma distribuição onde existem alguns intervalos mais frequentes que correspondem aos valores de comprimento de ligação preferidos. Esta distribuição poder ser ajustada pela média (6ª coluna) e mediana (7ª coluna) dos valores reportados para moléculas estruturalmente similares. Com isso, a análise do *Mogul* gera um histograma de distribuição dos valores encontrados para os fragmentos de moléculas similares, e isto permite uma análise estatística para cada comprimento de ligação específico como está apresentado na Tabela 3.1.2.

A análise do *Mogul* revelou que tanto os comprimentos de ligação quanto os de ângulos de ligação (Apêndice B) determinados experimentalmente para a xantona I estão de acordo com os valores esperados para uma estrutura com boa qualidade de dados e bom refinamento. Além disso, pelo *Mogul* puderam-se evidenciar alguns comportamentos

estruturais interessantes, como a presença de ressonância envolvendo os átomos O9–C9–C9a–C1–O1. Pois, devido à deslocalização eletrônica algumas ligações apresentam um ligeiro desvio. Um exemplo está representado na Figura 3.1.4 onde está ilustrado o histograma obtido para a ligação C9=O9. Neste caso, observa-se que o comprimento da ligação dupla C9=O9 é um pouco maior do que o valor esperado para uma ligação dupla entre carbono e oxigênio [1.22(2) Å]. Assume-se que essa ligação apresenta um caráter intermediário entre sp^2 - sp^3 evidenciando o efeito da ressonância existente na estrutura. As demais ligações envolvidas na ressonância também sofrem pequenas variações (Tabela 3.1.2).

Histograma para o comprimento de ligação O9=C9

Figura 3.1.4 – Histograma da análise do *Mogul* para o comprimento de ligação O9=C9.

Interessantemente, o hidrogênio H1 também participa do sistema ressonante fazendo uma “ponte” que fecha um anel de seis membros (Figura 3.1.3). A deslocalização eletrônica em sistemas deste tipo é bastante comum e estabiliza esta ligação de hidrogênio intramolecular. Tal efeito recebe o nome de ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR) e tem sido alvo de muitos estudos, inclusive de sistemas que apresentam tautomerismo (GILLI et al., 2004), o que não é o caso para a 1-hidroxixantona.

Dentro do arranjo espacial da xantona I não existe nenhuma interação intermolecular forte. Essa ausência de ligações de hidrogênio intermoleculares para estabilizar a rede cristalina justifica a dificuldade de se obter monocristais. Assim, o que estabiliza o empacotamento cristalino desta xantona mono-oxigenada são as interações hidrofóbicas, principalmente os contatos π - π . Esta interação, apesar de fraca, contribui substancialmente para a agregação das moléculas dentro do cristal. Elas se caracterizam pelo empilhamento de anéis aromáticos paralelamente e levemente deslocados de forma que os elétrons dos orbitais p que estão delocalizados possam interagir (Figura 3.1.5).

Figura 3.1.5 – Representação das interações π - π que estão unidas pelos centróides (Cg). [Códigos de simetria: $i = -1+x, y, z$; e $ii = 1+x, y, z$].

Considerando a separação entre os centróides, observam-se as moléculas empilhadas paralelamente unidas por interações π - π . Estas interações ocorrem entre os centróides dos anéis A e C [$Cg1-Cg3^i$ e $Cg3-Cg1^{ii}$] e estão separados por uma distância de 3,679 Å, com um deslocamento entre esses centróides de 21,87°. Outra interação também mostrada na Figura 3.1.5 ocorre entre os centróides [$Cg2-Cg3^{ii}$] dos anéis B e C, cuja separação é de 3,657 Å e um deslocamento de 19,11°. Segundo estudos de Jiang et al. (2002) e também confirmados pelos cálculos teóricos realizados neste trabalho (Apêndice D), os anéis A e B são mais ricos em elétrons π do que o anel C. O fato do anel C ser deficiente de elétrons π em relação aos anéis A e B possibilita que tanto o anel A quanto o anel B possam atuar como doadores de elétrons π para C. Assim, interações com geometria do tipo $A \Rightarrow C$ e $B \Rightarrow C$ são mais favoráveis do que $A \Rightarrow B$ ou *vice-versa* e $C \Leftrightarrow C$.

Na presente estrutura foi possível fazer uma inferência do efeito LHAR sobre as interações π - π . O efeito LHAR, previamente discutido, retira parte da densidade eletrônica do anel A. Com isso a interação entre A e C torna-se mais fraca do que a interação π - π entre os anéis B e C. Isso explica o fato do comprimento entre Cg2-Cg3 [3,657 Å] ser menor que a distância entre Cg1-Cg3 [3,679 Å].

3.2 Xantonas di-oxigenadas: 1-hidro-7-metoxixantona (II) e 1,7-diidroxixantona (III)

As xantonas di-oxigenadas têm sido bastante estudadas quanto aos seus potenciais biológicos anticâncer e antibacteriano (PINTO et al., 2005). Das xantonas II e III, destaca-se que apenas a xantona III foi estudada biologicamente, sendo que a mesma mostrou-se ativa contra *S. aureus* (XIAO et al., 2008). Sobre os aspectos estruturais, nota-se que poucos estudos têm reportado a estrutura cristalina de xantonas di-oxigenadas, sendo que até o momento apenas quatro foram estudadas por meio de difração de raios X (DRX). Estas xantonas são: 1,7-diidroxixantona (KATO et al., 2005), 1,5-diidroxixantona (KABALEESWARAN et al., 2003), 3,4-diidroxixantona (GALES et al., 2005) e 1,2-dimetoxixantona (GALES et al., 2001).

No presente trabalho, duas xantonas di-oxigenadas foram determinadas através de DRX e comparadas em termos de geometria intra e intermoleculares. Porém, uma delas, 1,7-diidroxixantona (III), já foi determinada por DRX anteriormente (KATO et al., 2005). Deste modo, maior atenção será direcionada para a outra, 1-hidroxi-7-metoxixantona (II), que foi determinada pela primeira vez. A única diferença em termos de estrutura química entre ambas é que a xantona II apresenta uma metoxila na posição 7 em vez de uma hidroxila como é observado na xantona III.

Tendo como base as similaridades entre ambas xantonas, os cristais utilizados no experimento de difração de raios X tanto da xantona II como da III foram obtidos a partir do mesmo procedimento experimental. Os monocristais cresceram a partir de soluções contendo misturas de clorofórmio/metanol na razão 1:1 (v/v) com temperatura controlada em 10 °C. O tempo para a obtenção dos mesmos foi de aproximadamente três semanas em recipientes parcialmente fechados. A imagem dos cristais obtidos para essas xantonas podem ser vistas

através de fotografias apresentadas no Apêndice A, onde nota-se que o hábito de cada cristal é muito diferente um do outro.

Os principais dados cristalográficos obtidos para as xantonas II e III estão apresentados na Tabela 3.2.1. Mesmo que os dados cristalográficos da xantona III já foram publicados anteriormente (KATO et al., 2005), inseriu-se os dados obtidos neste trabalho com finalidade de comparação com os dados da xantona II.

Tabela 3.2.1 – Principais dados cristalográficos referentes às xantonas II e III.

Xantona	II	III
Formula Molecular	C ₁₄ H ₁₀ O ₄	C ₁₃ H ₈ O ₄
Massa molecular (g/mol)	242,22	228,19
Temperatura (K)	293(2)	293(3)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrômico	Ortorrômico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensões da cela unitária (Å)	$a = 4,776(2)$ $b = 14,680(4)$ $c = 15,811(6)$	$a = 4,895(2)$ $b = 13,551(5)$ $c = 14,792(6)$
Volume (Å ³)	1108,58(7)	981,16(7)
Z	4	4
Densidade calculada (g/cm ³)	1,451	1,545
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,107	0,116
F(000)	504	472
Tamanho do cristal (mm ³)	0,078 x 0,197 x 0,215	0,163 x 0,201 x 0,520
Intervalo de θ (°)	3,98 a 25,36	4,39 a 26,58
Intervalo dos índices	$-5 \leq h \leq 5$, $-17 \leq k \leq 15$, $-19 \leq l \leq 15$	$-6 \leq h \leq 6$, $-17 \leq k \leq 16$, $-18 \leq l \leq 18$
Reflexões coletadas	9979	1983
Reflexões independentes	1213 [R _{int} = 0,0607]	1183 [R _{int} = 0,0249]
Completeza para θ (%)	99,3	97,0
Dados / restrições / parâmetros	1213 / 0 / 167	1183 / 0 / 163
S	1,056	1,028
Índices de R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0349; wR2 = 0,0876	R1 = 0,0495, wR2 = 0,1331
Índices de R (Todos os dados)	R1 = 0,0456; wR2 = 0,0936	R1 = 0,0645, wR2 = 0,1472
$\Delta\rho_{\max}$ e $\Delta\rho_{\min}$ (e. Å ⁻³)	0,109 e -0,133	0,157 e -0,187

Como pode ser visto na Tabela 3.2.1, a xantona II cristaliza em um grupo espacial ortorrômico não-centrossimétrico P2₁2₁2₁. Interessantemente, a outra xantona di-oxigenada, III, também cristaliza neste mesmo grupo espacial. A unidade assimétrica da xantona II determinada por DRX neste trabalho está ilustrada na Figura 3.2.1, onde se ilustra a presença

de uma ligação de hidrogênio intramolecular O1–H1···O9 que forma um anel de seis membros.

Figura 3.2.1 – Estrutura da 1-hidroxi-7-metoxixantona com os anéis e átomos de carbono e oxigênio rotulados. O deslocamento dos elipsóides está a 50% de probabilidade.

As geometrias intramoleculares das xantonas II e III foram comparadas através da sobreposição das duas moléculas usando o programa WinKabsch (ARAUJO, 2002) para avaliar a similaridade entre as mesmas. Foram associados os dezessete átomos homólogos que incluem quatorze átomos que compõem os anéis fundidos [A, B e C], mais os três oxigênios ligados a eles. Como o carbono C71 não apresenta homologia com nenhum átomo este não foi incluído na análise. O valor quadrático médio (do inglês *root mean square* ou *RMS*) para os átomos analisados foi de 0,05(5) Å e o par de átomos que apresentou maior desvio foi O9 [0,1165 Å].

Direcionando agora a análise das geometrias intramoleculares para a xantona II individualmente, observou-se que a molécula é quase plana (o mesmo acontece para a xantona III). Fazendo-se uma análise para os anéis A, B e C separadamente observa-se que o valor quadrático médio dos mesmos é de 0,0052 Å [com maior desvio para C9a de 0,009(1) Å], 0,0068 [maior desvio para C7, 0,010(1) Å] e 0,0116 Å [maior desvio de 0,015(1) Å para C4a], respectivamente. Então, nota-se que não há um desvio significativo em relação à planaridade. Outra consideração é com relação à planaridade de toda a molécula, sendo que ao incluir os 14 átomos que formam os anéis A, B e C nota-se que o valor quadrático médio

assume o valor de 0,0302 Å em que 0,056(2) Å é o maior desvio em relação ao plano ocorrendo para o átomo C7.

Passando-se um plano através dos átomos que compõem o núcleo xantona observa-se que realmente os átomos que compõem o sistema xantônico estão sobre o plano. Na Figura 3.2.2 mostra-se uma perspectiva lateral da molécula onde o plano está representado por uma linha preta. Nesta, evidencia-se um pequeno deslocamento do carbono C71 em relação a esse plano. A princípio, já se esperava que os átomos ligados diretamente ao anel xantona fossem coplanares, pois este se trata de um corpo rígido. Entretanto, o átomo de carbono C71 que está ligado ao oxigênio O7 tem liberdade para girar em torno da ligação C7–O7. Desta forma, podendo localizar-se em diversas posições ao redor do mesmo. Porém, este metil está muito próximo do plano com um ângulo de torção formado por C8–C7–O7–C71 de apenas 3,02(3)°.

Figura 3.2.2 – Vista lateral da molécula e o plano, mostrado como uma linha preta, que passa pelos quatorze átomos que formam os três anéis xantônicos.

Da mesma maneira que se procedeu para a xantona I, para todas as análises de comprimentos e ângulos de ligação foi utilizado o *Mogul* (BRUNO et al., 2004). As tabelas contendo estas informações podem ser vistas no Apêndice B. As comparações dos parâmetros geométricos da xantona II e da xantona III determinadas neste trabalho, comparadas com moléculas similares determinadas por DRX e que estão depositadas no CSD (ALLEN, 2002) mostraram que os valores experimentais encontrados neste trabalho não apresentam nenhum desvio acentuado do que se esperava para cada tipo de parâmetro existente nas espécies estudadas. Alguns ligeiros desvios são decorrentes do efeito de ressonância envolvendo os átomos O1–C1–C9a–C9–O9, como havia sido observado na xantona I, também foram salientados no estudo realizado pelo *Mogul* (BRUNO et al., 2004). Na Tabela 3.2.2 estão representados os comprimentos de ligação dos átomos que estão envolvidos no efeito de delocalização eletrônica comparados com os valores encontrados pelo *Mogul* para o referente fragmento.

Tabela 3.2.2 – Comprimentos de ligação (Å) dos átomos envolvidos na ressonância comparados com valores médios encontrados pelo *Mogul*.

Fragmento	Valor médio	Xantona II	Xantona III
O1–C1	1,36(2)	1,354(3)	1,313(4)
C1=C9a	1,40(2)	1,417(3)	1,416(4)
C9a–C9	1,47(3)	1,441(3)	1,440(4)
C9=O9	1,22(2)	1,247(2)	1,244(3)

Observa-se que os comprimentos de ligação simples, O1–C1 e C9a–C9, tanto para a xantona II quanto para a xantona III apresentam um valor ligeiramente menor que o valor esperado para uma ligação simples entre O–C como também para C–C. Já para os comprimentos de ligação dupla observa-se que as ligações C1=C9a e C9=O9 presentes nas duas estruturas são maiores que os valores esperados para interações C=C e C=O. Então, este comportamento salienta o envolvimento deste conjunto de átomos no efeito de ressonância destas estruturas.

Este efeito de delocalização eletrônica nessa região é de extrema importância para estabilizar a interação intramolecular (efeito LHAR), onde o hidrogênio faz uma espécie de “ponte” com os demais átomos envolvidos no híbrido de ressonância formando um anel de seis membros (Figura 3.2.1). Analisando os comprimentos de ligação envolvidos na ressonância dessas duas xantonas (Tabela 3.2.2), observa-se que em ambas a carbonila (C9=O9) sofre praticamente o mesmo desvio, ao passo que a hidroxila (C1–O1) da xantona III sofre maior alteração em relação ao valor esperado. Com isso, supõe-se que o sistema O1–C1–C9a–C9–O9 da xantona diidroxilada está mais ressonante que o mesmo sistema da xantona metoxilada.

Na tabela 3.2.3 estão representadas as ligações de hidrogênio intermoleculares que ocorrem nas duas xantonas di-oxigenadas estudadas neste trabalho. Em ambas as estruturas existem a formação de uma cadeia infinita que se estende ao longo do eixo *a* (Figura 3.2.3). Com relação à interação que ocorre em II, esta pode ser classificada como uma ligação de hidrogênio não-clássica (ALLEN et al., 1996; STEINER, 2002), pois envolve um aceptor de hidrogênio forte (O9) e um doador de hidrogênio fraco (C71), assim esta interação é considerada uma ligação de hidrogênio moderada ou mesmo fraca. Por outro lado, a ligação de hidrogênio que estabiliza a estrutura cristalina da xantona III é classificada como clássica uma vez que envolve um aceptor (O9) e um doador (O7) de hidrogênio forte.

Tabela 3.2.3 – Ligações de hidrogênio das xantonas II e III.

Xantona	$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
II	O1-H1 $\cdots$ O9	0,95(3)	1,75(3)	2,582(3)	146(3)
	C71-H71 $c\cdots$ O9 ⁱ	0,96	2,59	3,111(3)	114
III	O1-H1 $\cdots$ O9	1,18(6)	1,47(7)	2,598(4)	158(5)
	O7-H7 $\cdots$ O9 ⁱⁱ	1,01(5)	1,80(5)	2,765(3)	159(4)

Códigos de simetria= $\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, $1-z$; $ii = -\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, $-z$ Figura 3.2.3 – Representação das ligações de hidrogênio intermoleculares das xantonas II e III formando uma cadeia infinita ao longo do eixo a .

Curiosamente, mesmo sendo quimicamente diferentes e por apresentarem interações intermoleculares de intensidade diferente, nota-se que tanto a molécula doadora de próton como a aceptora de próton apresentam-se orientadas da mesma maneira nas estruturas de II e de III (Figura 3.2.3). Mais interessante ainda é que se expandindo as moléculas de ambas a estrutura observa-se que é mantida disposição das moléculas dentro da cela unitária é a mesma como se fosse a mesma estrutura. Na Figura 3.2.4 ilustra-se a cela unitária da xantona II (*empacotamento 1*) e da xantona III (*empacotamento 2*) ambas vistas ao longo do eixo a . Através desta tem-se uma idéia da similaridade entre as duas estruturas cristalinas que vai além das semelhanças no padrão das ligações de hidrogênio.

Figura 3.2.4 – Representação do empacotamento cristalino das xantonas di-oxigenadas visto ao longo do eixo *a*. *Empacotamento 1* é a cela unitária da xantona II e o *Empacotamento 2* está mostrando a cela unitária da xantona III.

Como as duas estruturas têm o mesmo grupo espacial, $P2_12_12_1$, parâmetros de cela similares, interações moleculares com organizações semelhantes e o mesmo arranjo tridimensional, sendo que a cela do *empacotamento 1* é um pouco maior devido à presença de uma metila a mais na estrutura, essas semelhanças sugerem que estes compostos podem ser considerados como isoestruturais. Este fenômeno é bastante comum em minerais (WHITE et al., 1965), porém menos comum em compostos orgânicos, sendo que um exemplo são os triterpenos pentacíclicos lupeol (CORRÊA et al., 2009) e $3\beta,30$ -diidroxilup-20(29)-eno (PIMENTA et al., 2006) que cristalizaram no mesmo grupo espacial, $P4_3$, e apresentaram disposições similares dentro da cela unitária, porém diferentes forças nas interações intermoleculares.

No caso de isomorfismo pode-se dizer que as interações intermoleculares assumem um papel muito importante para que as duas estruturas apresentem o mesmo arranjo interno. Em geral, destacam-se as ligações de hidrogênio intermoleculares como uma das forças que mais contribuem energeticamente para a estabilização do empacotamento cristalino, além de sua importância na estabilização de uma determinada conformação molecular. No entanto, pouca atenção é direcionada para interações intermoleculares mais fracas. Estas também são responsáveis por manter a organização molecular dentro da rede cristalina. Em sistemas

aromáticos, como as xantonas, são bastante comuns, mas pouco reportado, as interações π - π . Na Figura 3.2.5 está ilustrado a disposição das moléculas da xantona II que participam das interações π - π e união entre os centróides (Cg). Por convenção, os três centróides distintos são nomeados como Cg1, Cg2 e Cg3 para os anéis A, B e C, respectivamente.

Figura 3.2.5 – Representação das interações π - π que estão unidas pelos centróides (Cg). [Códigos de simetria: i = 1+x, y, z; e ii = -1+x, y, z].

Nota-se a existência de duas interações com magnitudes diferentes. Uma entre Cg1–Cg3 que está separada por 3,626 Å com um deslocamento entre os centróides de 19,84°, e a outra envolve os centróides Cg2–Cg3 apresentando uma distância entre eles de 3,543 Å e um deslocamento angular de 18,70°. Como a estrutura molecular da xantona II é isomórfica com a xantona III, as mesmas interações presentes em uma também são observadas na outra, porém com magnitudes diferentes. Dentro do empacotamento da xantona III a distância intermolecular Cg1–Cg3 é de 3,652 Å (deslocamento angular de 21,60°) e a distância entre os centróides Cg2–Cg3 é de 3,625 Å, com um deslocamento angular de 21,88°.

Tendo como base a distâncias entre os centróides conclui-se que a interação π - π que ocorre na xantona II é mais forte que a interação π - π da xantona III. Intuitivamente, por apresentar uma metila, grupamento apolar, já poderia se esperar que a xantona II apresentasse interações hidrofóbicas mais intensas. De fato, este substituinte assume um papel crucial sobre a intensificação da interação π - π , porém sua contribuição não ocorre diretamente, pois

esta metila não se encontra envolvida no miolo ou nas proximidades desta interação hidrofóbica.

De fato, o efeito causado pela metila está relacionado com a menor retirada de densidade eletrônica do anel B causada por O7. Com isso, o anel B da xantona II está mais rico em elétrons π do que o anel B da xantona III, contribuindo para uma interação mais intensa com o anel C (deficiente em elétrons π) no caso da xantona II. É devido a isso que se observa a diferença de aproximadamente 0,083 Å entre os centróides Cg2–Cg3 de uma xantona em relação à outra. Uma diferença menor comparando os centróides Cg1–Cg3 é observada (igual a 0,025 Å). Esta apresenta menor diferença na magnitude, pois a interação está relacionada com a similaridade entre o anel A de ambas com a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular.

Neste caso, a idéia geral é que para existir uma interação mais forte entre os centróides deve existir uma diferença de carga considerável. Assim, o anel A da xantona II deve apresentar menor deficiência de densidade eletrônica, pois apresenta uma interação Cg1–Cg3 mais forte. Uma justificativa para que a interação π – π entre os centróides Cg1–Cg3 na xantona III seja mais fraca pode ser pelo fato que nesta estrutura o efeito de ressonância seja maior, assim, existe uma maior retirada de elétrons no anel A desta comparado com a xantona II que está menos ressonante.

3.3 Xantonas tri-oxigenadas

Até o momento, descreveu-se uma xantona mono-oxigenada e duas xantonas di-oxigenadas. Nesta seção será realizada a análise de cinco xantonas tri-oxigenadas (IV-VIII). Com a finalidade de simplificar a análise cristalográfica, os compostos serão estudados separadamente. Mesmo discutindo a estrutura de cada xantona individualmente, dividiu-se a discussão das cinco xantonas em duas partes principais de acordo com sua substituição. A primeira parte envolve xantonas tri-oxigenadas que apresentam pelo menos uma substituição na posição 1, ou também chamada de posição *orto*. Nesta divisão estão incluídas as xantonas 1,5-diidroxi-3-metoxixantona (IV), 5-hidroxi-1,3-dimetoxixantona (V) e 1,5-diidroxi-8-metoxixantona (VI). A outra parte é composta por duas xantonas que não apresentam substituição na posição 1 que são a 4-hidroxi-2,3-dimetoxixantona (VII) e 2,3,4-

trimetoxixantona (VIII) cuja principal característica das mesmas são as substituições na posição 2,3,4.

As xantonas tri-oxigenadas também têm sido estudadas quanto à suas propriedades biológicas. A xantona IV destaca-se pelo seu potencial contra tuberculose (CHEN et al., 2006). Recentemente, a xantona V teve seu potencial antioxidante comparado com outras xantonas tri-oxigenadas, mas este composto apresentou-se menos ativos do que xantonas mais hidroxiladas (ZHONG et al., 2008). Outro composto bioativo é a xantona VI que tem se mostrado um potente agente antimutagênico (WALL, 1992). A respeito das xantonas 2,3,4-substituídas, estas tem se mostrado menos atrativas, pois apenas a xantona VIII foi avaliada biologicamente e apresentou moderado poder inibitório da enzima monoamina oxidase (GNERRE et al., 2001).

3.3.1 Xantonas tri-oxigenadas *orto*-substituídas

As xantonas tri-oxigenadas que apresentam substituição na posição *orto* (IV, V e VI) foram cristalizadas utilizando basicamente o mesmo procedimento experimental que inclui solubilizar a amostra em um solvente mais volátil no qual a mesma é solúvel (metanol ou etanol) e, posteriormente, adicionar um contra-solvente menos volátil no qual a xantona é praticamente insolúvel (água). Deste modo, as xantonas IV e VI foram cristalizadas em soluções de metanol/água 1:1 (v/v) após o período de 10-15 dias em um recipiente fechado. Ao passo que cristais de qualidade para a xantona V foram obtidos a partir de uma solução etanol/metanol/água 1:1:1 (v/v), em um recipiente fechado após um período de aproximadamente 20 dias. Todos os cristais foram obtidos a temperatura ambiente.

Após a coleta de dados e o refinamento estrutural, obtiveram-se os dados estruturais para cada uma das três xantonas *orto*-substituídas. Os principais parâmetros cristalográficos podem ser visualizados na Tabela 3.3.1.

Tabela. 3.3.1 – Principais parâmetros cristalográficos para as xantonas IV, V e VI.

Xantonas	IV	V	VI
Formula Molecular	C ₁₄ H ₁₀ O ₅	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C ₁₄ H ₁₀ O ₅ · H ₂ O
Massa molecular (g/mol)	258,22	272,25	276,24
Temperatura (K)	298	298	298
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrômbico	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	Pbca	Pna2 ₁
Cela unitária (Å, °)	<i>a</i> = 10,6632(3)	<i>a</i> = 15,5881(4)	<i>a</i> = 15,1920(4)
	<i>b</i> = 7,2652(2)	<i>b</i> = 13,9061(2)	<i>b</i> = 20,0877(5)
	<i>c</i> = 14,1689(4)	<i>c</i> = 22,2792(5)	<i>c</i> = 3,9823(1)
	β = 92,729(1)		
Volume (Å ³)	1096,42(5)	4829,46(18)	1215,29(5)
Z	4	16	4
Densidade (g/cm ³)	1,564	1,498	1,510
μ (mm ⁻¹)	0,120	0,113	0,120
F(000)	536	2272	576
Tamanho do cristal (mm ³)	0,040 x 0,096 x 0,273	0,072 x 0,090 x 0,375	0,030 x 0,115 x 0,385
Intervalo de θ	3,15 a 25,32°	3,13 a 25,68°	3,32 a 26,01°
Reflexões coletadas	3809	8639	19111
Reflexões independentes	1991 [R _{int} = 0,0305]	4572 [R _{int} = 0,0378]	1362 [R _{int} = 0,0785]
Completeza para θ (%)	99,7	99,7	99,3
Dados / restrições / parâmetros	1991 / 0 / 181	4572 / 0 / 373	1362 / 1 / 183
S	0,968	1,031	1,187
Índices R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0413; wR2 = 0,0971.	R1 = 0,0446; wR2 = 0,1019.	R1 = 0,0531; wR2 = 0,1267.
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0755; wR2 = 0,1124	R1 = 0,0751; wR2 = 0,1134	R1 = 0,0609; wR2 = 0,1303
$\Delta\rho_{\max.}$ e $\Delta\rho_{\min.}$ (e. Å ⁻³)	0,172 e -0,182	0,199 e -0,210	0,148 e -0,187

3.3.1.1 Estudo da 1,5-diidroxi-3-metoxixantona (IV)

Na Figura 3.3.1.1.1 está representada a estrutura da xantona IV com os átomos nomeados e a ligação de hidrogênio intramolecular. Os principais parâmetros cristalográficos podem ser vistos na Tabela 3.3.1.

Figura 3.3.1.1.1 – Desenho da unidade assimétrica da xantona IV mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular por uma linha tracejada e os elipsóides com deslocamento térmico de 50%. Os anéis e átomos não hidrogenóides estão nomeados.

A análise das geometrias intramoleculares da xantona IV indicou que a molécula é praticamente planar. Passando-se um plano médio por cada um dos anéis A, B e C obtém-se um desvio RMS de 0,0076, 0,0047 e 0,0051, respectivamente. Os átomos que mais desviam do plano formados pelos anéis são C1 [0,011(1) Å], C8 [0,007(1) Å] e O9 [0,012(2) Å]. Quando se compara a planaridade dos três anéis juntos encontra-se um desvio RMS de 0,0215 e o átomo que mais desvia desse plano é C6 [0,035(1) Å]. Como se esperava, os átomos ligados diretamente aos anéis são coplares, cujo desvio para O1, O3, O5 e O9 é de apenas 0,063(2) Å, 0,023 (2) Å, 0,033 (2) Å e 0,012 (2) Å, respectivamente. Por outro lado, o grupo metila C31 que está ligada ao oxigênio O3 tem liberdade para girar em torno da ligação C3–O3. Nesta estrutura, a metoxila encontra-se do lado oposto ao carbono C2 que resulta em um ângulo de torção C2–C3–O3–C31 de -179,1(2)°. Esta metoxila está praticamente no mesmo plano do anel A, e isso é salientado pela distância entre o plano médio que passa pelo anel A e a metila C31 que está deslocado de apenas 0,008(3) Å, ou seja, a metila é coplanar ao anel A.

Com relação aos outros parâmetros intramoleculares, os quais incluem os comprimentos e ângulos de ligação, observa-se que não existe nenhuma discrepância do esperado de acordo com estruturas cristalinas de moléculas quimicamente similares (BRUNO

et al., 2002). Ao mesmo tempo, vale ressaltar novamente a presença do efeito da ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR) que envolve o fragmento O9–C9–C9a–C1–O1–H1. A evidência do efeito de ressonância é observada pelos comprimentos de ligação dos átomos não hidrogenóides (Tabela 3.3.1.1.1). Como se observa nesta tabela, os comprimentos de ligação dos átomos analisados sofrem algumas variações em relação os valores médios encontrados pelo *Mogul* (BRUNO et al., 2002), onde os comprimentos das ligações simples C9–C9a e C1–O1 se encurtam, enquanto os comprimentos das ligações duplas O9=C9 e C9a=C1 são ligeiramente maiores comparados com o valor médio (Tabela 3.3.1.1.1).

Tabela 3.3.1.1.1 – Comprimentos de ligação da xantona IV envolvidos na ressonância comparados com os resultados da análise do *Mogul*.

Fragmento	Comprimento de ligação (Å)	Valor médio (Å)
O9=C9	1,252(2)	1,23(2)
C9–C9a	1,435(2)	1,47(3)
C9a=C1	1,423(2)	1,41(2)
C1–O1	1,350(2)	1,36(2)

Outra parte da molécula que também pode estar envolvida em um sistema ressonante é o fragmento O10–C10a–C5–O5. Neste caso, também se observa suaves modificações nos comprimentos de ligações, de maneira que O10–C10a [1,368(2) Å] e C5–O5 [1,358(2) Å] são menores que o valor médio esperado para esses fragmentos que são 1,39(1) e 1,36(2), respectivamente. Já o fragmento C10a=C5 [1,401(2) Å] sofre menos variações ainda em relação ao valor esperado 1,39(2) Å, pois se observa que nos casos onde os sistemas ressonantes envolvem átomos, que estão inseridos dentro de um anel aromático, os desvios em relação aos valores comprimentos de ligações esperados não são muito grandes. Isso se deve ao fato que o sistema de ressonância do anel aromático compensa a perda de densidade eletrônica para o sistema ressonante externo. O fato de ocorrer esse tipo de conjugação nessa região da molécula pode contribuir para a estabilização do radical fenoxi (Ar–O•) que seria fundamental para o poder antioxidante desse composto (SHEN; JI, 2008).

Em princípio, existe uma contribuição mútua entre as interações intramoleculares sobre as intermoleculares e *vice-versa*. Nota-se que o fato do átomo O5 estar envolvido em um sistema ressonante contribui para que o mesmo apresente maior carga negativa. Isso contribui para a formação de uma ligação de hidrogênio intermolecular forte, O5–H5···O9, que unem as moléculas da xantona IV ao longo de uma cadeia infinita que se estende na direção cristalográfica *c* (Figura 3.3.1.1.2; Tabela 3.3.1.1.2).

Esta ligação de hidrogênio intermolecular envolvendo O5–H5···O9, que são fragmentos envolvidos na deslocalização eletrônica, também consiste em um tipo de LHAR. Só que neste caso é uma ligação de hidrogênio intermolecular (GILLI et al., 1993). Ao mesmo tempo, o fato de O9 estar envolvido no efeito LHAR intramolecular favorece, a intensificação desta ligação de hidrogênio. Com isso, observa-se que o comprimento da ligação C9=O9 aumenta ainda influenciado por estas duas interações.

Figura 3.3.1.1.2 – Ligações de hidrogênio intermolecular vista sobre o plano *ac*. Códigos de simetria: *i*= 2-*x*,1-*y*, -*z*; *ii*= *x*, $\frac{3}{2}$ -*y*, $-\frac{1}{2}$ +*z*; *iii*= *x*, $\frac{3}{2}$ -*y*, $\frac{1}{2}$ +*z*.

Na Figura 3.3.1.1.2, estão ilustrados as ligações de hidrogênio fracas que envolvem átomos de hidrogênio arílicos e que unem as cadeias infinitas. As interações C8–H8···O5 e C4–H4···O1 auxiliam na estabilização ao longo da direção *c* (Tabela 3.3.1.1.2). Cada cadeia formada ao longo da direção *c* está emparelhada com outra cadeia que cresce em direção oposta e as moléculas unidas pelas mesmas interações. As duas cadeias antiparalelas são

conectadas pela ligação centrossimétrica C2–H2...O3 que se estende ao longo do eixo *a*. Além de conectar as duas cadeias antiparalelas, a ligação de hidrogênio fraca C2–H2...O3 apresenta um outro papel importante que deve ser destacado. À medida que as moléculas se empacotam e se forma esta interação, o fragmento C2–H2 repulsa o grupo metila C31 de maneira que o mesmo se oriente em uma posição oposta ou para baixo tomando como referência a Figura 3.3.1.1.1. Com isso, a orientação deste grupo metoxila é determinada pelo efeito estérico entre duas espécies polares, e não por atrações intermoleculares.

Tabela 3.3.1.1.2 – Representação das principais ligações de hidrogênio da xantona IV.

<i>D</i> –H... <i>A</i>	<i>D</i> –H (Å)	H... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> –H... <i>A</i> (°)
O1–H1...O9	0,99(3)	1,66(3)	2,577(3)	153(3)
O5–H5...O9 ⁱ	0,98(3)	1,79(3)	2,731(2)	159(2)
C8–H8...O5 ⁱⁱ	0,93	2,59	3,459(2)	156
C4–H4...O1 ⁱ	0,93	2,63	3,531(2)	162
C2–H2...O3 ⁱⁱⁱ	0,93	2,62	3,521(2)	163

Códigos de simetria: i = *x*, $\frac{3}{2}$ -*y*, $\frac{1}{2}$ +*z*; ii = *x*, $\frac{3}{2}$ -*y*, $-\frac{1}{2}$ +*z*; iii = 2-*x*, 1-*y*, -*z*.

Este tipo de interação, C–H...O, tem sido bastante estudada nos últimos anos e sua natureza ainda é muito questionada, pois se trata de uma interação fraca que não contribui muito energeticamente (~0,5 kJ/mol), comparado com uma ligação de hidrogênio clássica (~30 kJ/mol) (STEINER; DESIRAJU, 1998). Geralmente, as distâncias entre carbono (doador) e oxigênio (aceptor) de hidrogênio são maiores que a soma dos raios de van der Waals (~3,2 Å) destes dois átomos (DESIRAJU, 1991; STEINER, 2002). Muitos autores consideram que em uma ligação de hidrogênio, necessariamente, a distância entre o átomo doador e acceptor tem que ser igual ou menor que a soma dos raios de van der Waals destes dois átomos, pois desta maneira existe a penetração da nuvem eletrônica do átomo doador no átomo acceptor intermediada pelo hidrogênio (EMSLEY, 1980; JOESTEN, 1982). No entanto, em termos práticos não é bem assim que ocorre dentro de um ambiente cristalino. Em muitos casos, a distância C...O em interações intermoleculares são maiores que soma dos raios de van der Waals destes átomos. Em uma interação o valor médio que esta distância apresenta varia de sistema para sistema, ou seja, depende da espécie dos átomos doadores e aceptores podendo variar de 3,0–3,6 Å (STEINER, 2002). Segundo Steiner (2002), o valor médio de uma

distância C $\cdots$ O que envolve um átomo de carbono arílico, como está representado na Figura 3.3.1.1.2 é de 3,54(4)Å, o que está dentro do que foi encontrado na estrutura da xantona IV (Tabela 3.3.1.1.2).

Ainda sobre as interações intermoleculares que contribuem para a estabilização do empacotamento de IV, enfatizam-se as interações que ocorrem entre os elétrons π (interações π - π). Estas interações são observadas pelas distâncias entre os centróides de dois anéis que estão dispostos de maneira paralela e levemente deslocados (Figura 3.3.1.1.3). Na xantona IV ressaltam-se esta interação que unem os anéis benzeno, A, com o γ -pirano, C, de duas moléculas que estão relacionadas por um centro de inversão. Nesta estrutura, as moléculas estão dispostas de maneira que não existe a formação de uma cadeia infinita, mas sim dímeros ligados por interação π - π que se estendem ao longo do eixo *b*.

Figura 3.3.1.1.3 – Interações π - π que unem duas xantonas centrossimétricas.

Na Figura 3.3.1.1.4 está representado o empacotamento cristalino da xantona IV. A Figura 3.3.1.1.4a mostra uma projeção ao longo do eixo *b*, ao passo que a Figura 3.3.1.1.4b ilustra uma perspectiva ao longo de *c*. No primeiro caso (ao longo de *b*), enfatiza-se a vista superior das interações π - π e observa-se que as moléculas encontram-se levemente deslocadas na direção *c*. Ainda nesta ilustração, pode-se observar a vizinhança da metila C31 e percebe-se que uma rotação de 180° na mesma geraria uma grande repulsão com o anel aromático próximo, ou seja, a metila em outra conformação não seria favorável.

Figura 3.3.1.1.4 – (a) Empacotamento cristalino da xantona IV ao longo de *b* e (b) empacotamento ao longo de *c*.

A Figura 3.3.1.1.4b mostra a formação de um arranjo na forma de X. Neste arranjo em X as moléculas estão unidas por ligações de hidrogênio fortes (Figura 3.3.1.1.2) sendo que as moléculas estão relacionadas por planos de deslizamento *c*. Nas regiões vizinhas ao conjunto de moléculas que formam o arranjo em X é onde que ocorre maior parte das interações fracas.

3.3.1.2 Estudo da 5-hidroxi-1,3-dimetoxixantona (V)

Os dados cristalográficos da 5-hidroxi-1,3-dimetoxixantona (V) podem ser observados na Tabela 3.3.1. Esta xantona apresenta algumas semelhanças com a xantona (IV). Por exemplo, substituições na mesma posição diferindo somente na presença de uma metila a mais na posição 1. A princípio, como ocorreu para as xantonas di-oxigenadas (II e III) que são isoestruturais, esperava-se que o mesmo pudesse ser observado para as xantonas IV e V. No entanto, elas apresentaram parâmetros de cela, sistemas cristalinos e grupos espaciais diferentes. Assim, a hipótese de que mudando apenas um substituinte poderia conservar o mesmo padrão no empacotamento não procede para as xantonas tri-oxigenadas IV e V. Acredita-se que o aumento do grau de oxigenação no núcleo xantona atribui à substância mais regiões onde podem participar de ligações de hidrogênio. Com isso, são possíveis mais arranjos cristalinos formados por diferentes padrões de ligações intermoleculares.

De imediato pode-se atribuir que as diferenças no arranjo espacial entre as xantonas IV e V são decorrentes das diferenças apresentadas na unidade assimétrica de cada estrutura. Pois, na xantona V, diferentemente da xantona IV, observa-se a existência de duas moléculas na unidade assimétrica (Figura 3.3.1.2.1).

Figura 3.3.1.2.1 – Representação das moléculas que compõem a unidade assimétrica da xantona V, que difere quanto a conformação da metoxila da posição 3. *Molécula 1* apresenta conformação *trans* e *molécula 2* adota a conformação *cis*.

Quando comparado com a xantona IV esperava-se que fosse encontrada somente a molécula na conformação *trans* (*Molécula 1*), além disso, esta seria a conformação que sofreria menor impedimento estérico em relação à metoxila ligada na posição 1. No entanto, as conformações *trans* e *cis* foram encontradas. Isso sugere que existem duas conformações de menor energia.

Assim, para avaliar a essa hipótese foram realizados cálculos teóricos DFT da energia potencial de cada conformação variando o ângulo de torção da metila em torno da ligação σ C3–O3. Os dados de energia potencial foram obtidos no intervalo de 0° à 360° com um passo de 10° para cada ponto (Figura 3.3.1.2.2). Observou-se que na xantona V realmente existem duas regiões de menor energia, cujo mínimo global ocorre em 0° . Assim, o mínimo correspondente à 0° (igual a 360°) é referente à conformação *cis*, e a outra região de menor energia está em 180° que é compatível à forma *trans*, cuja energia relativa é de 11,42 kcal/mol.

Figura 3.3.1.2.2 – Curva da energia potencial variando de 0° a 360° o ângulo de torção (ϕ) que envolve os átomos C2–C3–O3–C31 da xantona V.

Ao contrário do esperado no início, os resultados indicaram a conformação em *cis* como mais favorável energeticamente do que a conformação em *trans*. Com isso, subentende-se que o impedimento estérico da metoxila ligada na posição 1 não seria um fator adverso, mas sim favorável para a existência da molécula com a conformação *cis*. Esse aspecto benéfico poderia ser devido alguma interação hidrofóbica intramolecular existente entre as metilas C22 e C32.

Comparando a *Molécula 1* com a *Molécula 2* sem considerar os átomos C31 e C32, observa-se que as moléculas são muito similares, e a evidencia disso foi confirmada por uma análise realizada pelo WinKabsch (ARAUJO, 2002). A análise com dezenove átomos homólogos indicou que o valor quadrático médio entre esses átomos é de 0,09(7) Å. Os maiores desvios ocorrem entre os átomos C21/C22 e O3/O31 com os valores de 0,2540 Å e 0,1906 Å, respectivamente. O menor desvio entre O3 e O31 comparado com C21 e C22 não causa surpresa, pois esta metoxila ligada à posição 1 também apresenta certa liberdade para virar. Porém, tal liberdade é bem menor do que a outra metoxila da posição 3, devido à proximidade da carbonila que impede estericamente sua aproximação. Assim, a conformação

de menor repulsão é próxima ao plano formado pelos anéis aromáticos, mas podem estar susceptíveis a ligeiros desvios causados por interações intermoleculares.

Considerando que a parte da frente da molécula vista na Figura 3.3.1.2.1 está acima do plano do papel e que a parte de trás está abaixo do plano, observa-se que o átomo C21 da *Molécula 1* está rotado para trás [ângulo de torção C2–C1–O1–C21 = 9.3(2)°] e encontra-se a uma distância de 0,263 Å do plano médio que corta o anel A. Já na *Molécula 2*, o átomo C22 está levemente deslocado [0,054 Å] e desta vez para frente do plano assumindo um ângulo de torção entre os átomos C12–C11–O11–C22 de apenas -3.2(2)°.

Nesta estrutura, não se observa ligações de hidrogênio intramoleculares, porém o estudo das interações intermoleculares revelou a existência de ligações de hidrogênio forte, característica entre as xantonas IV e V (Figura 3.3.1.2.3; Tabela 3.3.1.2.1).

Figura 3.3.1.2.3 – Ligações de hidrogênio fortes conectando *Molécula 1*...*Molécula 1* e *Molécula 2*...*Molécula 2*. Código de simetria: i= -1/2+x, y, 1/2-z; ii= 1/2+x, 1/2-y, 1-z.

Tabela 3.3.1.2.1 – Ligações de hidrogênio da xantona V.

<i>D</i> –H... <i>A</i>	<i>D</i> –H (Å)	H... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> ... <i>A</i> (Å)	<i>D</i> –H... <i>A</i> (°)
O5–H5...O9 ⁱ	0,93(3)	1,72(3)	2,638(2)	169(2)
O15–H15...O19 ⁱⁱ	0,94(3)	1,72(3)	2,664(2)	176(3)
C31–H31b...O5 ⁱⁱⁱ	0,96	2,48	3,384(2)	156
C32–H32c...O3 ^{iv}	0,96	2,68	3,055(2)	103
C22–H22c...O13 ⁱ	0,96	2,81	3,418(2)	134

Códigos de simetria: i= x-1/2,+y,-z+1/2; ii= x+1/2,-y+1/2,-z+1; iii= -x,-y,-z+1; iv= x,-y+1/2,+z-1/2.

Estas ligações de hidrogênio são classificadas como forte porque envolve um bom aceptor de hidrogênio (O9 e O19) e um bom doador de hidrogênio (O5 e O15) (EMSLEY, 1980). Como pode ser visto na Figura 3.3.1.2.3, esse tipo de ligação une duas moléculas que são equivalentes por simetria, ou seja, essas ligações ocorrem apenas entre *Molécula*

$1 \cdots \text{Mol\'ecula } 1$ e $\text{Mol\'ecula } 2 \cdots \text{Mol\'ecula } 2$ formando duas cadeias independentes que crescem ao longo da direção a . Al\'em das ligações de hidrog\^enio fortes, existem tamb\'em ligações de hidrog\^enio fracas mantidas por $\text{C-H} \cdots \text{O}$ que se estendem ao longo da direção c (Tabela 3.3.1.2.1). Isso faz com que ocorra a formação de duas teias bidimensionais independentes arranjadas em ziguezague formadas por *Mol\'eculas* 2 que estão em *cis* (azul) e por *Mol\'eculas* 1 em *trans* (verde) (Figura 3.3.1.2.4).

Figura 3.3.1.2.4 – Representação do empacotamento cristalino da xantona V visto ao longo de a . *Mol\'ecula* 2 com metoxila *cis* está em azul e *Mol\'ecula* 1 com metila em *trans* está em verde.

Dentro do empacotamento cristalino observa-se que ambas as teias estão arranjadas paralelamente e são conectadas *via* ligações de hidrog\^enio fracas (Figura 3.3.1.2.5; Tabela 3.3.1.2.1). De acordo com a anlise cristalogrfica, observa-se que este tipo de ligação de hidrog\^enio ´ responsvel por estabilizar as conformações *cis* e *trans*. Na Figura 3.3.1.2.5, ressalta-se que as mol\'eculas que apresentam a metila C31 em *trans* formam dímeros centrossim\'etricos unidos pela ligação $\text{C31-H31b} \cdots \text{O5}$. De certa forma, esta ligação ´ uma das principais responsveis por manter esta metila fixa na conformação *trans*. Como tamb\'em pode ser visualizado, o grupo metila em *cis* C32 a $-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$ participa de uma ligação de hidrog\^enio fraca com o tomo de oxig\^enio O3 de uma mol\'ecula *trans* que está a $-x, -y, 1-z$ (Figura 3.3.1.2.5). Esta interação $\text{C32-H32c} \cdots \text{O3}$ assume um papel importante para a estabilização da conformação *trans*, pois quando a *Mol\'ecula* 2 se aproxima do tomo O3 da

Molécula 1 para se ligar intermolecularmente, o grupamento metila C32 (*Molécula 2*) repulsa a metila C31 (*Molécula 1*) contribuindo para a permanência da mesma na conformação *trans*. Ao mesmo tempo, a aproximação da metila C22 a $\frac{1}{2}+x, y, \frac{1}{2}-z$ para formar a ligação C22–H22c···O13 repele a metila C32 contribuindo para a sua fixação na conformação *cis*.

Figura 3.3.1.2.5 – Ligações de hidrogênio fracas que estabilizam a conformação das metoxilas *cis* (azul) e em *trans* (verde). [Código de simetria: i= -x, -y, 1-z; ii= -x, -1/2+y, 1/2 -z; iii = 1/2+x, y, 1/2 -z].

Portanto, a presença de duas conformações (*trans* e *cis*) dentro de um mesmo retículo cristalino está diretamente relacionada com as ligações de hidrogênio fracas e também com os efeitos estéricos que existem entre as metilas.

Além das ligações de hidrogênio fortes e fracas existem interações hidrofóbicas, do tipo π - π e C-H··· π , que também auxiliam na estabilização do empilhamento entre as camadas paralelas observadas na Figura 3.3.1.2.4. Nesta estrutura, como ocorreu em IV, observa-se que não existe uma cadeia infinita formada por interações π - π , tal como se observou para as xantonas mono e di-oxigenadas.

Na Fig. 3.3.1.2.6 estão ilustradas as interações π - π e C-H··· π que ocorrem na estrutura da xantona V. Estas interações são um pouco diferentes do que foi visto até o momento, pois ocorrem entre duas moléculas independentes por simetria. As interações π - π acontecem entre os centróides Cg1 da *Molécula 1* e Cg3 da *Molécula 2* e estão separados por uma distância de

3,621 Å [deslocamento de 13,12°]. O outro contato é entre os centróides Cg3 da *Molécula 1* e Cg1 da *Molécula 2*, cujo comprimento entre os mesmos é de 3,467 Å e o deslocamento entre os centróides de 18,33°. O que chama bastante atenção é a diferença de magnitude entre as duas interações (~0,15 Å). Anteriormente, para as xantonas I, II, III e IV as diferenças ficavam na segunda ou terceira casa decimal, pois nessas estruturas as interações π - π ocorriam em moléculas que se empilhavam de maneira mais orientada, ou seja, os centróides dos anéis estavam mais alinhados. Na estrutura da xantona V, nota-se que existe uma ligeira rotação em torno do eixo formado por Cg3 da *Molécula 1* com o Cg1 da *Molécula 2*, isso faz com que a distância entre os outros dois centróides seja maior. No começo, imaginou-se que as interações mais fortes (ligações de hidrogênio) fossem as principais responsáveis por esta distorção, mas fica complicado designar com precisão quais as contribuições de cada uma.

Figura 3.3.1.2.6 – Representação das interações hidrofóbicas π - π e C-H $\cdots$ π da xantona V. [i = $\frac{1}{2}$ -x, - $\frac{1}{2}$ +y, z]

No entanto, outro tipo de interação pode auxiliar, de maneira mais palpável, na compreensão deste aspecto. Esta interação, que está sendo observada pela primeira vez neste trabalho, é a interação C-H $\cdots$ π , também conhecida como interação T que ocorre entre C31-H31c $\cdots$ Cg2. Apesar de ser uma interação intermolecular fraca, esta se orienta de tal maneira que propicia o deslocamento da *Molécula 1* dentro da estrutura cristalina. Além de sua contribuição na rotação de uma molécula independente por simetria em relação à outra, pode-

se dizer que essa interação também tem sua parcela de contribuição para a estabilização da conformação *trans*. Esta é a única interação do tipo T que ocorre nesta estrutura e o comprimento desta interação é de 2,710 Å. Os demais átomos de hidrogênio metílicos e arílicos não participam deste tipo de interação. Com isso, o centróide Cg2 da *Molécula 1* não participa de nenhuma interação intermolecular.

3.3.1.3 Estudo da 1,5-diidroxi-8-metoxixantona (VI)

A xantona VI, 1,5-diidroxi-8-metoxixantona, é um isômero da xantona IV, diferindo apenas na posição de uma metoxila, onde a xantona IV apresenta a metoxila na posição 3 e na xantona VI este grupamento está ligada à posição 8. Portanto, as xantonas IV e VI são isômeros de posição. O fato de serem isômeros levou à suposição de que ambos poderiam ter arranjos moleculares parecidos. Por apresentar os mesmos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio talvez o padrão de ligações intermoleculares pudesse se manter. E o mais interessante, é que os cristais das xantonas IV e VI cresceram nas mesmas condições e apresentaram-se morfologicamente muito parecidos (Apêndice A). Antes do experimento, isso reforçou a idéia de que o arranjo cristalino de ambas poderia ser parecido, ou seja, elas poderiam ser isoestruturais.

Entretanto, logo no início do experimento de difração de raios X observou-se através dos parâmetros de cela unitária que as xantonas IV e VI eram bastante diferentes, sendo que a primeira cristaliza em um grupo espacial monoclinico e a segunda cristaliza em um grupo espacial ortorrômbico (Tabela 3.3.1). Mesmo cristalizando em grupos espaciais diferentes nota-se que o número de molécula na cela unitária é o mesmo. Então, pelo menos o volume da cela deveria ser similar, uma vez que se trata de isômeros, mas observou-se que o volume da cela da xantona VI é consideravelmente maior que o volume da cela da xantona IV. Tal diferença foi justificada após o término do tratamento estrutural de VI, quando foi determinado que a xantona VI cristaliza-se com uma molécula de água na unidade assimétrica (Figura 3.3.1.3.1). Uma análise dos parâmetros intramoleculares como comprimento e ângulo de ligação foram realizados pelo *Mogul* (BRUNO et al., 2004) o que indicou que todos os valores correspondem ao que era esperado para moléculas similares depositadas na CSD (*Cambridge Structural Database*) (ALLEN, 2002). Como observado para outras xantonas que apresentam hidroxilas na posição *orto*, a xantona VI também apresenta o efeito de LHAR. A

existência de ressonância nesta região pode ser salientada pelos parâmetros geométricos representados no Apêndice B.

Figura 3.3.1.3.1 – Unidade assimétrica da xantona VI apresentando as interações de hidrogênio intra e intermolecular. Os elipsóides foram desenhados a 50% de probabilidade.

Enfocando-se sobre a solvatação, salienta-se que não existem muitas xantonas que apresentam água no retículo cristalino. Isso pode ser evidenciado na base de dados CSD, onde estão depositadas apenas quatro xantonas hidratadas. Destas, duas são xantonas da classe das oxigenadas, uma é prenilada e outra é glicosilada. A primeira divulgação de uma xantona hidratada ocorreu em 1987 para a xantona conhecida como Garcinona B que é um composto prenilado (RAVIKUMAR; RAJAN, 1987). As duas xantonas da classe das oxigenadas que apresentam água de hidratação é a 3,4-diidroxixantona que apresenta três águas de hidratação (GALES et al., 2005) e uma xantona pertencente à classe das penta-oxigenadas que apresenta apenas uma água de hidratação (YU et al., 2008). A última xantona que apresentou moléculas de água em sua estrutura é conhecida como mangiferina, uma xantona glicosilada que

apresentou cinco moléculas de água na unidade assimétrica (DA CRUZ et al., 2008). Tal quantidade de moléculas de água dentro da estrutura de uma xantona pode parecer um tanto quanto atípico devido ao caráter hidrofóbico do núcleo xantona, mas no caso da mangiferina as hidroxilas e um açúcar no núcleo xantona proporcionam regiões dentro da molécula que são suscetíveis a fazer ligações de hidrogênio com moléculas de água.

De fato, a xantona VI é a primeira xantona tri-oxigenadas que cristaliza com uma molécula de água. Comparado com as outras duas discutidas anteriormente (IV e V), o que parece ter contribuído para a entrada de uma molécula de água na estrutura foi a ausência de um grupamento químico na posição 3. Como pode ser observado na Figura 3.3.1.3.2 a ausência de um substituinte na posição 3 propicia a aproximação de outras moléculas com menor impedimento estérico. Desta forma, as moléculas de água organizam de maneira que ocorre a formação de canais infinitos ao longo do eixo *c* que são preenchidas por moléculas de água. Estes canais apresentam a polaridade intermediária, ou seja, não são completamente hidrofóbicos e nem hidrofílicos, de certa maneira pode-se dizer que é uma região anfipática.

Figura 3.3.1.3.2 – Perspectiva do empacotamento cristalino da xantona VI ao longo do eixo *c* representando os canais que são preenchidos por moléculas de água.

Para melhor ilustração da presença da cavidade dentro da estrutura da xantona VI omitiu-se as moléculas de água. Assim, na Figura 3.3.1.3.3 em amarelo estão representadas as cavidades que ocorrem sobre o vértice e no centro da cela unitária.

Figura 3.3.1.3.3 – Representação dos átomos como esferas de van der Waals da xantona VI onde as moléculas de água foram omitidas para melhor visualização dos canais (amarelo) formados ao longo da direção [001].

Nota-se que se esta estrutura não apresentasse as moléculas de água preenchendo os interstícios é natural que as moléculas da xantona VI não iriam se estabilizar em um cristal. Com isso, enfatiza-se a grande importância da entrada de moléculas de água para estabilizar o empacotamento da xantona VI. A cavidade formada pelas moléculas da xantona VI tem o diâmetro aproximado de 6 Å, um espaço grande para que apenas uma molécula de água preencha essa vacância. Além disso, existem poucos átomos doadores para a realização de ligação de hidrogênio dentro do canal. Assim, nota-se que as moléculas de água encontram-se pouco presas em uma determinada região, consequentemente, elas têm liberdade para percorrer o canal formado ao longo de c .

Através da análise cristalográfica pode-se perceber que realmente existe uma tendência da molécula de água percorrer o canal ao longo da direção c . Na Figura 3.3.1.3.4 isso pode ser enfatizado pelo parâmetro de deslocamento anisotrópico das moléculas de água. Observa-se que os elipsóides dos átomos estão alongados na direção do eixo c , que é a direção onde se estendem os canais (Figura 3.3.1.3.4a). Com isso, as moléculas de água mostram uma leve desordem posicional ao longo desta direção. Quando as moléculas são observadas paralelamente ao eixo c nota-se que o parâmetro de deslocamento anisotrópico dos elipsóides não está acentuado, isso indica um maior ordem das moléculas de água nessa direção (Figura 3.3.1.3.4b).

Figura 3.3.1.3.4 – Cadeia formada por moléculas de água ao longo da direção c . (a) vista $\perp$ ao eixo c . (b) vista $\parallel$ ao eixo c .

As moléculas de águas inseridas dentro dos canais estão relacionadas por um eixo parafuso de ordem 2_1 e são unidas por ligações de hidrogênio (Tabela 3.3.1.3). Tais ligações de hidrogênio ($O1w-H2w \cdots O1w$) contribuem significativamente para manter as moléculas através desse canal. O outro hidrogênio da água, $H1w$, se liga por uma ligação de hidrogênio forte com o átomo $O5$ da xantona VI (Figura 3.3.1.3.1). Essa ligação é mais fraca que a primeira, $O1w-H2w \cdots O1w$, o que torna inviável manter as moléculas de água fixas apenas na região próxima ao átomo $O5$. Além da força entre as duas ligações de hidrogênio, acredita-se que o fato da cavidade também apresentar um caráter hidrofóbico pode cooperar para que as moléculas de água estejam menos ligadas às xantonas formadoras da cavidade, ou melhor, que as moléculas estejam menos presas às paredes da cavidade.

Tabela 3.3.1.3.1 – Ligações de hidrogênio da xantona VI.

<i>D</i> –H...A	<i>D</i> –H (Å)	H...A (Å)	<i>D</i> ...A (Å)	<i>D</i> –H...A (°)
O1–H1...O9	0,99	1,71	2,544(4)	140
O1w–H1w...O5	0,91	2,09	2,995(5)	172
O1w–H2w...O1w ⁱ	0,92	1,60	2,510(14)	174
O5–H5...O9 ⁱⁱ	0,91	2,04	2,779(3)	137
O5–H5...O8 ⁱⁱ	0,91	2,26	2,947(4)	132
C2–H2...O1 ⁱⁱⁱ	0,93	2,52	3,407(6)	160
C6–H6...O1 ^{iv}	0,93	2,71	3,521(6)	147

Códigos de simetria: i= $x-1/2, +y, -z+1/2$; ii= $x+1/2, -y+1/2, -z+1$; iii= $-x, -y, -z+1$; iv= $x, -y+1/2, +z-1/2$.

Durante o estudo cristalográfico surgiu a hipótese de que a molécula de água poderia ser substituída por outro tipo de molécula, como um metanol. Por exemplo, este solvente por apresentar um volume pequeno não causaria um efeito estérico, o que permitiria sua entrada na cavidade. Além disso, este solvente apresenta uma calda hidrofóbica (–CH₃) que poderia interagir com a região hidrofóbica da parede da cavidade. Assim, ao invés de utilizar uma mistura metanol/água, utilizou-se apenas o metanol anidro como solvente. No entanto, nesse caso não foi possível obter monocristais para a xantona VI. O mesmo ocorreu quando se utilizou etanol puro. Estes resultados elucidaram a importância da água para a obtenção de cristais deste composto. Isso conduz à seguinte idéia: os canais dentro da xantona VI são formados junto como as moléculas de água, ou seja, à medida que as moléculas da xantona VI se empacotam as moléculas de águas se empacotam junto. Desta forma, não existe a formação dos canais primeiro, e logo após entram as moléculas água. Com isso, assume-se que as formações destes canais na xantona VI são dependentes das moléculas de água (aquodependentes).

Na estrutura supramolecular da xantona VI, além de apresentar interações moleculares entre *xantona*–*água* e *água*–*água*, existem também outras interações intermoleculares que envolvem *xantona*–*xantona* que contribuem para a estabilização da rede cristalina, inclusive dos canais. Na Figura 3.3.1.3.5 estão representadas duas interações intermoleculares do tipo O–H...O que ocorrem ao longo do eixo *a*. Como pode ser observado o átomo de hidrogênio H5 covalentemente ligado à O5, interage de maneira bifurcada com os átomos de oxigênio O9 e O8 da molécula vizinha. Esta interação bifurcada faz com que o átomo de hidrogênio não esteja localizado na direção específica de O9 ou de O8, pois ambos os aceptores estão competindo pelo mesmo átomo. No entanto, o átomo H5 não se encontra exatamente no meio de O9 e O8, porque estes átomos de oxigênio são espécies diferentes, deste modo, apresentam

diferentes capacidades de doação de par de elétrons para a realização de ligação de hidrogênio. O átomo de oxigênio da carbonila, que também está envolvido em ressonância (LHAR), é mais eletronegativo do que o átomo de oxigênio da metoxila. Portanto, o átomo O9 interage com o átomo H5 mais fortemente do que o átomo O8. A diferença na força dessas interações pode ser percebida pela distância que cada uma apresenta (Tabela 3.3.1.3.1). Assim, o átomo H5 desloca-se ligeiramente em direção ao átomo O9.

Figura 3.3.1.3.5 – Ligações de hidrogênio bifurcadas unindo as moléculas da xantona VI ao longo da direção [100]. $i = -\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z$; $ii = \frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z$.

Salienta-se que o átomo de oxigênio O9, como ocorreu em H5, também participa de interação bifurcada sendo a outra interação é a ligação de hidrogênio intramolecular (Figura 3.3.1.3.1). Outra interação bifurcada menos intensa está representada na Figura 3.3.1.3.6.

Figura 3.3.1.3.6 – Interações intermoleculares fracas mostrando os contatos C–H $\cdots$ O que ocorrem na xantona VI. Códigos de simetria: i= $-\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, $1+z$; ii= $-x$, $1-y$, $-\frac{1}{2}+z$.

Para as outras xantonas discutidas anteriormente (II, IV e V), relatou-se as interações C–H $\cdots$ O como fundamentais para a estabilização da conformação do grupo metoxila, uma vez que o átomo doador pertence a um carbono metílico. Na estrutura da xantona VI esta interação não tem influência direta sobre nenhum aspecto conformacional, pois não envolve nenhum átomo com liberdade rotacional. Deste modo, a importância desta interação é puramente energética. A princípio, esta interação não é facilmente perceptível devido à ausência de efeitos sobre a conformação intramolecular, mas um aspecto químico da estrutura molecular desta xantona VI corrobora para a existência destas duas interações C2–H2 $\cdots$ O1 e C6–H6 $\cdots$ O1. Este é a acidez dos átomos de hidrogênio envolvidos nestas interações. O fato de ambos estarem vizinhos a uma hidroxila fenólica contribui para o aumento da acidez destes átomos hidrogênio, pois estas hidroxilas atuam como retirantes de densidade eletrônica. Para a ocorrência interações fracas, como no caso de C–H $\cdots$ O, torna-se praticamente indispensável a presença de um grupo retirador de densidade eletrônica para promover o aumento da acidez do próton que se liga intermolecularmente ao oxigênio (DESIRAJU, 2005).

Para completar o estudo relacionado com as interações intermoleculares responsáveis pela estabilização do empacotamento da xantona VI foi estudada outra interação fraca, mas não menos importante, as interações π – π (Figura 3.3.1.3.7). Para a xantona VI, as moléculas

estão empilhadas infinitamente ao longo da direção *c*. Assim, nota-se que nesta estrutura as interações π - π ocorrem de maneira diferente do em outras duas xantonas tri-oxigenadas (IV e V). Estas interações dão suporte para estabilizar a estrutura na direção *c*, conseqüentemente, contribuem para estabilidade da estrutura supramolecular formadora da cavidade na direção de *c*.

As interações π - π são marcadas pelas distâncias entre os centróides Cg1-Cg3 e Cg2-Cg3 estendendo-se ao infinito (Figura 3.3.1.3.7). O padrão que as interações π - π obedecem na xantona VI segue o mesmo que foi observado na xantona mono-oxigenada (I) e nas duas di-oxigenadas (II e III). Como pode ser observado na Figura 3.3.1.3.7, existe uma ligeira diferença entre os comprimentos dos centróides Cg1-Cg3 [3,572 Å] e Cg2-Cg3 [3,582 Å]. Tais diferenças, como discutido anteriormente, estão diretamente relacionadas com a natureza dos substituintes ligados ao anel.

Figura 3.3.1.3.7 – interações π - π na xantona VI. Códigos de simetria: i= x, y, 1+z; ii= x, y, 1-z.

As moléculas são relacionadas através de translações ao longo do eixo *c* e os centróides encontram-se levemente deslocados, sendo que Cg1-Cg3 deslocam de 12,65° e Cg2-Cg3 de 15,04° (Figura 3.3.1.3.7). Os deslocamentos entre os centróides são os menores observados até aqui, justificando a maior aproximação entre eles. Então, esse arranjo supramolecular da xantona VI contribui para maior organização das moléculas dentro o cristal o que intensifica as interações π - π .

3.3.2 Xantonas 2,3,4-substituídas

Nesta parte do trabalho serão descritas brevemente as duas últimas xantonas tri-oxigenadas que difere um pouco das demais que estão sendo estudadas aqui. A 4-hidroxi-2,3-dimetoxixantona (VII) e 2,3,4-trimetoxixantona (VIII) são as únicas xantonas que não apresentam a substituição na posição 1. Portanto, nelas o efeito da ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR) não existe. Com isso, torna-se de grande valia a determinação estrutural de compostos com outras particularidades para auxiliar nas comparações com outras estruturas.

As duas xantonas apesar de bastante similares quanto à estrutura molecular, principalmente, pelo fato de apresentarem as substituições nas posições 2, 3 e 4, enfatiza-se que os cristais de VII e de VIII foram obtidos de maneira bem diferentes. A xantona VII foi cristalizada em metanol e água (5:1 v/v) em um recipiente vedado a temperatura ambiente (~25°C) por aproximadamente 15 dias. Já os cristais da xantona VIII foram obtidos em mistura de 2-propanol e etanol (1:1 v/v) em um recipiente fechado a temperatura de 10°C após aproximadamente 1 mês. Os cristais obtidos de ambos os compostos estão ilustrados no Apêndice A.

Como foi observado para as xantonas di-oxigenadas (II e III) que se diferem apenas por uma metila e ainda apresentaram o mesmo arranjo estrutural, esperava-se que as xantonas VII e VIII também apresentassem a mesma disposição tridimensional. Entretanto, já no início do experimento de difração de raios X, determinação da cela unitária, observou-se que a única similaridade entre ambas era o sistema cristalino (monoclínico), mas os parâmetros de cela apresentaram valores completamente distintos entre si. A confirmação de que ambas as estruturas são diferentes foi confirmada no final do tratamento estrutural (Tabela 3.3.2), que indicou que a xantona VII cristaliza em um grupo espacial $P2_1/c$ e a xantona VIII em $C2/c$, ambos os grupos espaciais centrossimétricos. Este resultado contradiz novamente, como nas xantonas IV e VI, a hipótese de que em uma xantona tri-oxigenada apenas a modificação de uma metila mantém a estrutura com o mesmo arranjo molecular (isomorfismo). Talvez essa hipótese seja válida apenas para xantonas menos oxigenadas, pois nestas existem menos regiões onde possam participar de interações intermoleculares.

Tabela 3.3.2 – Principais dados cristalográficos determinados para as xantonas VII e VIII.

Xantonas	VII	VIII
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C ₁₆ H ₁₄ O ₅
Massa molecular (g/mol)	272,25	286,27
Temperatura (K)	298	298
Dimensões do cristal (mm ³)	0,327 x 0,118 x 0,047	0,442 x 0,117 x 0,042
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	C2/c
Dimensões da cela unitária (Å, °)	<i>a</i> = 4,157(1)	<i>a</i> = 30,596(1)
	<i>b</i> = 23,290(3)	<i>b</i> = 4,1950(1)
	<i>c</i> = 12,525(2)	<i>c</i> = 21,781(1)
	β = 91,60(2)	β = 104,922(2)
Volume (Å ³)	1212,2(2)	2701,31(2)
Z	4	8
Densidade calculada (g/cm ³)	1,492	1,408
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,113	0,105
F(000)	568	1200
Intervalo de θ para a coleta de dados (°)	3,70 a 25,63	3,75 a 27,00
Intervalo dos índices	$-5 \leq h \leq 5$, $-28 \leq k \leq 28$, $-15 \leq l \leq 15$	$-35 \leq h \leq 38$, $-5 \leq k \leq 5$, $-27 \leq l \leq 27$
Reflexões coletadas	4253	16586
Reflexões independentes	2209 [R _{int} = 0,0666]	2912 [R _{int} = 0,0724]
Completeza para θ (%)	97,5	98,5
Dados / restrições / parâmetros	2209 / 0 / 187	2912 / 0 / 193
S	1,008	1,020
Índices de R final [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	R1 = 0,0643; wR2 = 0,1496	R1 = 0,0545; wR2 = 0,1303
Índices de R (Todos os dados)	R1 = 0,1175; wR2 = 0,1811	R1 = 0,1298; wR2 = 0,1690
$\Delta\rho_{\text{max.}}$ e $\Delta\rho_{\text{min.}}$ (e. Å ⁻³)	0,284 e -0,266	0,169 e -0,179

3.3.2.1 Estudo da 4-hidroxi-2,3-dimetoxixantona (VII)

A estrutura determinada por difração de raios X da xantona VII está representada na Figura 3.3.2.1.1. Esse composto exibe uma ligação de hidrogênio intramolecular que fecha um anel de cinco membros que é diferente do que foi visto até o momento. Ressalta-se que este tipo de interação intramolecular não pode apresentar o efeito LHAR porque com base nos parâmetros intramoleculares de comprimento de ligação o fragmento O3–C3–C4–O4–H4 não está em ressonância. Os parâmetros geométricos determinados experimentalmente para a xantona VII foram analisados pelo *Mogul* (BRUNO et al., 2004) e estão representados no Apêndice B. Com relação aos parâmetros determinados, enfatiza-se a comparação do

comprimento de ligação C9=O9 [1,232(2) Å] da xantona VII comparado com o comprimento C=O de uma xantona que apresenta o efeito LHAR. Quando o efeito LHAR está presente o desvio em relação ao valor médio preferido para moléculas similares [1,22(2) Å] é da ordem de 0,03 Å, e no caso da ligação C9=O9 na xantona VII o desvio foi de apenas 0,01 Å. Isto salienta ainda mais o efeito causado por uma hidroxila ligada na posição 1. Mesmo sem a hidroxila na posição 1, existe um pequeno desvio causado pelo efeito de ressonância que envolve o anel C, mais especificamente a deslocalização de elétrons p_z do átomo O10 (ONUMA et al., 1990). Tal efeito é enfatizado pelo ligeiro encurtamento das ligações C10a–O10 [1,378(3) Å] e C4a–O10 [1,378(3) Å] em relação aos valores preferidos para éter arílicos [1,38(1) Å].

Figura 3.3.2.1.1 – Estrutura da xantona VII apresentando os átomos de carbono, oxigênio e os anéis nomeados com os elipsóides representados a 50% de probabilidade. A ligação de hidrogênio intramolecular está ilustrada por linhas tracejadas.

A ressonância dentro do sistema xantônico, principalmente envolvendo o anel C, contribui para manter esse conjunto de anéis rígidos na conformação plana (valor quadrático médio de 0,03 Å e maior deslocamento para C2 de 0,059(2) Å). Individualmente, a planaridade dos três anéis também é evidente pelo valor quadrático médio em relação a um plano que se ajusta a cada anel onde A (0,0085 Å), B (0,0028 Å) e C (0,0088 Å) não sofrem desvios significativos. O valor encontrado para o anel A está um pouco acima do que se tem

encontrado para outros anéis benzênicos menos substituídos. O maior desvio em relação à planaridade está relacionado com o número de substituintes.

Com relação às metoxilas que estão ligadas ao núcleo xantona nota-se que O2–C21 é praticamente coplanar e uma evidência é o ângulo de torção C21–O2–C2–C1 [0,3 (4)°]. Já a outra metoxila ligada na posição 3, situada entre a metoxila O2–C21 e a hidroxila O4, adota um conformação fora do plano, ou melhor, tomando como referência a Figura 3.3.2.1.1, esta metoxila está acima do plano do papel. Este grupamento químico também não está perpendicular ao sistema xantônico, pois as ligações de hidrogênio intramolecular e intermolecular (discutida adiante) orientam o metil em direção à metoxila O2–C21, com isso o ângulo de torção C31–O3–C3–C2 é de 71,09(33)°.

A ligação de hidrogênio intermolecular que também contribui para o deslocamento da metoxila O3–C31 para o lado de O2–C21, está representada na Tabela 3.3.2.1.1 e Figura 3.3.2.1.2a.

Tabela 3.3.2.1.1 – Ligações de hidrogênio que ocorrem na xantona VII.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
O4–H4 $\cdots$ O3	0,90(4)	2,30(4)	2,751(3)	111(3)
O4–H4 $\cdots$ O9 ⁱ	0,90(4)	1,94(4)	2,773(3)	154(4)

Código de simetria ($i = -1+x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}-z$)

Figura 3.3.2.1.2 – (a) Desenho das ligações de hidrogênio fortes que ocorrem ao longo da direção [104]. (b) Empacotamento cristalino sobre o plano bc . Códigos de simetria: ($i = -1+x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}-z$; $ii = 1+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}-z$).

Nenhuma outra ligação de hidrogênio forte nem fraca foi observada além dessas duas. Em ambas as ligações de hidrogênio observadas neste composto, o átomo H4 está envolvido. Através da distância entre doador (O4) eceptor (O9), e entre hidrogênio eceptor observa-se que a ligação de hidrogênio intermolecular é mais forte que a intramolecular, isso justamente porque O9 é um receptor mais forte que O3. Além disso, uma ligação de hidrogênio intramolecular que forma um anel de cinco membros não é favorecida devido à direcionalidade na qual ela ocorre. A ligação intermolecular O4–H4···O9 forma uma cadeia unidimensional ao longo da direção cristalográfica [001], sendo de extrema importância para a estabilização da estrutura cristalina (Figura 3.3.2.1.2a). A maneira com que as moléculas se empacotam possibilita com que a metila O2–C21 interaja por interação de van der Waals com o anel B e isso ocorre devido à ausência de substituintes no mesmo (Figura 3.3.2.1.2b). Através do empacotamento cristalino podem-se observar as interações hidrofóbicas envolvendo as metoxilas e o anel B na forma de ziguezague ao longo do eixo *c* (Figura 3.3.2.1.2b).

Um aspecto interessante a respeito da estrutura supramolecular da xantona VII é com relação ao empilhamento das moléculas. As moléculas formam camadas infinitas que se estendem paralelo ao plano ($\bar{1}02$) (Figura 3.3.2.1.3). A distância que separa a camada inferior e superior é de 3,4 Å. Como se nota, existe a formação de dois conjuntos de camadas e há um desvio entre o conjunto do lado direito e esquerdo que é de aproximadamente 1,2 Å.

Figura 3.3.2.1.3 – Empacotamento cristalino representando a formação de camadas que se estendem paralelo ao plano ($\bar{1}02$).

Apesar de que distância entre as camadas está de acordo com a distância para ocorrer uma interação π - π , um aspecto deixa uma dúvida a respeito se esta é ou não uma interação π - π . Porque o contato e o deslocamento entre os centróides dos anéis são muito grandes [aproximadamente 4,2 Å e 40°, respectivamente]. Deste modo, considera-se que este tipo de interação é bem diferente do que se tem encontrado. Assim, assume-se que este é um tipo de interação que envolve a nuvem de elétrons π livres de uma camada com outra adjacente ao longo da direção [104] (Figura 3.3.2.1.3).

3.3.2.2 Estudo da 2,3,4-trimetoxixantona (VIII)

Para finalizar o estudo cristalográfico das xantonas tri-oxigenadas, será analisado a estrutura da única xantona que não é natural. Mesmo que o escopo deste trabalho seja o estudo estrutural de xantonas obtidas a partir de plantas brasileiras, a xantona VIII também será abordada pelo fato desta ter sido sintetizada a partir da xantona VII. Desta forma, acredita-se que é de grande valia a comparação estrutural de dois constituintes tão similares em termos moleculares.

A estrutura da xantona VIII está ilustrada na Figura 3.3.2.2.1 e os valores de comprimentos e ângulos de ligação estão representados no Apêndice B. Os parâmetros geométricos para esse composto não sofrem desvios significativos em relação aos valores esperados (BRUNO et al., 2004) e ressalta-se que os valores obtidos são bem próximos daqueles encontrados para a xantona VII.

Figura 3.3.2.2.1 – Estrutura cristalina da xantona VIII com os anéis e átomos de carbono e oxigênio nomeados. Os elipsóides estão a 50% de probabilidade.

Estruturalmente, observa-se que a conformação das metoxilas O2–C21 e O3–C31 de ambos os compostos são similares. Na xantona VIII, as metoxilas O3–C31 e O4–C41 adotam direções opostas para minimizar os efeitos estéricos. Realizou-se as comparações dos aspectos intramoleculares das xantonas VII e VIII através do WinKabsch (ARAÚJO, 2002). Na Figura 3.3.2.2.2, pode-se ver a sobreposição entre ambas, onde pode-se observar uma pequena diferença na conformação da metoxila O3–C31. Considerando os átomos homólogos, enfatizou a similaridade de ambas as estruturas com um valor quadrático médio entre os átomos de 0,05(5) Å. Pela sobreposição teve-se uma idéia que o sistema de anéis A, B e C é praticamente plano. Para confirmação, passou-se um plano médio pelo sistema xantônico da xantona VIII e o valor quadrático médio foi de 0,0236 Å.

Figura 3.3.2.2.2 – Sobreposição mostrando as similaridades entre as moléculas da xantona VII (verde) e VIII (azul).

Logo no início da abordagem sobre estas xantonas 2,3,4-substituídas, levantou-se a possibilidade das mesmas apresentarem estruturas isomórficas como ocorreu para as xantonas 1,7-substituídas, mas isso não ocorreu. No estudo cristalográfico intramolecular de ambas, identificou-se alguns possíveis responsáveis pela quebra do isomorfismo. Talvez o mais enfático seja a substituição do hidrogênio pela metila. Pois, um fator importante seria se as estruturas intramoleculares de ambas fossem bem similares como nas xantonas 1,7-substituídas, ou seja, a metila substituída na posição 4 da xantona VIII deveria apresentar a mesma orientação do hidrogênio da xantona VII, mas devido ao impedimento estérico sabe-se que isso é energeticamente desfavorável. Como consequência das mudanças no arranjo intramolecular em relação à xantona VII, as interações intermoleculares também sofrem o reflexo e assumem um padrão bem distinto em ambas as estruturas. Na xantona VIII não existe a presença de nenhum doador forte. Com isso, a estabilização do empacotamento cristalino é decorrente das interações fracas. Sendo que as mais fortes, dentre as interações fracas, são as ligações de hidrogênio não clássicas $C-H\cdots O$ (Tabela 3.3.2.2.1; Figura 3.3.2.2.3). A ausência de interações com maior magnitude pode explicar a dificuldade de obter monocristais deste composto.

Tabela 3.3.2.2.1 – Ligações de hidrogênio fracas da xantona VIII.

$D-H\cdots A$	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
$C21-H21a\cdots O9^i$	0,96	2,56	3,501(3)	165
$C31-H31a\cdots O3^{ii}$	0,96	2,71	3,650(3)	166
$C41-H41a\cdots O4^{ii}$	0,96	2,62	3,368(3)	135

Códigos de simetria: $i = -x, y, \frac{1}{2}-x$; $ii = x, y+1, z$.

Na estrutura existem basicamente três ligações de hidrogênio não clássicas que merecem destaque. Primeiramente, a interação que envolve O9 da carbonila com a metila C21 é responsável pela formação de dímeros (Figura 3.3.2.2.3a.). Ao contrário da xantona VII, a carbonila não está envolvida na formação de uma cadeia infinita. As outras duas interações estão representadas na Figura 3.3.2.2.3b e ocorrem entre as metoxilas homólogas que se encontram fora do plano, sendo que estas interações são as principais responsáveis pela estabilização da conformação das mesmas. Nota-se que o fato das metoxilas O3–C31 e O4–C41 serem opostas contribui para a acomodação das moléculas. As moléculas que participam destas interações formam uma cadeia infinita ao longo do eixo b (Figura 3.3.2.2.3b), sendo que a interação $C21-H21a\cdots O9$ une uma cadeia infinita a outra paralela.

Figura 3.3.2.2.3 – Ligações de hidrogênio não clássicas que estabilizam o empacotamento da xantona VIII. [Códigos: $i = -x, y, \frac{1}{2}-x$; $x = x, y+1, z$].

Para auxiliar as ligações de hidrogênio não clássicas na estabilização da cadeia infinita que se expande na direção do eixo *b*, existem algumas interações hidrofóbicas. A interação π - π , bastante estudada aqui, não foi muito bem compreendida na xantona VII (Figura 3.3.2.2.4). Nesta xantona, VIII, esta interação, como em outros casos anteriores, foi identificada pela distância entre os centróides dos anéis do sistema xantônico. As interações ocorrem de maneira que anel A interage com o anel C [distância de 3,707 Å e deslocamento de 16,43°] e o anel B também interage com o anel C [distância de 3,618 Å e deslocamento de 14,35°]. A diferença entre as distâncias de cada interação dos centróides é relativamente grande. Assim, acredita-se que dois motivos podem explicar essa diferença: 1) como o anel A apresenta uma grande quantidade de substituintes volumosos e isso dificulta a aproximação do anel C devido o efeito estérico. 2) os substituintes ligados ao anel A retiram elétrons deste anel de modo que deixa-o mais deficiente em elétrons π do que o anel B, então mais fraca é a interação com o anel C.

Figura 3.3.2.2.4 – Interações π - π que se estendem ao longo de *b*.

Com relação à disposição espacial da xantona VIII, na Figura 3.3.2.2.5 observa-se as moléculas empacotadas ao longo da direção *a* formando um arranjo em ziguezague. Esta talvez seja a maior diferença comparada com a estrutura da xantona VII que forma camadas infinitas. Ainda na Figura 3.3.2.2.5, ressalta-se que as regiões vizinhas ao anel B, que estão no

centro e nos lados (direito e esquerdo) da ilustração, participam de interações de van der Waals que contribuem para a estabilização tridimensional da rede.

Figura 3.3.2.2.5 – Arranjo cristalino das moléculas da xantona VIII dentro da cela unitária.

3.4 Xantonas tetra-oxigenadas

As xantonas tetra-oxigenadas fazem parte do último conjunto de xantonas estudadas neste trabalho. Dentre as xantonas descritas até o momento, essas são as que apresentam o maior grau de oxidação. As xantonas IX–XI, como a grande maioria das xantonas anteriores, também merecem atenção por seus potenciais biológicos. A xantona IX mostrou-se um potente agente vasodilatador e antioxidante (CAPETTINI et al., 2009), e as xantonas X e XI têm apresentado grande importância neurofarmacológica inibindo a enzima monoamina oxidase (MAO) (RO et al., 2001; TOMIC et al., 2005).

Nestas xantonas é interessante ressaltar que as substituições ocorrem na mesma posição [1,3,7,8-substituídas]. Assim, nesta seção serão relatadas três xantonas (IX–XI) que diferem pelo número e posição de substituição das metoxilas na estrutura. A xantona IX apresenta apenas uma metoxila substituída na posição 8, já a xantona X apresenta duas metoxilas na posição 3 e 8, e por último, a xantona XI também apresenta duas metoxilas que estão ligadas na posição 7 e 8.

Portanto, em termos de estrutura molecular, o que não varia entre estas três xantonas são as substituições na posição 1 que é sempre uma hidroxila, e na posição 8 onde existe uma metoxila. Com isso, adiante será apresentado uma descrição estrutural detalhada de cada uma das xantonas IX, X e XI.

3.4.1 Estudo da 1,3,7-triidroxi-8-metoxixantona (IX)

A xantona IX é a segunda e última estrutura que apresenta uma molécula de água em seu retículo cristalino. Os cristais que resultaram em mais esta forma hidratada foram obtidos a partir de uma recristalização em etanol, metanol e água (1:1:1) a temperatura de 10 °C após um período aproximado de 1 mês. Os dados resumidos do cristal, coleta e refinamento estão apresentados na Tabela 3.4.1.1.

Tabela 3.4.1.1 – Principais dados cristalográficos obtidos para a xantona IX.

Xantona	IX
Formula Molecular	$C_{14}H_{12}O_2 \cdot H_2O$
Massa molecular (g/mol)	292,24
Temperatura (K)	298
Sistema cristalino	Ortorrômico
Grupo espacial	$Pna2_1$
Cela unitária (Å)	$a = 14,462(2)$ $b = 22,539(3)$ $c = 3,789(1)$
Volume (Å ³)	1235,1(3)
Z	4
Densidade (g/cm ³)	1,572
μ (mm ⁻¹)	0,128
F(000)	608
Tamanho do cristal (mm ³)	0,272 x 0,072 x 0,027
Intervalo de θ	2,96 a 25,37
Intervalo dos índices	$-14 \leq h \leq 16$, $-26 \leq k \leq 25$, $-4 \leq l \leq 4$
Reflexões coletadas	7541
Reflexões independentes	1235 [$R_{int} = 0,1823$]
Completeza para θ (%)	92,9
Dados / restrições / parâmetros	1235 / 1 / 202
S	1,023
Índices de R final [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0584$; $wR2 = 0,1301$
Índices de R (Todos os dados)	$R1 = 0,1280$; $wR2 = 0,1601$
$\Delta\rho_{max.}$ e $\Delta\rho_{min.}$ (e. Å ⁻³)	0,205 e -0,166

Durante o experimento de difração de raios X observou-se que os cristais, apesar de aparentemente serem bem formados, não apresentavam boa qualidade, porque pelo padrão de difração notou-se que as reflexões apareciam muito próximas, ou seja, os cristais cresciam como placas múltiplas (geminados). Entretanto, como não foi possível obter cristais sem

geminação, procedeu-se o experimento devido à importância deste composto no prosseguimento dos estudos das xantonas oxigenadas. Com isso, explica-se o alto valor de R_{int} obtido para essa xantona por causa da baixa qualidade do cristal.

Na Figura 3.4.1.1 está representada a estrutura da xantona IX com uma molécula de água na unidade assimétrica. Nesta figura estão rotulados os átomos não hidrogenóides e os três anéis xantônicos. Está ilustrado também a ligação intramolecular que ocorre entre $\text{O1} \cdots \text{H1} \cdots \text{O9}$ que fecha uma anel de seis membros em conjunto com os anéis A e C. Além desta ligação intramolecular esperava-se que $\text{O7} \cdots \text{H7} \cdots \text{O8}$ também participasse de uma ligação de hidrogênio intramolecular formando um anel de cinco membros, porém observa-se que o átomo de hidrogênio H7 não está direcionado para o átomo aceitador O8.

Esta xantona cristaliza em um grupo espacial não centrossimétrico, $\text{Pna}2_1$, similar à outra xantona hidratada (VI). De fato, imagina-se a água possa ter um papel importante para que não exista um centro de inversão nestas estruturas, porém a ocorrência do mesmo grupo espacial em ambas não pode ser atribuído apenas à água, principalmente, devido às duas estruturas serem tão diferentes em termos de estrutura supramolecular.

Figura 3.4.1.1 – Estrutura cristalina da xantona IX hidratada mostrando os anéis xantônicos e os átomos não hidrogenóides rotulados com os elipsóides a 50% de probabilidade. A ligação de hidrogênio $\text{O1} \cdots \text{H1} \cdots \text{O9}$ está representada por uma linha pontilhada.

Os parâmetros geométricos de comprimentos e ângulos de ligação foram analisados através do *Mogul* (Apêndice B) e não se observa nenhum desvio discrepante em relação ao esperado. Por essa análise, também se pode identificar a presença do efeito LHAR nesta estrutura como tem ocorrido para xantonas hidroxiladas na posição 1 (xantonas I, II, III, IV e VI).

A princípio, quando se compara cada anel separadamente nota-se que a conformação de cada um não desvia consideravelmente da planaridade. Isso é observado ao passar um plano médio pelos átomos que formam os anéis A, B e C o valor quadrático médio é igual a 0,0066 Å, 0,0168 Å e 0,0205 Å, respectivamente, sendo que os átomos que mais desviam do plano formado pelos anéis são C3 [0,011(5) Å], C7 [0,028(5) Å] e C4a [0,028(4) Å]. Por outro lado, o valor quadrático médio considerando todos os três anéis da molécula juntos é 0,0388 Å com o átomo C7 desviando de 0,111(6) Å em relação ao plano médio. Comparado com outras xantonas praticamente planas estudadas aqui o valor quadrático médio não apresentou discrepância, mas o que chama atenção é o quanto os átomos que geram esse plano médio desviam do mesmo. Apesar de se ajustar um plano razoavelmente, observa-se na realidade a molécula não é planar. O maior desvio individual apresentado foi para o anel C, deste modo pontua-se este como o principal eixo da distorção da molécula. Na Figura 3.4.1.2 elucida-se a distorção que ocorre na estrutura da xantona IX, onde se passou um plano, em verde, ao longo do anel A e outro, em azul, através do anel B. Assim, observa-se que ambos os planos se interceptam justamente no meio do anel C formando um ângulo diedral de $5,6(2)^\circ$ entre eles.

Figura 3.4.1.2 – Desenho representando a distorção da xantona IX enfatizada pelo cruzamento dos planos que passam pelo anel A (verde) em anel B (azul). As setas, em preto, indicam a direção que as hidroxila estão sendo atraídas.

Na estrutura da xantona IX, além de três hidroxilas [O1, O3 e O7] que são praticamente coplanares com os respectivos anéis nos quais elas estão ligadas, existe uma metoxila (O8–C81) que não se encontra coplanar com o sistema xantônico devido ao impedimento estérico causado pelos átomos O7 e O9 adjacentes à metoxila O8–C81. Inicialmente era esperado que esta metoxila não estivesse coplanar, como foi observado para outras metoxilas que apresentam outros dois átomos de adjacentes (Xantona VII e VII). Assim, o esperado era que esta metoxila estivesse perpendicular ao sistema xantônico, posição onde existe menor efeito estérico possível. Porém, este grupamento químico encontra-se mais deslocado para a direção do átomo O9 do que para o átomo O7. O ângulo de torção C7–C8–O8–C81 é de $108,7(8)^\circ$ evidencia tal deslocamento que ocorre devido a interações intermoleculares em torno da metoxila. Estas interações, que serão detalhadas adiante (Figuras 3.4.1.3 e 3.4.1.4), não atuam diretamente sobre a metoxila O8–C81, mas sobre a hidroxila O7. Assim, à medida que uma molécula se aproxima para interagir com O7, ocorre um ligeiro deslocamento da metoxila em direção à carbonila O9. Como não se observa nenhuma molécula externa para interagir com O9 não existe uma força de repulsão contrária, com isso a metoxila encontra-se livre para mover em direção à carbonila O9. Contudo, a carbonila por ser menos volumosa que a metoxila causa menor repulsão.

Na Figura 3.4.1.3 estão ilustradas um conjunto de ligações de hidrogênio entre a xantona IX e a molécula de água. Estas interações apresentam um papel fundamental para a conformação do anel xantônico. Como se pode observar, a molécula de água interage fortemente com as três hidroxilas, sendo que a água atua como doadora de prótons para O1 e O7 e como um aceptor do próton H3 ligado à O3 (Tabela 3.4.1.2). A consequência destas interações sobre a planaridade da molécula é devido à direção em que elas ocorrem. Tomando como referência a perspectiva ilustrada na Figura 3.4.1.2, observa-se que a água interage de maneira que puxa as hidroxilas da molécula para o lado de cima distorcendo a molécula, exatamente na direção das setas representadas na Figura 3.4.1.2. Os detalhes destas interações estão representados na Tabela 3.4.1.2.

Figura 3.4.1.3 – Representação das ligações de hidrogênio de IX que ocorrem em torno da molécula de água. Códigos de simetria: $\frac{1}{2}+x$, $\frac{1}{2}-y$, z ; $\frac{1}{2}-x$, $\frac{1}{2}+y$, $-\frac{1}{2}+z$; x , y , $-1+z$.

Tabela 3.4.1.2 – Ligações de hidrogênio da xantona IX.

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
O1–H1...O9	1,00(7)	1,65(7)	2,532(6)	144(7)
O1w–H1w...O1 ⁱⁱ	0,98(6)	1,86(5)	2,831(8)	175(5)
O1w–H2w...O7 ⁱⁱⁱ	0,93(5)	2,23(5)	3,067(7)	149(5)
O3–H3...O1w ^{iv}	1,05(10)	1,67(9)	2,677(8)	158(9)
O7–H7...O3 ⁱ	1,00(10)	2,05(9)	2,867(7)	138(9)

Códigos de simetria: $i = x, y, -1+z$; $ii = \frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, -\frac{1}{2}+z$; $iii = -\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, z$; $iv = \frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}+z$.

Um aspecto importante a ser mencionado diz respeito à formação ou não de cavidade na estrutura da xantona IX que ocasionalmente poderia ocorrer devido à entrada de uma molécula de água, como se observou para a xantona VI. Na Figura 3.4.1.3 mostra-se a molécula de água “presa” por três moléculas da xantona IX, isso contribui para que a molécula de água não tenha liberdade para se mover ao longo de uma cavidade. Assim, como a água está mais fortemente ligada à estrutura molecular, as moléculas ficam mais agregadas de maneira a impedir a formação de cavidades.

Outra ligação de hidrogênio forte, também é fundamental para a estabilização do empacotamento, ocorre entre O7–H7...O3 (Tabela 7.1.2). Na Figura 3.4.1.4, está

representado uma perspectiva ao paralelo ao plano ab , onde é possível observar que essa ligação de hidrogênio favorece a união das moléculas de maneira a formar uma cadeia unidimensional. Esta se estende paralela ao plano (011), onde as moléculas estão relacionadas por um plano de deslizamento n . Pela disposição das moléculas, bem como a intensidade desta interação comparada com as que envolvem a molécula de água, nota-se que esta interação não contribui substancialmente para a distorção da molécula. A interação intermolecular $O7-H7\cdots O3$ é a principal responsável para que não exista a ligação de hidrogênio intramolecular $O7-H7\cdots O8$.

Figura 3.4.1.4 – Desenho das ligações de hidrogênio que unem as moléculas da xantona VI formando uma cadeia unidimensional. Códigos de simetria: $i = \frac{1}{2}+x, -\frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}+z$; $ii = \frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}+y, -\frac{1}{2}+z$.

As interações representadas nas Figuras 3.4.1.3 e 3.4.1.4 são as mais importantes para a estabilização do empacotamento cristalino, sendo que o conjunto das mesmas contribui para a formação da cadeia bidimensional que se estende infinitamente paralela ao plano (011). (Figura 3.4.1.5).

Figura 3.4.1.5 – Arranjo bidimensional da xantona IX que se estende paralela ao plano (011).

As teias bidimensionais são formadas pelo empilhamento de cadeias unidimensionais antiparalelas que também se estendem paralelamente ao longo do plano (011). O que une uma

cadeia à outra são as moléculas de água. Salienta-se que para completar o arranjo tridimensional que se estende ao longo da direção do eixo *c* não existe nenhuma interação intermolecular forte. De fato, as interações que complementam o arranjo cristalino são interações hidrofóbicas.

Em relação às interações π - π , tem-se encontrado certa dificuldade para observar este tipo de interação nas xantonas à medida que o grau de oxidação aumenta. De fato, a medida que se aumenta a quantidade de substituintes no núcleo xantônico, aumenta também o volume da molécula e, com isso, o impedimento estérico torna-se mais acentuado. Como consequência, a distância entre os centróides assume um valor maior (3,789 Å) do que o observado para as xantonas menos substituídas.

Contudo, o que mais chamou a atenção durante a análise dessa interação na xantona IX é a maneira que as moléculas interagem. Diferentemente do que ocorreu para as xantonas mono, di e trioxigenadas, nesta xantona a interação entre os centróides ocorre de maneira que o centróide do anel A sobrepõe o centróide do anel A de outra molécula vizinha à *x*, *y*, 1+*z*. O anel B também interage com um anel B adjacente e, da mesma forma, o centróide do anel C com outro centróide de um anel C (Figura 3.4.1.6).

Figura 3.4.1.6 – Representação das interações π - π da xantona IX.

3.4.2 Estudo da 1,7-diidroxi-3,8-metoxixantona (X)

Os monocristais da 1,7-diidroxi-3,8-dimetoxixantona (X) que deram origem à estrutura representada na Figura 2.4.2.1 foram obtidos em mistura de etanol e metanol 1:1 (v/v) a temperatura ambiente.

Figura 3.4.2.1 – Representação do tipo ORTEP-3 da xantona X com todos os anéis e átomos não hidrogenóides rotulados e os elipsóides a 50% de probabilidade.

Os principais dados estruturais obtidos a partir de difração de raios X para a xantona X estão resumidos na Tabela 3.4.2.1. Este composto cristaliza em um grupo espacial não centrossimétrico $P2_12_12_1$ com uma molécula na unidade assimétrica (Figura 3.4.2.1). Nesta figura observam-se duas ligações de hidrogênio intramoleculares que ocorrem entre os átomos $O1-H1 \cdots O9$ e $O7-H7 \cdots O8$.

Tabela 3.4.2.1 – Principais parâmetros cristalográficos obtidos para a xantona X.

Xantona	X
Formula Molecular	C ₁₅ H ₁₂ O ₆
Massa molecular (g/mol)	288,25
Temperatura (K)	298
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Cela unitária (Å)	$a = 3,9982(4)$ $b = 12,8083(2)$ $c = 24,2818(4)$
Volume (Å ³)	1243,47(13)
Z	4
Densidade (g/cm ³)	1,540
μ (mm ⁻¹)	0,121
F(000)	600
Tamanho do cristal (mm ³)	0,07 x 0,09 x 0,58
Intervalo de θ	4,06 a 27,44
Intervalo dos índices	$-4 \leq h \leq 5$, $-16 \leq k \leq 16$, $-31 \leq l \leq 30$
Reflexões coletadas	33829
Reflexões independentes	1644 [$R_{\text{int}} = 0,0813$]
Completeza para θ (%)	98,5
Dados / restrições / parâmetros	1644 / 0 / 198
S	1,056
Índices de R final [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0428$; $wR2 = 0,0970$
Índices de R (Todos os dados)	$R1 = 0,0608$; $wR2 = 0,1078$
$\Delta\rho_{\text{max.}}$ e $\Delta\rho_{\text{min.}}$ (e. Å ⁻³)	0,182 e -0,255

Através da análise das geometrias intramoleculares pode-se enfatizar a planaridade do sistema xantônico. Quando se considera todos os átomos que formam os três anéis A, B e C, o valor quadrático médio encontrado é de 0,0231 Å e o átomo que apresentou maior desvio em relação ao plano mínimo é o átomo O10 [0,038 (2) Å]. Quando os quatro átomos de oxigênio exocíclicos também são incluídos na análise notou-se que o átomo O7 [0,072(2) Å] é o que apresenta o maior desvio em relação ao plano formado pelos dezoito átomos. Conseqüentemente, o valor quadrático médio para os dezoito átomos que formam o plano sofre um ligeiro aumento para 0,0298 Å, mas ainda existe uma planaridade notável.

Com a notória planaridade da molécula, observa-se que o anel pirano central apresenta um caráter parcialmente aromático. Isso é salientado quando se analisa as geometrias intramoleculares do ângulo C4a–O10–C10a e o comprimento de ligação C4a–O10 que são 119,99(16)° e 1,369(3) Å, respectivamente. Bem como o comprimento de ligação de C10a–O10 [1,377(3) Å] que apresenta um valor ligeiramente menor em relação aos observados

para éter arílicos $C_{ar}-O-C_{ar}$ [1,38(1) Å]. Isto sugere que os elétrons p_z dos átomos O10, C4a e C10a estão envolvidos no sistema conjugados do anel central (GALES; DAMAS, 2005).

Um aspecto interessante envolve os ângulos diedrais formados pelos planos A/C e B/C que são $0,30(8)^\circ$ e $2,10(7)^\circ$, respectivamente. Analisando a coplanaridade a partir dos ângulos diedrais, sugere-se que o sistema de anéis A/C está mais conjugado comparado com os anéis B/C. Assim, a maior conjugação do sistema A/C em relação ao sistema B/C pode ser justificada pela presença de uma hidroxila O1 vizinha à carbonila O9. Ao passo que no sistema menos conjugado, B/C, existe uma metoxila O8 vizinha à carbonila. A existência da ligação de hidrogênio intramolecular $O1-H1 \cdots O9$ que origina o efeito LHAR, contribui para tal comportamento do conjunto A/C.

Este efeito de ressonância que ocorre entre os átomos não hidrogenóides envolvidos na LHAR - $O1-C1-C9a-C9-O9$ - foi salientado através do *Mogul* (BRUNO et al., 2004), quando se realizou a análise dos comprimentos de ligações. A ligação dupla $C9=O9$ da carbonila ligada ao anel pirano, C, apresenta um valor de comprimento de ligação de 1,243(2) Å que é maior do que o valor esperado para grupamentos carbonila de estruturas similares [1,22(2) Å]. Por outro lado, o resultado encontrado pelo *Mogul* para uma ligação simples C–O de compostos fenólicos apresentou um valor médio de 1,35(3) Å que é maior do que o apresentado pela ligação $C1-O1$ [1,340(2) Å] da xantona X. Assim, o encurtamento da ligação $C1-O1$ em relação ao esperado é devido à ressonância. Para enfatizar mais ainda o efeito da ressonância sobre o comprimento da ligação $C1-O1$ pode-se notar que dentro da mesma estrutura existe outra hidroxila $C7-O7$ com comprimento de ligação maior [1,384(2) Å] porque não está conjugada.

Sobre a conformação dos grupos metoxilas $C3-O31$ e $C8-O81$ da xantona X, observa-se que os mesmos estão orientados para regiões onde efeitos estéricos são minimizados. A metoxila ligada ao carbono C3 é praticamente coplanar com o sistema de anéis xantônicos, onde o ângulo de torção formado pelos átomos $C2-C3-C3-O31$ é de $177,1(2)^\circ$. Ao passo que a outra metoxila $C81-O8$ encontra-se quase perpendicular ao sistema xantônico. Como ocorreu para a xantona IX a coplanaridade desta metoxila $C81-O8$ é proibida devido à repulsão causada pelos átomos de oxigênio O7 e O9 adjacentes. Com isso, o ângulo de torção formado pelo conjunto de átomos $C7-C8-O8-C81$ é de $-99,6(3)^\circ$, ou seja, a metila $C81-O8$ está direcionada para o lado da carbonila $C9=O9$, pois a interação intramolecular $O7-H7 \cdots O8$ impede uma maior aproximação.

Com relação às interações intermoleculares presentes na xantona X, observam-se duas ligações de hidrogênio que apresentam considerável importância para a estabilização do empacotamento cristalino (Tabela 3.4.2.2). Uma delas, Figura 3.4.2.2, exibe a interação que envolve um grupo hidroxila O7–H7 e outro O7–H7 adjacente. Esta interação forma uma cadeia helicoidal, 2_1 , infinita ao longo do eixo *a*. A existência desta interação pode ser a principal responsável pelo desvio de O7 em relação à coplanaridade junto ao sistema xantônico como foi relatado anteriormente.

Tabela 3.4.2.2 – Ligações de hidrogênio da xantona X.

D–H···A	D–H	H···A	D···A	D–H···A
O1–H1···O9	0,90(4)	1,78(4)	2,597(2)	150(3)
O7–H7···O8	0,97(4)	2,20(2)	2,700(2)	111(3)
O1–H1···O3 ⁱ	0,90(4)	2,60(3)	2,982(2)	107(2)
O7–H7···O7 ⁱⁱ	0,97(4)	1,98(4)	2,839(3)	146(3)

Códigos de simetria: ⁱ $2-x, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$; ⁱⁱ $\frac{1}{2}+x, \frac{3}{2}-y, 1-z$.

Figura 3.4.2.2 – Desenho das ligações de hidrogênio que estabilizam o empacotamento ao longo do eixo *a*. Códigos de simetria: ⁱⁱⁱ $-x+\frac{1}{2}, -y, z+\frac{1}{2}$; ^{vi} $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; ^v $-x+\frac{3}{2}, -y, z+\frac{1}{2}$.

A outra ligação de hidrogênio é um pouco mais fraca devido ao fato do átomo O3 pertencer a uma metoxila, pois átomos de oxigênio metoxílicos não são aceptores tão forte quanto átomos de hidroxilas. Contudo, esta interação também apresenta grande importância

para a estabilização da rede cristalina (Figura 3.4.2.3). Como pode ser observado, as moléculas estão relacionadas por um eixo parafuso de simetria 2_1 e formam uma cadeia unidimensional infinita ao longo do eixo b .

Figura 3.4.2.3 – Representação uma cadeia unida por ligações de hidrogênio ao longo do eixo b vista sobre o plano bc .

Finalmente, a análise das interações intermoleculares revelou que não existem outras ligações de hidrogênio que influenciem sobre a conformação molecular. Outra observação importante é a respeito das interações π - π . Este tipo de interação química não é observado nesta estrutura através da distância entre os centróides, pois separação entre os centros de gravidade das moléculas que se empilham ao longo do eixo a é de aproximadamente 3,998 Å (Figura 3.4.2.4). Nas xantonas discutidas aqui e em outros trabalhos na literatura (HUNTER; SANDERS, 1990; GARCIA-BAEZ et al., 2003) a respeito das interações π - π considera-se esse tipo de interação quando a distância entre os centróides é menor do que 3,8 Å. Pelo arranjo supramolecular, os principais responsáveis pelos centróides estarem mais afastados são os substituintes. Primeiro, porque eles atuam como retirantes de densidade eletrônica dos anéis. Mas a maior influência é o impedimento estérico que evita a aproximação de uma molécula adjacente, sendo que as metoxilas atuam como principais causadores do efeito estéricos, principalmente a presença da metoxila C8-O8 que é quase perpendicular.

Figura 3.4.2.4 – Representação da distância entre os centróides da xantona X que se estendem ao longo da direção [100].

3.4.3 Estudo da 1,3-diidroxi-7,8-metoxixantona (XI)

A xantona XI é a última da série das xantonas oxigenadas estudadas nesta dissertação. O fato de ser a última, não infere que esta seja menos importante que as outras, pelo contrário, a xantona XI apresentou uma particularidade jamais vista em xantonas antes, e que desperta grande interesse da pesquisa científica atual: polimorfismo.

O polimorfismo é um fenômeno que pode ocorrer entre as espécies químicas no estado sólido, e nos últimos anos tem sido bastante estudado, principalmente, em sólidos farmacêuticos (BRITTAIN, 2007; 2008; 2009). McCrone (1965) definiu um polimorfo como: Uma fase sólida cristalina de um dado composto com a possibilidade de apresentar pelo menos dois ou mais arranjos no estado sólido. Ou seja, polimorfismo consiste na mudança da ordem interna de um sólido ordenado (cristalino), conseqüentemente, na cela unitária. A obtenção de um polimorfo pode ser influenciada devido a alguns fatores físico-químicos como variações de pressão (LAZIC et al., 2006), de temperatura (HULME et al., 2006) e variações de solventes (FERGUSON et al., 2005).

De modo geral, devido à existência de inúmeros grupos funcionais e dependendo do tamanho da cadeia carbônica, os sólidos orgânicos estão bastante susceptíveis a apresentar diferentes empacotamentos que são influenciados por interações intermoleculares que podem modificar a conformação molecular. Para um constituinte como uma xantona, as diferentes formas pelas quais ela é cristalizada pode contribuir para a modificação no arranjo interno do sólido. Vários trabalhos reportam a obtenção de polimorfos variando o processo de cristalização e dois destes exemplos de polimorfismo induzido por efeito de solvente ocorreu

para o ácido 1,3,5-benzenotribenzóico (KAMPSCHULTE et al., 2006) e para a 2-mercaptotiazolina (CORREA et al., 2006). Em ambas as estruturas, a maneira pelas quais as ligações de hidrogênio intermoleculares se orientaram fizeram com que as moléculas assumissem diferenças no empacotamento dando origem aos polimorfos. Sendo que na última, além de modificações intermoleculares, notou-se também que houve mudanças na conformação intramolecular.

Assim, durante o experimento de cristalização da xantona XI para a realização do experimento de difração de raios X, duas morfologias diferentes foram obtidas. Na Figura 3.4.3.1, pode ser observada a microscopia eletrônica de varredura (MEV) enfatizando as diferenças entre as duas formas. A Forma A foi obtida pela cristalização de uma mistura de solventes metanol/água 1:1 (v/v) e o cristal ilustrado como Forma B é proveniente da cristalização em etanol puro, sendo que ambos a temperatura ambiente.

Figura 3.4.3.1 – MEV ilustrando a diferença na morfologia entre as formas A e B.

Ressalta-se a morfologia dos cristais, porque foram a partir delas que se teve o primeiro indício de que poderia haver a presença de polimorfismo. A diferença na morfologia dos cristais não é uma regra para determinar o polimorfismo, porém a chance de diferentes hábitos cristalinos resultarem em diferentes formas polimórficas é muito grande. Na etapa de determinação dos parâmetros de cela para cada cristal já se notou a diferença nos parâmetros de cela entre as morfologias em agulha [$a = 9,3816(1) \text{ \AA}$; $b = 15,7096(3) \text{ \AA}$; $c = 8,7263(2) \text{ \AA}$; $\beta = 94,383(1)^\circ$] e bloco [$a = 8,1740(1) \text{ \AA}$; $b = 11,8746(2) \text{ \AA}$; $c = 13,2668(2) \text{ \AA}$; $\alpha = 97,549(1)^\circ$; $\beta = 101,324(1)^\circ$; $\gamma = 96,043(1)^\circ$]. Como pode ser analisada, a diferença entre os parâmetros de cela das duas formas é expressiva. Deste modo, como já se esperava pela morfologia dos cristais, a estrutura interna de ambos realmente se mostraram diferentes. O cristal que apresenta a forma A cristalizou em um sistema cristalino monoclinico, $P2_1/c$, e o cristal que apresenta a forma B cristalizou em um sistema triclínico, $P\bar{1}$ (Tabela 3.4.3.1). Na

tabela 3.4.3.1 estão representadas os principais dados cristalográficos que foram obtidos para os polimorfos A e B.

Tabela 3.4.3.1 – Principais dados cristalográficos obtidos para os polimorfos A e B.

Xantona XI	Forma A	Forma B
Formula Molecular	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	C ₁₅ H ₁₂ O ₆
Massa molecular (g/mol)	288,25	288,25
Temperatura (K)	298	298
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$
Cela unitária (Å, °)	$a = 9,3816(1)$ $b = 15,7096(3)$; $\beta = 94,383(1)$ $c = 8,7263(2)$	$a = 8,1740(1)$; $\alpha = 97,549(1)$ $b = 11,8746(2)$; $\beta = 101,324(1)$ $c = 13,2668(2)$; $\gamma = 96,043(1)$
Volume (Å ³)	1282,33(4)	1240,27(3)
Z	4	4
Densidade (g/cm ³)	1,493	1,544
μ (mm ⁻¹)	0,117	0,121
F(000)	600	600
Tamanho do cristal (mm ³)	0,075 x 0,090 x 0,361	0,072 x 0,128 x 0,375
Intervalo de θ	3,49 a 25,02°	3,17 a 27,48°
	$-11 \leq h \leq 11$, $-18 \leq k \leq 18$, $-10 \leq l \leq 10$	$-10 \leq h \leq 10$, $-15 \leq k \leq 15$, $-17 \leq l \leq 16$
Reflexões coletadas	4428	10526
Reflexões independentes	2259 [R _{int} = 0,0190]	5654 [R _{int} = 0,0194]
Completeza para θ (%)	99,5	99,2
Dados / restrições / parâmetros	2259 / 0 / 200	5654 / 0 / 399
S	1,048	1,041
Índices de R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0415; wR2 = 0,1054	R1 = 0,0485; wR2 = 0,1256
Índices de R (Todos os dados)	R1 = 0,0570; wR2 = 0,1142	R1 = 0,0762; wR2 = 0,1448
$\Delta\rho_{\max}$ e $\Delta\rho_{\min}$ (e. Å ⁻³)	0,143 e -0,164	0,284 e -0,223

3.4.3.1 Polimorfo A da xantona XI

A xantona XI cristalizada na forma A, grupo espacial P2₁/c, apresenta apenas uma molécula na unidade assimétrica e uma ligação de hidrogênio intramolecular (Figura 3.4.3.1.1).

Figura 3.4.3.1.1 – Representação da unidade assimétrica da xantona XI com os átomos e anéis nomeados. A ligação de hidrogênio intramolecular está representada pela linha tracejada.

Com relação à conformação molecular, destacam-se as torções das metoxilas em relação ao sistema xantônico. Como se pode observar na Figura 3.4.3.2.1 o grupo metoxil O7–C71 é praticamente coplanar ao core xantônico, isso pode ser enfatizado pelo ângulo de torção formado por C6–C7–O7–C71 que é de $-2,11(3)^\circ$. Por outro lado O8–C81 é quase perpendicular, com ângulo de torção C7–C8–O8–C81 adotando um valor de $92,23(3)^\circ$.

Pela análise intramolecular nota-se que O7–C71 encontra-se em uma posição mais distante possível da metoxila O8–C81. Já a metoxila O8–C81 não pode ficar em uma posição coplanar ao anel xantônico devido ao fato de mesma encontrar-se entre os dois grupamentos - a metoxila O7–C71 e a carbonila O9=C9 - que causam impedimentos estéricos. Pelo ângulo de torção percebe-se que a metoxila O8–C81 está ligeiramente direcionada para a carbonila, e isso é justificado pelo fato da metoxila O7–C71 ser mais volumosa que a carbonila causando maior repulsão da metoxila O8–C81. Outro motivo é que o arranjo intramolecular deixa O7 mais próximo de O8 [$2,667(3) \text{ \AA}$] do que O9 de O8 [$2,713(3) \text{ \AA}$]. Esse aspecto das distâncias O7...O8 e O8...O9, também valem para explicar o deslocamento da metoxila nas xantonas IX e X. Por todos estes fatores, a metoxila poderia estar mais deslocada em direção à carbonila, como no caso das xantonas IX e X, mas a orientação de uma interação intermolecular que será discutida adiante impede o aumento deste deslocamento.

Sobre os aspectos conformacionais do sistema xantônico, nota-se que o mesmo é praticamente planar. Isso fica evidenciado quando se passa um plano médio ao longo dos anéis A, B e C, o valor quadrático médio é de 0,0345 Å, sendo que o átomo com maior desvio em relação a este plano é C4 apresentando um deslocamento de 0,064(1) Å. No sistema de anéis do núcleo xantona, o plano formado por 14 átomos está menos ajustado do que um plano que passa por 6 átomos que formam os anéis A, B e C individualmente. Assim, um menor valor do valor quadrático médio é observado para os anéis A (0,0095 Å), B (0,0054 Å) e C (0,0147 Å), sendo que os átomos que apresentam maior desvio em relação a esses planos são C4a [0,014 (1) Å], C10a [0,009(1) Å], C4a [0,021(1) Å], respectivamente. De acordo com os dados obtidos nota-se que o anel C apresenta maior desvio do plano quando comparado com os demais anéis A e B. O átomo mais deslocado com relação à planaridade foi C4a que é uma dos átomos que faz a junção dos anéis A e C. Pelos ângulos diedrais entre os anéis A/C [2.21(5)°] e B/C [1.96(4)°] nota-se que o sistema A/C não está tão conjugado quanto esse está para a xantona X.

Com isso, uma ligeira distorção no sistema de anéis é observada. Na Figura 3.4.3.1.2 apresenta uma perspectiva através do núcleo xantônico, mais especificamente através dos átomos O9, C9 e O10 que formam um eixo imaginário cortando o anel C ao meio. Nesta ilustração pode-se observar essa ligeira distorção da molécula originada no anel C, e isso é possível porque este é o único anel que não é completamente ressonante como os anéis aromáticos A e B.

Figura 3.4.3.1.2 – Conformação da molécula vista através de um eixo formado por O9–C9–O10 (amarelo).

Os parâmetros geométricos de comprimentos e ângulos de ligação do polimorfo A foram analisados pelo *Mogul* (BRUNO et al., 2004), e estão representados no Apêndice B. Como pode ser observado não existe nenhum desvio significativo quanto aos valores esperados. Mais uma vez através dos valores de comprimento de ligação observou-se a existência de ressonância que contribui para a estabilização da ligação de hidrogênio intramolecular (efeito LHAR). A existência do efeito de ressonância envolvendo o conjunto

de átomos O1, C1, C9a, C9 e O9 é claramente enfatizado pelos comprimentos de ligação entre carbono e oxigênio simples [C1–O1= 1,351(2) Å] e dupla [C9=O9 = 1,244(2) Å]. No caso das ligações simples observa-se um pequeno encurtamento em relação ao valor preferido para hidroxilas de compostos similares [1,36(2) Å], enquanto para a ligação dupla existe um ligeiro aumento comparado com outros grupos carbonila [1,22(2) Å].

Com discutido anteriormente esse efeito de ressonância contribui para a estabilização da ligação de hidrogênio intramolecular (LHAR - Ligação de Hidrogênio Assistida por Ressonância). Os parâmetros desta ligação de hidrogênio intramolecular estão representados na Tabela 3.4.3.1.1. Além desta ligação de hidrogênio intramolecular existe uma interação intermolecular mostrada na Figura 3.4.3.1.2 e Tabela 3.4.3.1.1. Como já mencionado anteriormente pela disposição espacial das moléculas pode-se notar como esta interação impede a aproximação da metila em direção à carbonila.

Figura 3.4.3.1.3 – Ligações de hidrogênio formando uma cadeia infinita ao longo da direção [100].
Código de simetria: $-1+x, y, z; 1+x, y, z$.

Tabela 3.4.3.1.1 – Ligações de hidrogênio do polimorfo A.

D–H···A	D–H	H···A	D···A	D–H···A
O1–H1···O9	0,94(3)	1,67(3)	2,547(2)	154(3)
O3–H3···O8 ⁱ	0,87(3)	1,92(3)	2,746(2)	158(2)

Códigos de simetria: $-1+x, y, z$.

Salienta-se que esta interação é a única ligação de hidrogênio intermolecular forte que ocorre nesta estrutura. Ela é responsável pela formação de uma cadeia unidimensional infinita ao longo da direção [100]. A princípio, esperava-se a ocorrência de outras ligações de hidrogênio nesta estrutura devido à quantidade de oxigênio como substituintes. Porém, nota-se que apenas os números de doadores ou aceptores não ditam a quantidade de ligação de

hidrogênio que existirão em uma estrutura. As interações hidrofóbicas também apresentam uma parcela de contribuição para orientar as moléculas dentro do retículo cristalino de maneira que as ligações de hidrogênio fracas não ocorrem. Com isso, para completar ao arranjo tridimensional prevalecem interações hidrofóbicas como forças de van der Waals e interações π - π .

A interação hidrofóbica π - π , bastante estudada em sistemas aromáticos, e que aqui está sendo extensivamente abordada devida sua ocorrência entre os sistemas xantônicos. A medida que se aumenta o grau de oxigenação tem-se encontrado certa dificuldade para entender e explicar a ocorrência desta interação devido à complexidade do sistema molecular. Nas xantonas tetra-oxigenadas em geral, a sobreposição dos anéis ocorre de maneira diferente do que foi observado para as xantonas menos substituídas. Como se pode observar na Figura 7.3.2.3 na xantona XI cristalizada em $P2_1/c$, o anel A interage com o anel B [3,675 Å e deslocamento de 20,35°] e o anel C se sobrepõe com C [3,645 Å e deslocamento de 23,30°] sendo que uma molécula está relacionada a outra por uma centro de inversão a 1-x, -y, 2-z.. Nesta estrutura observou-se que não existe a formação de cadeias unidas por interações π - π , pois há a formação de dímeros onde as moléculas estão empilhadas de maneira que a metoxila O8-C81 está localizada para a direção oposta à interação π - π .

Figura 3.4.3.1.4 – Interações π - π da xantona XI que une duas moléculas centrossimétricas.

3.4.3.2 Polimorfo B da xantona XI

Após a coleta das reflexões e do refinamento dos dados obtidos para o cristal da forma B confirmou-se que estrutura realmente se tratava de outra forma cristalina da xantona XI. Esta cristalizou no grupo espacial $P\bar{1}$ e apresenta duas moléculas na unidade assimétrica (Figura 3.4.3.2.1). Entre as duas moléculas a diferença mais marcante é com relação à conformação do sistema xantônico, em que uma molécula é praticamente plana (inferior) e a outra se encontra bastante distorcida (superior) (Figura 3.4.3.2.1).

Figura 3.4.3.2.1 – Unidade assimétrica do polimorfo B da xantona XI composta por uma molécula plana (inferior) e outra distorcida (superior).

Como a forma B tem duas moléculas na unidade assimétrica, então em ambas as estruturas o número total de moléculas na cela unitária é o mesmo. O fato de uma molécula

apresentar a conformação muito distorcida chama bastante atenção, pois no caso estrutural de xantonas, a conformação preferida é praticamente planar (GALES; DAMAS, 2005), e isso foi observado pelos cálculos de otimização de geometria. Assim, devido à presença de uma molécula bastante distorcida, conclui-se que o polimorfo B poderia ser menos estável que o polimorfo A que apresenta apenas uma molécula plana na unidade assimétrica. Isso leva a algumas especulações preliminares em relação às propriedades físico-químicas desta xantona. Uma delas desperta bastante interesse em polimorfismo de sólidos farmacêuticos que é a solubilidade. Considerando que o polimorfo B seja menos estável que a forma A, isso implica que a forma B possui uma energia mais alta. Desta maneira, necessita-se de menos energia para romper as interações dentro da rede do polimorfo B. Assim, presume-se que a forma B é mais solúvel do que a forma A. Do ponto de vista farmacocinético, caso a xantona XI venha a ser um constituinte farmacêutico a forma B seria a mais recomendada. Porém, outros estudos devem ser realizados.

Comparando a conformação do núcleo xantônico das duas moléculas do polimorfo B evidencia-se as diferenças entre ambas pela sobreposição das duas moléculas (Figura 3.4.3.2.2). Nesta sobreposição tomou-se como referência o anel C, assim a visualização toma como base a distorção da molécula em relação ao anel central. Em cinza esta representada a molécula plana e em preta observa-se a molécula distorcida. Nota-se que tanto o anel A quanto o anel B da molécula distorcida estão direcionados para cima do plano formado pela molécula plana, assim pode-se dizer que a molécula distorcida adota uma conformação similar a um bote.

Figura 3.4.3.2.2 – Sobreposição da molécula plana (cinza) e outra distorcida (preto) do polimorfo B.

Quando se leva em consideração a sobreposição de todos os átomos não hidrogenóides obtém-se um valor quadrático médio de 0,5(3) Å e, como esperado, os átomos praticamente

não se superpõem. Os átomos que mais desviam são as metoxilas ligadas à posição 8. O desvio entre os átomos é bastante acentuado, sendo que a distância entre O8 e O18 é de 1,0932 Å e a separação entre C18 e C181 é de 1,4816 Å. Ressalta-se que apenas através das informações e comportamentos intramoleculares não é possível explicar os aspectos estruturais que levam à distorção.

Como tem ocorrido para as outras xantonas hidroxiladas na posição 1, a idéia da presença do efeito LHAR já havia sido levantada pela presença da ligação de hidrogênio intramolecular. Para que o efeito LHAR ocorra é necessário que os átomos O1, C1, C9a, C9 e O9 estejam relacionados por ressonância, pois essa deslocalização eletrônica estabiliza o átomo H1 que faz uma espécie de ponte entre O1 e O9. O mesmo também é válido para a molécula distorcida também. Assim, através das comparações geométricas pelo *Mogul* (Bruno *et al.*, 2002) confirmou-se que tanto a molécula plana quanto a distorcida apresentam o efeito de ressonância que são evidenciados pelos comprimentos de ligação da carbonila C9–O9 [1,248(2) Å] e C19–O19 [1,248(2) Å] que são maiores que o valor preferido para estruturas similares 1,22(2) Å, e já para os valores encontrados para as hidroxilas O1–C1 [1,346(2) Å] e O11–C11 [1,356(2) Å] são menores que os valores médios de estruturas quimicamente similares [1,36(2) Å].

A respeito das interações intermoleculares, observa-se que no polimorfo B existem mais ligações de hidrogênio do que no polimorfo A. O fato de existir duas moléculas independentes na unidade assimétrica já implica que o número de ligações de hidrogênio distintas será maior. Mas o que realmente chama atenção não é a quantidade de interações, mas sim os diferentes tipos de ligações de hidrogênio que existem em relação ao polimorfo A. Como visto anteriormente, no polimorfo A existe apenas uma ligação intermolecular formando uma cadeia unidimensional infinita, ao passo que no polimorfo B não se observa a formação de nenhuma cadeia infinita. Na forma B existe a formação de tetrâmeros que são unidos por seis ligações de hidrogênio (Figura 3.4.3.2.3; Tabela 3.4.3.2.1). Este aumento no número de ligações de hidrogênio é de extrema importância para a estabilização do empacotamento cristalino, uma vez que estas ligações contribuem energeticamente para compensar a energia necessária para manter a conformação distorcida de uma das xantonas da unidade assimétrica.

Figura 3.4.3.2.3 – Interações intermoleculares que mantém os tetrâmeros formados por duas moléculas planas (cinza escuro) e duas distorcidas (cinza claro). Códigos de simetria: $i = x, -1+y, 1+z$; $ii = -x, 1-y, -z$; $iii = -x, -y, 1-z$.

Tabela 3.4.3.2.1 – Ligações de hidrogênio do polimorfo B da xantona XI.

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
O1–H1...O9	1,00(3)	1,65(3)	2,554(2)	148(2)
O11–H11...O19	0,97(2)	1,65(2)	2,553(2)	154(3)
O3–H3...O11 ⁱ	0,91(2)	1,89(3)	2,743(2)	155(2)
O13–H13...O7 ⁱⁱ	0,92(2)	2,01(2)	2,881(2)	157(2)
O13–H13...O8 ⁱⁱ	0,92(2)	2,31(2)	2,966(2)	129(2)

Códigos de simetria: ⁱ $x, -1+y, 1+z$; ⁱⁱ $-x, 1-y, -z$.

Os tetrâmeros são formados por duas moléculas planas localizadas na região central (cinza escuro) e duas distorcidas nas extremidades (cinza claro), sendo que as moléculas distorcidas interagem por ligações de hidrogênio fortes com as planas e *vice-versa*. Na forma A o grupo hidroxila substituído na posição 1 não participa de nenhuma interação intermolecular, já na forma B observa-se que este grupamento da molécula distorcida participa de uma interação forte O3–H3...O11. Outra interação que contribui para a estabilização do tetrâmero são duas ligações de hidrogênio bifurcadas, em que o átomo H13 é compartilhado com os átomos de oxigênio metoxílicos O7 e O8. Além das ligações de hidrogênio, existe uma interação π – π entre as moléculas planas que também auxilia na estabilização dos tetrâmeros. Esta interação π – π une duas moléculas planas centrossimétricas pelos anéis B com C de modo que os centróides destes anéis estão separados por uma distância de 3,691 Å.

A análise do empacotamento cristalino do polimorfo B evidenciou que não existe a formação de nenhuma cadeia infinita unida por interações fortes. Estas interações fortes formam apenas tetrâmeros e estes são ligados uns aos outros por ligações de hidrogênio fracas

e interações hidrofóbicas. Uma destas interações hidrofóbicas que contribui para a união entre os tetrâmeros é outra interação π - π que ocorre entre outras moléculas planas também centrossimétricas (Figura 3.4.3.2.4). As diferenças entre essa interação e a outra que ocorre no interior do tetrâmero (Figura 3.4.3.2.3), é que na interação representada na Figura 3.4.3.2.3, as moléculas estão orientadas de maneira que o grupo metoxila está direcionado para o mesmo lado. Ao passo que na segunda interação, Figura 3.4.3.2.4, as moléculas estão dispostas de modo que as metoxilas estão opostas. Esta é a melhor maneira para justificar a diferença na distância entre os centróides. No primeiro caso o impedimento estérico causado pela metoxila impede uma maior aproximação da molécula do que no segundo caso onde o efeito estérico é menor.

Outra diferença entre essas duas interações é a sobreposição dos centróides. Na primeira, pode-se observar que a interação obedece a mesma tendência que foi notada para as xantonas menos substituídas [anel B interagindo com C]. Na interação π - π vista na Figura 3.4.3.2.4 ocorreu basicamente o que foi obtido para o polimorfo A, em que o anel A interage com o anel B [3,550 Å] e o anel C se sobrepõe com C [3,554 Å]. Esta combinação de possibilidades dificulta ainda o entendimento e a explicação da tendência desta interação em xantonas tetra-oxigenadas.

Figura 3.4.3.2.4 – Interações π - π que unem duas moléculas planas com metilas localizadas em regiões opostas a interação.

Finalmente, o resultado mais interessante da análise estrutural do polimorfo B foi o porquê uma das moléculas apresenta a conformação distorcida. No início da investigação estrutural, apenas por parâmetros intramoleculares, não foi possível prever os motivos que levaram uma molécula a apresentar a conformação distorcida. A maior informação extraída foi que um dos principais responsáveis poderia ser algo relacionado com a metoxila O18–C181. Isto, devido ao grande desvio apresentado por este substituinte em relação à metoxila homóloga, O8–C18, da molécula plana. Até mesmo através da análise das ligações de hidrogênio não ficou muito claro, porque não se observou que a metoxila O18–C181 participava de alguma interação, nem mesmo se existiam alguma interação sobre a molécula que poderiam causar a distorção da mesma. No entanto, analisando mais detalhadamente as interações moleculares em torno da molécula distorcida percebe-se que na realidade não são as forças atrativas as principais responsáveis pela distorção da molécula, mas sim as forças repulsivas.

Na Figura 3.4.3.2.5 apresenta-se uma ilustração que exemplifica a repulsão que ocorre dentro da estrutura. À medida que as moléculas se empacotavam dentro da rede cristalina, as moléculas se agregavam de modo que a energia seja minimizada, e isso implica na formação de mais ligações intermoleculares possível. Assim, imagina-se que os tetrâmeros sejam formados primeiro e posteriormente ocorre a aglomeração destes tetrâmeros através das ligações intermoleculares fracas. Uma interação fraca que contribui substancialmente para a estabilização da rede cristalina destes constituintes aromáticos são as interações π – π . No entanto, quando há uma aproximação dos tetrâmeros para interagir com outro pela extremidade, observa-se que os grupos metoxila O18–C181 estão direcionados para o mesmo lado onde ocorre a interação π – π . Isso causa o efeito estérico entre a metoxila e o sistema π do anel A de modo que existe uma repulsão entre estas regiões. Esta é a principal responsável pela distorção na molécula (Figura 3.4.3.2.5).

Figura 3.4.3.2.5 – Representação dos efeitos estéricos responsáveis pela distorção.

As duas moléculas estão relacionadas por um centro de inversão e a distância entre os centróides dos anéis C/C são de 3,903 Å, já os centróides dos anéis A/B estão bem mais distantes, 4,238 Å. Observa-se que esses valores são maiores que os encontrados para as interações π - π das outras xantonas oxigenadas. Como se observa na Figura 3.4.3.2.5 a metoxila repele o sistema aromático de uma molécula que está abaixo, e a metoxila da molécula que está abaixo repulsa o anel A da molécula que está acima. As maneiras como as moléculas se repulsam faz com que as moléculas distorcidas apresentem a conformação do tipo bote. O fato da metoxila O81-C181 estar diretamente envolvida neste impedimento estérico e, conseqüentemente, na distorção deste sistema, justifica porque este grupamento apresentou um maior desvio em relação à molécula plana.

3.5 Comparações entre as xantonas em estudo I-XI

Durante os estudos estruturais de cada xantona oxigenada observou-se alguns aspectos importantes que podem ser correlacionados. Assim, esta seção é dedicada às comparações entre as mesmas, além de relacionar com algumas tendências ressaltadas na literatura.

Logo de início, fazendo-se um resumo geral sobre os experimentos de obtenção de monocristais, observa-se a tendência que bons cristais sejam formados em solventes mais polares. Mais especificamente em solventes alcoólicos, como metanol e etanol. Além dos alcoóis, utilizou-se com frequência água como contra-solvente, e em dois casos, xantona VI e IX, este solvente cristalizou junto com a xantona formando uma estrutura monohidratada.

Em relação ao arranjo espacial, observa-se que 58% das xantonas estudadas neste trabalho cristalizaram em grupos espaciais centrossimétricos (Figura 3.5.1a). Apesar de ser a maioria, o percentual é inferior comparado com outras estruturas de xantonas encontradas na base de dados CSD (ALLEN, 2002), onde aproximadamente 75% dos derivados xantônicos cristalizaram em grupos espaciais centrossimétricos. Neste trabalho os grupos espaciais centrossimétricos determinados foram: $P2_1/c$ (I, IV, VII e XI-polimorfo A), $C2/c$ (VIII), $P\bar{1}$ (XI-polimorfo B), $Pbca$ (V). Ao passo que os não-centrossimétricos foram: $P2_12_12_1$ (II, III e X) e $Pna2_1$ (VI e IX).

Figura 3.5.1 – (a) Representação, em %, das ocorrências de estruturas não-centrossimétricas e centrossimétricas. (b) Distribuição percentual dos grupos espaciais determinados neste trabalho.

Na Figura 3.5.1b está ilustrado uma distribuição porcentual dos grupos espaciais determinados para as doze estruturas. Como observado, o grupo espacial mais frequente é o $P2_1/c$. Na base de dados CSD (ALLEN, 2002), o grupo espacial mais comum dentre as outras xantonas também é o $P2_1/c$ representando 33% do total, que é um percentual similar ao encontrado neste trabalho. Para reforçar ainda mais esta tendência geral, nota-se que em todas as estruturas depositadas na CSD, tanto orgânicas quanto organometálicas, o grupo espacial que prevalece é o $P2_1/c$, e a porcentagem de sua ocorrência (35%) também é similar à encontrada para as xantonas. O segundo grupo espacial mais comum na base de dados CSD para todas as estruturas (23%) e para as outras xantonas (28%) é o $P\bar{1}$. Porém, o segundo grupo espacial mais frequente dentre as xantonas determinadas aqui é o $P2_12_12_1$ (Figura 3.5.1b), desta vez a tendência não é mantida. Outra tendência que não é seguida comparada com todas as estruturas e outras xantonas presentes na CSD envolvem os sistemas cristalinos. Na base de dados CSD (ALLEN, 2002), em ordem decrescente, encontram-se referencialmente: monoclinico, triclínico e ortorrômbico. No entanto, para os compostos deste trabalho a ordem é ortorrômbico, monoclinico e triclínico.

Além de uma análise geral que envolve alguns parâmetros cristalográficos comentados acima, é interessante abordar outros aspectos mais específicos a respeito das estruturas moleculares das xantonas em estudo. Com isso, nos próximos subitens, as análises estão concentradas sobre aspectos intra e intermoleculares que envolvem a planaridade, efeito LHAR e contatos hidrofílicos e hidrofóbicos.

3.5.1 Sobre a planaridade

Segundo Gales e Damas (2005) e pelos cálculos de otimização de geometria realizados observou-se que a tendência é que os três anéis do sistema xantônico apresentem uma conformação planar. Durante os estudos estruturais sistemáticos por difração de raios X realizados neste trabalho com as doze estruturas dos onze derivados xantônicos observou-se que realmente essa tendência ocorre. Apenas uma molécula desvia extremamente da conformação planar. Esta molécula que está bastante distorcida é uma das moléculas presentes na unidade assimétrica do polimorfo B da xantona XI, e por questão de identificação essa é chamada de XI-d.

Além de identificar a planaridade de uma molécula visualmente através dos gráficos gerados pelos programas Mercury (MACRAE et al., 2006) e Ortep-3 (FARRUGIA, 1997), também se avalia-se, analiticamente, a planaridade de um composto através do valor quadrático médio (*rms*) de um plano que passa ao longo da molécula. Assim, para ilustrar de modo geral como está a planaridade de uma molécula em relação à outra, construiu-se um gráfico do valor quadrático médio do plano que passa pelos anéis ABC juntos, dos anéis C, B e A separadamente para cada uma das xantonas oxigenadas (Figura 3.5.1.1).

Figura 3.5.1.1 – Gráfico de distribuição do desvio quadrático médio do plano que passa pelos quatorze átomos que compõem os anéis A, B e C das xantonas I-XI.

Considerando toda a molécula, a ordem crescente do desvio da planaridade é: VI, III, I, XI-p, IV, VIII, X, VII, II, V-t, XI, V-c, IX, XI-d, onde XI-p é a molécula plana da unidade assimétrica de XI, e V-t e V-c são as moléculas na conformação *trans* e *cis* da xantona V, respectivamente. Através deste gráfico fica claro o desvio da planaridade de XI-d em relação às outras estruturas, principalmente quando comparado com a outra molécula presente na unidade assimétrica, XI-p.

Focando sobre as xantonas que não desviam consideravelmente da planaridade como a xantona XI-d, nota-se que o valor quadrático médio de um plano que passa pelos anéis ABC apresenta um valor mínimo de 0,0113 Å e máximo de 0,0388 Å para as xantonas VI e IX, respectivamente. O que surpreende é o fato da xantona VI ser a mais planar de todas, pois a presença de mais substituições no core xantônico acarretaria na maior distorção do mesmo (GALES; DAMAS, 2005). Assim, esperava-se que compostos mesmos substituídos (I, II ou III) fossem mais planares. A presença de uma molécula de água na estrutura pode ter sido um

fator fundamental para a maior planaridade de VI, uma vez que a água orienta a disposição espacial dessa xantona. Assim, a formação de canais pode ter auxiliado a molécula se organizar de maneira a minimizar os contatos intermoleculares causadores de distorções, desta forma menos efeito estérico ocorreu sobre os anéis A, B e C.

Em geral, não fica claro que exista uma tendência que a planaridade diminua com o grau de oxigenação ou com o aumento de metilas na estrutura como já foi ressaltado previamente (GALES; DAMAS, 2005). Um exemplo é a xantona VIII, que apesar de ter uma metila a mais do que a xantona VII, apresenta menor distorção. Outro caso interessante envolve a xantona IX, pois esperava-se que a mesma fosse a xantona menos distorcida dentre as xantonas tetra-oxigenadas pelo fato desta ter menos metilas que as demais, porém isso não ocorreu.

Portanto, acredita-se que pensar apenas nos aspectos intramoleculares como determinantes da planaridade de uma xantona talvez não seja suficiente. Uma vez que também se deve levar em consideração os aspectos intermoleculares que atuam diretamente sobre a conformação dos anéis, englobando tanto por forças atrativas quanto repulsivas. Voltando ao caso da xantona IX, o fato desta ser a xantona tetra-oxigenadas com menos metilas e apresentar um desvio da planaridade mais acentuado comparado com as demais xantonas tetra-oxigenadas, pode ser justificado pelas ligações de hidrogênio envolvendo a xantona IX e a água de hidratação. Então, o fato das xantonas mono, di, tri e tetra-oxigenadas não seguirem uma tendência, leva à conclusão de que para a análise da planaridade de uma xantona oxigenada os fatores intermoleculares são mais relevantes que os intramoleculares.

Um ponto mais específico a respeito da planaridade de um derivado xantônico envolve a contribuição de cada anel para a distorção da molécula como um todo. Como pode ser observado na Figura 3.5.1.1 existe uma tendência que o anel C se mostre menos planar que os anéis A e B. Como já foi relatada anteriormente (GALES; DAMAS, 2005), a distorção da molécula como um todo é consequência da distorção que ocorre sobre o anel C que não é um anel genuinamente aromático. Para evidenciar a dependência da planaridade de toda molécula, em função apenas da planaridade do anel C, construiu-se um gráfico de distribuição contendo o valor quadrático médio obtido apenas para o anel C contra o valor quadrático médio dos anéis ABC juntos (Figura 3.5.1.2). Para a construção deste gráfico os valores da molécula distorcida XI-d foram omitidos, pois estes se apresentaram bem distantes dos valores obtidos para as outras xantonas o que não contribui estatisticamente para a análise.

O gráfico de distribuição desses valores indicou que quanto maior o valor quadrático médio do plano que passa pelo anel C, o valor quadrático médio do plano ABC também tende

a ser maior. A mesma distribuição também foi realizada para os anéis A e B, mas não foi encontrada nenhuma correlação entre os valores, tal como pode ser observado na Figura 3.5.1.2. Portanto, a hipótese de que a distorção da molécula é dependente da distorção do anel C é válida.

Figura 3.5.1.2 – Distribuição do valor quadrático médio do plano que passa pelo anel C *versus* o que passa pelos anéis ABC. Os valores para a xantona XI-d foram omitidos.

3.5.2 Sobre a ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR)

Como foi discutido anteriormente, em xantonas que apresentam uma hidroxila na posição 1 é comum o efeito de ligação de hidrogênio assistida por ressonância (LHAR). Das doze estruturas presentes neste trabalho apenas três não apresentam o efeito LHAR (V, VII e VIII).

Para a existência de LHAR é necessário que os elétrons π dos átomos envolvidos estejam delocalizados para estabilizar a ligação de hidrogênio intramolecular. Durante os estudos estruturais das xantonas que apresentam a LHAR, utilizou-se a análise do *Mogul* para evidenciar a presença de ressonância através das variações dos comprimentos de ligações. Além da análise do *Mogul* que foi realizada para cada estrutura, outros parâmetros também podem ser utilizados para descrever a ressonância nas estruturas das xantonas. Um destes é o parâmetro Q que é calculado pela seguinte equação:

$$Q = q_1 + q_2 = (d_{C-O} - d_{C=O}) + (d_{C-C} - d_{C=C}) = (d_{O1-C1} - d_{C9=O9}) + (d_{C9a-C9} - d_{C1=C9a}) \quad (3)$$

O parâmetro Q indica o quanto os elétrons π envolvidos na ressonância estão delocalizados. Como pode ser visto na Equação (3), Q depende de q_1 que é a diferença entre os comprimentos de ligação C–O e C=O e de q_2 que é obtido pela diferença entre C–C e C=C. Quanto menor forem os valores de q_1 e q_2 , mais delocalizados estão os elétrons, assim mais ressonante estará o sistema. No caso de $q_1 = q_2 = 0$ significa que o sistema de elétrons π está completamente delocalizado.

Baseado nos experimentos de Gilli *et al.* (1989), uma maneira de visualizar o quão ressonante está o sistema envolvido na LHAR é pelo gráfico de distribuição de q_1 contra q_2 (Figura 3.5.2.1). Como resultado obtém-se um gráfico centrossimétrico cujos limites inferiores (aproximadamente $-0,15 \text{ \AA}$) e superiores (aproximadamente $+0,15 \text{ \AA}$) correspondem às formas tautoméricas ceto-enólica (CE) e enol-cetônica (EC) (GILLI *et al.*, 1989). Pela distribuição de Gilli e colaboradores (1989), para compostos do tipo enol β -dicetonas, os valores obtidos estão representado por quadrados vermelhos e localizam-se dentro da região do gráfico onde está delimitada em vermelho (Figura 3.5.2.1). A linha indicada em cinza é a região onde se localizam os valores cuja variação de q_1 e de q_2 é a mesma, ou seja, a deslocalização dos elétrons π ocorre de maneira uniforme ao longo do fragmento. Nos extremos da reta em cinza estão os valores correspondentes às estruturas de formas CE e EC puras.

Figura 3.5.2.1 – Distribuição de q_2 contra q_1 das xantonas em estudo comparado com valores encontrados para as β -dicetonas (região delimitada em vermelho).

Neste gráfico da Figura 3.5.2.1 em azul estão representados os valores que correspondem às xantonas estudadas deste trabalho. Um fator interessante é que os valores referentes às xantonas em estudo estão deslocados para fora da área delimitada pelas linhas em vermelho, ou seja, difere do esperado. Comparando os valores de q_1 e q_2 encontrados para as xantonas em relação aos valores dos derivados enol β -dicetonas (GILLI et al., 1989) observa-se que o parâmetro q_2 é o que sofre o desvio mais acentuado. Assim, este é o principal responsável pelo deslocamento. Tal desvio pode ser justificado da seguinte maneira: como q_2 é a diferença entre os comprimentos de ligação C–C e C=C, nota-se que em uma xantona o comprimento que está relacionado à ligação C=C sofre um grande aumento devido ao fato desta ligação já pertencer a um anel aromático (anel A). Assim, esta ligação C=C em uma xantona já está totalmente delocalizada e tende a ser maior do que uma ligação C=C de um derivado enol β -dicetona. Então, a diferença entre C–C e C=C realmente será menor em

uma xantona do que em um derivado enol β -dicetona. Outro aspecto é que o anel central C está parcialmente ressonante, desta forma, o comprimento C–C em uma xantona será menor comparado com um composto enol β -dicetona. Assim, observa-se a tendência $q_2 \text{ xanto} < q_2 \text{ } \beta\text{-dicet}$. Mesmo por esse deslocamento de q_2 no gráfico da Figura 3.5.2.1 para as xantonas, é evidente a existência do efeito de ressonância no fragmento envolvido na LHAR tanto pela análise do *Mogul* realizada anteriormente quanto pelos baixos valores de $Q [q_1+q_2]$ encontrados.

3.5.3 Sobre os contatos intermoleculares

O estudo das interações intermoleculares de cada composto já foi discutido separadamente. Assim, nesta parte do trabalho, faz-se uma comparação geral dos contatos intermoleculares de todas as xantonas utilizando o programa Crystal Explorer (MCKINNON et al., 2004). Como apresentado na seção 1.4, este tem sido uma ferramenta bastante estudada para descrever os contatos entre os átomos tanto através da superfície de Hirshfeld quanto pelo *Fingerprint* (impressão digital) (MCKINNON et al., 2004; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

Para visualização das regiões que participam de contatos intermoleculares obteve-se a superfície de Hirshfeld normalizada para cada um dos compostos em estudo (Figura 3.5.3.1). Esta superfície é normalizada em função do raio de van der Waals (vdW) e como pode ser visto na ilustração as regiões que apresentam a coloração vermelha são onde os contatos intermoleculares são mais intensos cujas distâncias entre os contatos são menores que o raio de vdW. Em contrapartida, os contatos menos intensos estão apresentados em uma escala de branco à azul, sendo que branco representa exatamente onde as esferas de vdW se tocam e azul refere-se às distâncias maiores que o raio de vdW (MCKINNON et al., 2004).

Figura 3.5.3.1 – Superfície de Hirshfeld das xantonas I-XI apresentando os contatos intermoleculares.

Observa-se que na estrutura das xantonas o que prevalece são contatos mais fracos que se localizam ao redor das regiões hidrofóbicas das moléculas, em torno dos átomos de carbono e hidrogênio. A pequena parcela de contatos fortes (vermelho) ocorre majoritariamente em torno dos grupos carbonila. Este grupo químico participa de interações moleculares fortes em quase todas as estruturas. As hidroxilas e metoxilas também contribuem significativamente para a existência de contatos fortes, sendo que nas hidroxilas os contatos com a vizinhança são mais intensos. Nota-se que as hidroxilas envolvidas na LHAR apresentam menos contatos, pois elas estão menos susceptíveis a realizar interações

intermoleculares, uma vez que já participam de uma ligação de hidrogênio intramolecular bem estabilizada.

Como era de se esperar nas estruturas que contém água (VI e IX), é bem evidente a existência de interações intermoleculares fortes para estabilizar a entrada de uma água no retículo cristalino. Pela superfície de Hirshfeld são bem salientadas tanto as regiões aceptoras quanto doadoras de ligações de hidrogênio.

A superfície de Hirshfeld mostra-se como uma ótima ferramenta visual para descrever as regiões dos contatos intermoleculares. No entanto, outra ferramenta do programa Crystal Explorer (MCKINNON et al., 2004) aparenta ser mais informativa em termos contatos entre os átomos. Esta ferramenta realiza a projeção das informações contidas na superfície de Hirshfeld em duas dimensões (Figura 3.5.3.2) (MCKINNON et al., 1998). Tal projeção, chamada de *fingerprint*, é como se fosse uma impressão digital dos contatos intermoleculares de cada estrutura, ou seja, não existem duas estruturas diferentes com a mesma projeção. O gráfico é construído pela projeção de d_e (ordenada), distância entre a superfície e o átomo externo, contra d_i (abscissa) que é a distância entre um átomo interno e a superfície.

Para espécies quimicamente diferentes o *fingerprint* ilustra claramente a presença ou ausência de um dado tipo de contato. Como por exemplo, a existência de ligações de hidrogênio clássicas que ocorre em pequenos valores de d_e e d_i (MCKINNON et al., 2004). Mas o que vem atraindo grande interesse da comunidade científica é o uso desta ferramenta para ressaltar as diferenças que existem entre polimorfos. Neste trabalho, essas duas vertentes podem ser abordadas, pois além de trabalhar-se com compostos diferentes, um deles, XI, cristalizou em duas formas distintas.

Figura 3.5.3.2 – Projeção dos contatos intermoleculares em duas dimensões de I–XI.

Como exemplo, na Figura 3.5.3.3 está ilustrado o *fingerprint* da xantona IV detalhando as regiões preferidas onde ocorre cada contato. Como se pode observar, os contatos intermoleculares que podem ser extraídos do gráfico para a estrutura de uma xantona são: $\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{O}\cdots\text{O}$, $\text{C}\cdots\text{O}$, $\text{H}\cdots\text{H}$, $\text{C}\cdots\text{H}$ e $\text{C}\cdots\text{C}$. Cada um dos contatos podem ser representados em porcentagem, e os valores obtidos para cada uma das xantonas I-XI estão representados no Apêndice C.

Figura 3.5.3.3 – Ilustração mostrando cada contato da xantona IV separadamente (a-f).

Focando primeiramente sobre os contatos $\text{H}\cdots\text{O}$ (Figura 3.5.3.3a) observa-se que os mesmos se localizam nos menores limites de d_e e de d_i , e formam uma cauda fina e bem alongada. Como pode ser observado na Figura 3.5.3.2 os compostos I, II e VIII não exibem esta cauda alongada, pois estes não exibem nenhuma ligação de hidrogênio intermolecular clássica. Já os demais compostos por apresentarem pelo menos uma hidroxila livre (que não está na posição 1) a exibem. Os contatos remanescentes das interações $\text{H}\cdots\text{O}$ encontram-se nas regiões superiores e são inerentes às interações fracas (ligações de hidrogênio não-

clássicas). As ligações de hidrogênio não-clássicas mesmo contribuindo energeticamente menos em relação às ligações de hidrogênio clássicas, são de extrema importância para estabilização do empacotamento tridimensional. Os contatos $O\cdots O$ (aproximadamente 2 Å; Figura 3.5.3.3b) é o que apresenta a menor porcentagem entre as espécies. As xantonas com maior número de metilas em relação à hidroxila estão blindadas desse tipo de contato. Com isso, os compostos V e VIII que apresentam o menor percentual de interações $O\cdots O$ (Apêndice C).

Analisando os contatos $C\cdots O$ (Figura 3.5.3.3c), observa-se que este tipo de interação ocorre a uma distância um pouco acima de 2 Å. Da mesma forma dos contatos $O\cdots O$, os contatos $C\cdots O$ contribuem com uma pequena fatia entre os contatos intermoleculares. Nas xantonas, este tipo de interação geralmente envolve os átomos de oxigênio da carbonila e endocíclicos com átomos de carbono que compõem o sistema de anéis xantônicos. Ao contrário dos dois contatos anteriores, através do percentual dos contatos $C\cdots O$ de cada xantona, não se observa uma tendência que pode ser explicada através da estrutura química das xantonas. Assim, estes são relacionados apenas com a disposição das moléculas no espaço.

Convencionalmente, as interações hidrofóbicas são marcadas por contatos entre $C\cdots C$, $C\cdots H$ e $H\cdots H$ e estes não são facilmente observados e mensurados, principalmente os dois últimos. Porém, através do *fingerprint* pode-se observar essas interações de um modo genérico. Os contatos $C\cdots H$ (Figura 3.5.3.3d) se localizam em regiões próximas aos contatos $C\cdots O$. O fato da grande maioria dessas interações ocorrerem entre átomos de hidrogênio dos anéis A e B com os átomos de carbono do sistema xantona de moléculas vizinhas contribui para a similaridade com relação ao contato $C\cdots O$. Pelo *fingerprint* o que está mais salientado é o contato entre átomos de hidrogênio ($H\cdots H$) (Figura 3.5.3.3e). Em cada estrutura tal contato representa o maior percentual, variando de 31,4% em III à 51,3% para o composto VIII. Como era de se esperar, nota-se que compostos que contém mais metilas apresentaram maior percentual de contatos $H\cdots H$.

Por ser mais numeroso, os contatos $H\cdots H$ auxiliaram na análise individual dos polimorfos A e B. Previamente já observou-se que a diferença entre ambos é clara, ainda mais quando se analisa a conformação. Além disso, através dos contatos $H\cdots H$ pode-se ter uma informação adicional da diferença entre os polimorfos A e B em termos de seus contatos intermoleculares. Na Figura 3.5.3.4 estão representados os *fingerprint* obtidos para os

polimorfos A e B mostrando as principais diferenças destacadas por círculos vermelhos. Das cinco regiões ressaltadas, a que está localizada entre os contatos $O\cdots H$ é a que chama mais atenção, pois indica o aumento de contatos próximos entre átomos de hidrogênio no polimorfo B. Isso não é comum, mas neste caso ocorreu devido ao fato das moléculas planas e distorcidas no polimorfo B estarem bem próximas. As outras regiões destacadas se encontram mais distantes e diferem-se principalmente pelas diversas maneiras que as moléculas do polimorfo B se aproximam para interagir hidrofobicamente.

Figura 3.5.3.4 – *Fingerprint* mostrando as principais diferenças entre os contatos $H\cdots H$ dos polimorfos A e B.

O último contato que pode ser explorado nas xantonas oxigenadas é entre átomos de carbono ($C\cdots C$). Como pode ser observado na Figura 3.5.3.3f este não é vasto, mas assume extrema importância sobre um das interações moleculares hidrofóbicas que tem sido discutida aqui, a interação π - π . A principal característica dos contatos $C\cdots C$ está na distribuição dos pontos em uma região mais concentrada do diagrama, no qual formam um triângulo (Figura 3.5.3.3f). Nas xantonas este contorno indica basicamente a formação das interações π - π , pois são interações que ocorrem entre corpos rígidos, ou seja, suas distâncias não sofrem muitas variações.

Esse tipo de interação apresenta algumas particularidades que já foram vistas antes. No relato individual de cada uma das doze estruturas, notou-se que existe uma tendência dos sistemas xantônicos interagirem intermolecularmente através de seus elétrons π . Durante o

estudo com cada estrutura, observou-se que à medida que se aumenta o grau de oxigenação de uma xantona o comportamento das interações π - π se modifica, e isto pode estar relacionado com as forças que mantêm estas interações.

Uma maneira sistemática que se utilizou para identificar uma interação π - π foi pela proximidade entre os centros de gravidade (Cg) dos sistemas de anéis com elétrons π e o deslocamento, em graus, entre os mesmos. Na estruturas estudadas observa-se o valor médio das distâncias Cg...Cg ficou em torno de 3,6 Å, sendo que o valor mínimo foi 3,467 Å para a xantona V. Quanto ao valor máximo é um pouco questionável, pois as xantonas VII e X apresentaram valores entre centróides muito altos da ordem de 4,2 Å e 3.9 Å, respectivamente. Uma vez que o máximo esperado seria de 3,8 Å (GARCIA-BAEZ et al., 2003).

Com isso, outra maneira foi utilizada para identificar a presença de uma interação π - π , através da distância entre os planos dos anéis de duas moléculas vizinhas. Observa-se que na literatura não existe um consenso sobre quais devem ser os limites mínimos ou máximos que estabelecem a existência de uma interação π - π . Na realidade, existem certos intervalos que descrevem o que pode ser aceito para valores mínimos (3,3–3,4 Å) e máximos (3,6–3,7 Å) relacionados à distância interplanar (HUNTER; SANDERS, 1990; GARCIA-BAEZ et al., 2003). Na Figura 3.5.3.5 está apresentado um gráfico da distância entre os planos formados pelas moléculas das xantonas em estudo. Observa-se que todos os valores estão acima de 3,3 Å, porém, quanto aos limites superiores, apenas molécula distorcida do polimorfo B (XI-d) está fora do que seria esperado (3,7 Å). Além disso, se tomar 3,7 Å como valor de referência para as demais xantonas, nota-se que este é um pouco alto, pois esses outros compostos localizam-se em uma faixa de aproximadamente 3,3–3,5 Å.

Figura 3.5.3.5 – Gráfico da distância entre os planos dos anéis que interagem pelos sistemas π .

A respeito dos valores que encontram-se dentro do esperado, da mesma forma como para as distâncias $Cg \cdots Cg$, nota-se que não existe uma sequência crescente ou decrescente que correlaciona a distância entre os planos que participam de interações π - π para as xantonas mono, di, tri e tetra-oxigenadas. Porém, para as distâncias interplanares em geral, pode-se observar em ordem decrescente que as maiores distâncias ocorrem para as xantonas tri, mono, tetra e di-oxigenadas, respectivamente. Um fato interessante é que pela distância entre os centróides não foi possível identificar a interação π - π nas xantonas VII e X, já pela distância interplanar identificou-se esse tipo de interação.

Para explicar alguns comportamentos teoricamente, principalmente relacionados com a geometria das interações π - π , tomou-se como referência as cargas de cada anel A, B e C. Neste sentido, a tendência é que ocorra a interação entre sistemas ricos em elétrons π doando para um sistema receptor, deficiente em elétrons π . No caso das xantonas, através dos cálculos teóricos de potencial eletrostáticos realizados em algumas estruturas estudadas neste trabalho (Apêndice D) e por relato da literatura (PORTELA et al., 2003), tem-se que os anéis benzeno (A e B) são mais ricos em elétrons π e do que o anel cromoeno (C), ou seja, o anel C é deficiente em elétrons π em relação aos anéis A e B. Com isso, esperava-se que as interações π - π ocorressem de forma que os centróides dos anéis A e/ou B interagissem com o centróide do anel C. No entanto, esta tendência só foi constante até para as xantonas tri-oxigenadas. Com exceção da xantona VII, cujo contato entre os centróides não é evidente e a interação π - π só foi identificada pela distância interplanar. A causa disso pode ser o arranjo supramolecular das moléculas que são responsáveis pela formação de camadas.

Nas xantonas tetra-oxigenadas, observa-se claramente que a tendência de interações entre $A \Rightarrow C$ e $B \Rightarrow C$ não ocorrem como nas xantonas com menor oxidação. Nas xantonas mais oxigenadas, ocorrem interações que envolvem sistemas de elétrons π dos anéis $C \Leftarrow C$, $A \Leftarrow B$ ou mesmo $A \Leftarrow A$ e $B \Leftarrow B$, ou seja, teoricamente sistemas ricos e deficientes em elétrons π interagindo entre si. Isto, a princípio seria energeticamente desfavorável, mas torna-se possível devido à disposição espacial das moléculas. Outro fator que poderia contribuir para a existência desse tipo de geometria, pode ser o fato da diferença de densidade eletrônica entre os anéis das xantonas tetra-oxigenadas não serem tão acentuadas como em xantonas menos oxigenadas (isso pode ser observado no Apêndice D).

Em xantonas tetra-oxigenadas é maior a formação de cadeias uni e bidimensionais unidas por ligações de hidrogênio fortes. Estas ligações de hidrogênio são responsáveis pela redistribuição de carga dentro da molécula de modo diferente, quando se considera apenas a

molécula no vácuo. Esta redistribuição de carga contribui para que as nuvens eletrônicas se organizem mais uniformemente ao longo da molécula. Isso poderia ser uma explicação da ocorrência de interações π - π entre os três anéis xantônicos juntos. Este aspecto não pode ser observado por cálculos teóricos, pois os mesmos foram realizados considerando a molécula no vácuo. Assim, os efeitos causados pelas interações intermoleculares não são considerados. Por isso, os cálculos de carga são válidos apenas para sistemas que não sofrem efeitos externos significantes.

A inserção de mais substituintes também contribui para o aumento da distribuição de cargas dentro do sistema xantônico e aliado às ligações de hidrogênio, contribuem para a existência de diferentes contatos entre os sistemas π que não são freqüentes em xantonas menos oxigenadas. A presença de mais substituintes também apresenta outro papel de extrema importância para a geometria das interações π - π que está relacionado com efeitos estéricos. Termodinamicamente, as moléculas se empilham de maneira que os efeitos estéricos sejam minimizados e, na grande maioria das vezes, isso acarreta que em moléculas mais metiladas o deslocamento entre os centróides tendem a serem maiores, consequentemente, maior distância entre os centróides.

A última abordagem sobre as interações π - π foi realizada utilizando a superfície de Hirshfeld de forma indexada. Através desta superfície as interações π - π podem ser identificadas pela junção de dois triângulos formando uma espécie de “gravata borboleta” (MCKINNON et al., 2004). Na Figura 3.5.3.6 está ilustrada a superfície obtida para a xantona I vista de duas perspectivas distintas. Pode-se observar que existe quadro triângulos numerados bem formados em cada lado, sendo que as regiões em azul interagem com as regiões em vermelho da molécula vizinha e vice-versa. As regiões onde ocorrem os contatos são aquelas que apresentam números iguais. Observa-se que em ambos os lados da molécula participa das interações π - π , isso é um indício da formação de uma cadeia unidimensional infinita unida por esse tipo de interação.

Figura 3.5.3.6 – Superfície de Hirshfeld de forma indexada da xantona I mostrando as regiões onde ocorrem os contatos π - π .

Para as demais estruturas de xantonas estudadas neste trabalho, foi evidente a presença das interações π - π pela superfície de forma indexada. Porém, a forma como ocorre a interação em uma estrutura comparada a outra, teve certas variações que refletiram sobre as superfícies de Hirshfeld. Assim, na Figura 3.5.3.7 mostram-se quatro exemplos de superfícies obtidas para as xantonas II, IV, VII e X. Nesta figura as superfícies estão orientadas de duas maneiras diferentes, sendo que na parte superior os anéis estão alinhados da esquerda para direita como BCA e na parte inferior os mesmos alinham-se como ACB. Através destas duas representações tem-se uma noção de como as moléculas interagem umas com as outras. No caso da xantona II, nota-se que em ambos os lados da superfície os triângulos estão bem formados, e como também ocorre para as xantonas I, III, VI e VIII, isso indica a formação de uma cadeia infinita ligada por interações π - π . Na superfície desenhada para a xantona IV, pode-se observar que na parte superior os triângulos não estão bem formados como na superfície da parte inferior. Isso reforça a hipótese de que nesta estrutura as interações π - π são responsáveis pela formação de dímeros e não de uma cadeia infinita.

Figura 3.5.3.7 – Representação das superfícies de Hirshfeld de forma indexada para as xantonas II, IV, VII e X, respectivamente. Na parte superior os anéis são vistos alinhados como BCA e na parte inferior a sequência dos mesmos são ACB.

As duas últimas superfícies revelam particularidades que já foram mencionadas anteriormente que é a formação de cadeias infinitas. Para a superfície de forma indexada obtida para a xantona VII, pode-se salientar o quanto os centróides dos anéis estão afastados. Assim, por esta superfície nota-se que os triângulos encontram-se esticados, ou seja, os centros dos anéis não se sobrepõem. Por fim, a presença de três pares de triângulos alinhados na superfície da xantona X indica a interação dos três anéis juntos, o que não é comum para as xantonas menos oxigenadas e ocorrem preferencialmente para as xantonas tetra-oxigenadas como abordado na discussão individual.

4 Considerações Finais e Perspectivas

O presente trabalho dedicou-se à cristalização e caracterização estrutural por meio de difração de raios X de onze xantonas oxigenadas (I–XI) com interesse biológico, sendo que dez delas são provenientes de plantas brasileiras e apenas uma delas, VIII, foi obtida sinteticamente. Apesar deste trabalho englobar onze xantonas, foram determinadas e estudadas doze estruturas, pois uma delas, XI, apresentou duas formas cristalinas distintas (polimorfismo). Em geral, os constituintes estudados mostraram a tendência de cristalizar em solventes mais polares.

Os dados obtidos por meio de difração de raios X permitiram a determinação inambígua da estrutura molecular e cristalina de cada um dos constituintes químicos estudados. Além disso, foi possível estudar as interações intra e intermoleculares. Em relação aos aspectos intramoleculares, os parâmetros geométricos de comprimentos e ângulos de ligação foram analisados através do programa *Mogul*. Um estudo aprofundado sobre a conformação estrutural das xantonas revelou uma forte tendência do anel xantônico apresentar-se praticamente planar. Realizou-se estudos de cálculos teóricos com as moléculas livre e os resultados também mostraram a conformação planar como mais estável. Pelos dados de difração de raios X, apenas uma das moléculas presente na unidade assimétrica do polimorfo B da xantonas XI apresentou a conformação bastante distorcida, e a causa foi o efeito de interações intermoleculares fracas sobre esta molécula. Em geral, observou-se que a distorção da molécula como um todo é reflexo da distorção sobre o anel central (anel C), ou seja, quanto mais distorcido está o anel C, mais distorcida é a molécula.

O efeito de LHAR existente em xantonas *orto*-hidroxiladas também foi bastante abordado, ressaltando-se a importância da delocalização eletrônica para a estabilização da ligação de hidrogênio intramolecular. Quanto aos contatos intermoleculares, enfatizaram-se a presença de ligações de hidrogênio fortes e fracas, além dos contatos hidrofóbicos, principalmente as interações π - π . Os seus efeitos sobre a conformação estrutural também foram relacionadas. As interações intermoleculares foram mapeadas através da superfície de

Hirshfeld e pelo *Fingerprint* teve-se acesso aos tipos de contatos e o percentual de sua ocorrência na estrutura.

Este trabalho contribuiu para o melhor entendimento dos aspectos estruturais no estado sólido das xantonas oxigenadas I–XI. Durante o estudo sobre cada estrutura, deparou-se com várias situações estruturais interessantes. Uma etapa futura consiste a realização de cálculos teóricos mais abrangentes do que os realizados neste trabalho, para explicar melhor alguns comportamentos estruturais que estão relacionados com as geometrias das interações π – π . Outra etapa consistiria na realização de ensaios biológicos, envolvendo estas xantonas oxigenadas estudadas, para relacionar estrutura cristalina com atividade biológica.

REFERÊNCIAS

ALTOMARE, A. et al. Completion and refinement of crystal-structures with SIR92. *Journal of Applied Crystallography*, v. 26, n.3, p. 343-350, 1993.

ALVES, T. M. D. et al. Biological screening of Brazilian medicinal plants. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 95, n. 3, p. 367-373, 2000.

ARAÚJO, A. S. *Determinação de estruturas moleculares cristalinas por difração de Raios X e desenvolvimento de um sistema computacional para a comparação de fragmentos moleculares de configuração similar*. 2002. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.

BALUNAS, M. J. et al. Xanthonenes from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *Journal of Natural Products*, v. 71, n. 7, p. 1161-1166, 2008.

BERGERHOFF, G. et al. Evaluation of crystallographic data with the program DIAMOND. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, v. 101, n. 3, p. 221-225, 1996.

BHATTACHARYA et al. *Canscora decussata* (Gentianaceae) xanthonenes. 3. Pharmacological studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 61, n. 11, p. 1838-1838, 1972.

_____. Monoamine oxidase-inhibiting activity of mangiferin isolated from *Canscoradecussata*. *Naturwissenschaften*, v. 59, n. 12, p. 651-651, 1972.

BISWAS, S. C.; SEN, R. K. X-ray crystallographic studies of xanthone. *Indian Journal of Pure & Applied Physics*, v. 20, n. 5, p. 414-415, 1982.

BRITAIN, H. G. Polymorphism and solvatomorphism 2005. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 4, p. 705-728, 2007.

_____. Polymorphism and solvatomorphism 2006. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 9, p. 3611-3636, 2008.

_____. Polymorphism and solvatomorphism 2007. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 98, n. 5, p. 1617-1642, 2009.

BRUNO, I. J. et al. Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, v. 44, n. 6, p. 2133-2144, Nov-Dec 2004.

BURLA, M. C. et al. SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement. *Journal of Applied Crystallography*, v. 38, n.2, p. 381-388, 2005.

CAPETTINI, L. S. A. et al. Vasodilator and antioxidant effect of xanthones isolated from brazilian medicinal plants. *Planta Medica*, v. 75, n. 2, p. 145-148, 2009.

CASTANHEIRO, R. A. P. et al. Dihydroxyxanthones prenylated derivatives: synthesis, structure elucidation, and growth inhibitory activity on human tumor cell lines with improvement of selectivity for MCF-7. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 18, p. 6080-6088, 2007.

CHEN, J. J. et al. Benzopyrans, biphenyls and xanthones from the root of *Garcinia linii* and their activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Planta Medica*, v. 72, n. 5, p. 473-477, 2006.

CHOUDHARY, M. I. et al. 2-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-1,3,5,8-tetrahydroxyxanthone. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*, v. 61, pt. 12, p. O4313-O4315, 2005. doi:10.1107/S1600536805038213.

CORRÊA, R. S. et al. A triclinic polymorph of 1,3-thiazolidine-2-thione (2-mercaptothiazoline). *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 62, pt.3, p. O115-O117, 2006. doi:10.1107/S0108270106002484.

_____. Lupeol. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 65, pt.3, p. O97-O99, Mar 2009. doi:10.1107/S0108270109004910.

CORTEZ, D. A. G. et al. Xanthones, triterpenes and a biphenyl from *Kielmeyera coriacea*. *Phytochemistry*, v. 47, n. 7, p. 1367-1374, 1998.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. *Nature*, v. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002.

CRUZ, F. G. et al. Xanthones and coumarins from *Kielmeyera lathrophyton*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 12, n. 1, p. 117-122, 2001.

CUNHA, S. Simple methods of monocrystal formation of organic compounds for X-ray structural studies. *Quimica Nova*, v. 31, n. 4, p. 906-909, 2008.

DA CRUZ, J. W. et al. Crystalline structure of mangiferin, a C-glycosyl-substituted 9H-xanthen-9-one isolated from the stem bark of *Mangifera indica*. *Helvetica Chimica Acta*, v. 91, n. 1, p. 144-154, 2008.

DA RE, P. et al. Central nervous system stimulants of xanthone group. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 3, p. 527-527, 1970.

_____. Xanthone derivatives with centrally stimulating and analeptic activities. *Arzneimittel-Forschung*, v. 18, n. 6, p. 718-718, 1968.

DAUTER, Z. Data-collection strategies. *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography*, v. 55, n.10, p. 1703-1717, 1999. doi:10.1107/S0907444999008367.

DESIRAJU, G. R. The C-H...O hydrogen-bond in crystals – What is it. *Accounts of Chemical Research*, v. 24, n. 10, p. 290-296, 1991.

_____. C-H center dot center dot center dot O and other weak hydrogen bonds. from crystal engineering to virtual screening. *Accounts of Chemical Research*, v.29, n.9, p.441-49, 1996.

DORIGUETTO, A. C. et al. 6-Deoxyjacareubin. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 57, pt.9, p. 1095-1097, 2001. doi:10.1107/S0108270101009246.

_____. Mameigin. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 62, pt.6, p. O350-O352, 2006. doi:10.1107/S0108270106017409.

DOS SANTOS, M. H. *Estudo químico de Vismia latifolia e dos frutos de Rheedea gardneriana. Atividades biológicas dos constituintes químicos isolados e transformações químicas em 7-epiclusianona*. 2000. 230 f. Tese. (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.

DOS SANTOS, M. H. et al. Xanthenes from *Vismia latifolia*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 11, n. 5, p. 537-539, 2000.

DUARTE, A. P. et al. Chemistry of Brazillian Guttiferae.16. *Kielmeyera rupestris* SP. *Anais Da Academia Brasileira De Ciencias*, v. 40, n. 3, p. 307-309, 1968.

EMSLEY, J. Very strong hydrogen-bonding. *Chemical Society Reviews*, v. 9, n. 1, p. 91-124, 1980.

FARRUGIA, L. J. *ORTEP-3* for Windows - a version of *ORTEP-III* with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography*, v. 30, n.5-1, p. 565-565, 1997.

_____. *WinGX* suite for small-molecule single-crystal crystallography. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, n.3, p. 837-838, 1999.

FERGUSON, G. et al. Solvent-dependent polymorphism in isomeric N-(nitrobenzylidene)iodoanilines. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 61, pt.7, p. O445-O449, 2005. doi:10.1107/S0108270105016239.

FERNANDES, E. R. et al. Hepatoprotective activity of xanthones and xanthonolignoids against terc-butylhydroperoxide-onduced toxicity in isolated rat hepatocytes – comparison with silybin. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 11, p. 1756-1760, 1995.

FINNEGAN, R. A. et al. Occurrence of mangiferin in *Hiptage Madablota* geartn. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, n. 6, p. 1039-1039, 1968.

FRAHM, A. W.; CHAUDHURI, R. K. C-13 NMR spectroscopy of substituted xanthones .2. C-13 NMR special study of polyhydroxi xanthones. *Tetrahedron*, v. 35, n. 17, p. 2035-2038, 1979.

FRISCH, M.J. et al. *Gaussian 03*. Pittsburgh: Gaussian, Inc.,2003.

GALES, L.; DAMAS, A. M. Xanthones-A structural perspective. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2499-2515, 2005.

GALES, L. et al. 3,4-Dihydroxy-9H-xanthen-9-one trihydrate. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*, v. 61, pt. 7, p. O2213-O2215, 2005. doi:10.1107/S1600536805018994.

_____. Naturally occurring 1,2,8-trimethoxyxanthone and biphenyl ether intermediates leading to 1,2-dimethoxyxanthone. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 57, pt.11, p. 1319-1323, 2001. doi:10.1107/S010827010101349X.

GARCIA-BAEZ, E. V. et al. pi-stacking interactions and C-H center dot center dot center dot X (X=O, aryl) hydrogen bonding as directing features of the supramolecular self-association in 3-carboxy and 3-amido coumarin derivatives. *Crystal Growth & Design*, v. 3, n. 1, p. 35-45, 2003.

GIACOVAZZO, C. et al. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press, New York, 2006.

GILLI, G. et al. Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the .beta.-diketone fragment. *Journal of the American Chemical Society*, v. 111, n. 3, p. 1023-1028, 1989.

_____. Resonance-assisted hydrogen bonding. III: Formation of intermolecular hydrogen-bonded chains in crystals of β -diketone enols and its relevance to molecular association. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, v. 49, pt.3, p. 564-576, 1993. doi:10.1107/S0108768192012278.

GNERRE, C. et al. Natural and synthetic xanthenes as monoamine oxidase inhibitors: Biological assay and 3D-QSAR. *Helvetica Chimica Acta*, v. 84, n. 3, p. 552-570, 2001.

GOTTLIEB, O. R. et al. Chemistry of Brazillian Guttiferae. 25. Xanthenes from *Kielmeyera speciosa*. *Phytochemistry*, v. 9, n. 12, p. 2537-2544, 1970.

_____. Chemistry of Brazillian Guttiferae. 27. Xanthenes from *Kielmeyera rubriflora*. *Phytochemistry*, v. 10, n. 9, p. 2253-2255, 1971.

_____. Chemistry of Brazillian Guttiferae. 5. 2,3,4- and 1,3,5-Trioxxygenated xanthenes from *Kielmeyera* species. *Tetrahedron*, v. 22, n. 6, p. 1777-1784, 1966.

GOULART, Y. C. F. et al. Involvement of serotonin in the antidepressant-like effect of extract from *Kielmeyera coriacea* stems. *Pharmaceutical Biology*, v. 45, n. 3, p. 169-175, 2007.

GROVER, P. K. et al. Xanthenes .4:a new synthesis of hidroxi-xanthenes and hidroxi-benzophenones. *Journal of the Chemical Society*, p. 3982-3985, 1955. doi: 10.1039/JR9550003982.

GUSTAFSSON, M. H. G. et al. Phylogeny of Clusiaceae based on rbcL sequences. *International Journal of Plant Sciences*, v. 163, n. 6, p. 1045-1054, 2002.

HARKCOM, W. T.; BEVAN, D. R. Molecular docking of inhibitors into monoamine oxidase B. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 360, n.2, p. 401-406, Aug. 2007.

HULME, A. T. et al. Powder study of 3-azabicyclo[3.3.1]nonane-2,4-dione form 2. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*, v. 62, pt.7, p. O3046-O3048, 2006. doi:10.1107/S1600536806023312.

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

IGNATUSHCHENKO, M. V. et al. Xanthones as antimalarial agents; Studies of a possible mode of action. *Febs Letters*, v. 409, n. 1, p. 67-73, 1997.

_____. Xanthones as antimalarial agents: Stage specificity. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 62, n. 1, p. 77-81, 2000.

JIANG, D. J. et al. Demethylbellidifolin preserves endothelial function by reduction of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 93, n. 2-3, p. 295-306, 2004.

JOESTEN, M. D. Hydrogen-bonding and proton transfer. *Journal of Chemical Education*, v. 59, n. 5, p. 362-366, 1982.

KABALEESWARAN, V. et al. Rotational disorder in 1,5-dihydroxy xanthone. *Journal of Chemical Crystallography*, v. 33, n. 4, p. 233-237, 2003.

KAMPSCHULTE, L. et al. Solvent induced polymorphism in supramolecular 1,3,5-benzenetribenzoic acid monolayers. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, n. 22, p. 10829-10836, 2006.

KATO, L. et al. Crystal structure of 1,7-dihydroxyxanthone from *Weddellina squamulosa* Tul. *Journal of Chemical Crystallography*, v. 35, n. 1, p. 23-26, 2005.

KUMAGAI, K. et al. Xanthofulvin, a novel semaphorin inhibitor produced by a strain of *Penicillium*. *Journal of Antibiotics*, v. 56, n. 7, p. 610-616, 2003.

KURUMBAIL, R. G. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, v. 384, n. 6610, p. 644-648, 1996.

LAZIC, B. et al. On the polymorphism of CaAl_2O_4 -structural investigations of two high pressure modifications. *Solid State Sciences*, v. 8, n. 6, p. 589-597, 2006.

LEMOS, V. S. et al. Structure and vasorelaxant activity of floranol, a flavonoid isolated from the roots of *Dioclea grandiflora*. *Chemistry & Biodiversity*, v. 3, n. 6, p. 635-645, 2006.

MACKEEN, M. M. et al. Antimicrobial, antioxidant, antitumour-promoting and cytotoxic activities of different plant part extracts of *Garcinia atroviridis* Griff. ex T. Anders. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 72, n. 3, p. 395-402, 2000.

MACRAE, C. F. et al. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography*, v. 39, n.3, p. 453-457, Jun 2006.

MADAN, B. et al. Xanthonas as inhibitors of microsomal lipid peroxidation and TNF-alpha induced ICAM-1 expression on human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 10, n. 11, p. 3431-3436, 2002.

MAHABUSARAKAM, W. et al. Prenylated xanthonas as potential antiplasmodial substances. *Planta Medica*, v. 72, n. 10, p. 912-916, 2006.

MALKOWSKI, M. G. et al. The productive conformation of arachidonic acid bound to prostaglandin synthase. *Science*, v. 289, n. 5486, p. 1933-1937, 2000.

MARTINEZ, G. et al. Effect of *Mangifera indica* L. extract (QF808) on protein and hepatic microsome peroxidation. *Phytotherapy Research*, v. 15, n. 7, p. 581-585, 2001.

MARTINS, F. T. et al. Natural polyprenylated benzophenones: Keto-enol tautomerism and stereochemistry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 18, n. 8, p. 1515-1523, 2007.

MCKINNON, J. J. et al. Hirshfeld surfaces: A new tool for visualising and exploring molecular crystals. *Chemistry-a European Journal*, v. 4, n. 11, p. 2136-2141, 1998.

_____. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B-Structural Science*, v. 60, n.6, p.627-668, 2004.
doi:10.1107/S0108768104020300

MOLINAR-TORIBIO, E. et al. Antiprotozoal activity against *Plasmodium falciparum* and *Trypanosoma cruzi* of Xanthones isolated from *Chrysochlamys tenuis*. *Pharmaceutical Biology*, v. 44, n. 7, p. 550-553, 2006.

MONDAL, M. et al. Facile synthesis of 1,3,7-trihydroxyxanthone and its regioselective coupling reactions with prenal: Simple and efficient access to osajaxanthone and nigrolineaxanthone F. *Journal of Organic Chemistry*, v. 71, n. 13, p. 4992-4995, 2006.

MUSTAFA, A.; HISHMAT, O. H. Reactions with substituted xanthones. 3. Reactions with hydroxy-9-xanthenones. *Journal of the American Chemical Society*, v. 79, n. 9, p. 2225-2230, 1957.

NAGEM, T. J.; DA SILVEIRA, J. C. Haploxanthone from *Haploclathra* species. *Phytochemistry*, v. 28, n. 8, p. 2211-2212, 1989.

NAKATANI, K. et al. gamma-Mangostin inhibits inhibitor-kappa B kinase activity and decreases lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 gene expression in C6 rat glioma cells. *Molecular Pharmacology*, v. 66, n. 3, p. 667-674, 2004.

NKENGFACK, A. E. et al. Globulixanthones C, D and E: three prenylated xanthones with antimicrobial properties from the root bark of *Symphonia globulifera*. *Phytochemistry*, v. 61, n. 2, p. 181-187, 2002.

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

NÝVLT, J; HOSTOMSKY, J.; GIULIETTI, M. *Cristalização*. São Carlos: Edufscar, 2001. 160p.

OLIVEIRA, A. et al. Synthesis and antitumor evaluation of benzopsoralen analogues. *Chemistry & Biodiversity*, v. 4, n. 5, p. 980-990, 2007.

ONUMA, S. et al. Structure of xanthone. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 46, p. 1725-1727, 1990.doi:10.1107/S0108270190000543.

OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. In *Methods in Enzymology*, 276; Carter Jr., C. W.; Sweet, R. M., eds.; Academic Press: New York, 1997.

PAGOLA, S. et al. The structure of malaria pigment beta-haematin. *Nature*, v. 404, n. 6775, p. 307-310, 2000.

PASTRE, R. et al. Diversity of polyketides produced by *Penicillium* species isolated from *Melia azedarach* and *Murraya paniculata*. *Quimica Nova*, v. 30, n. 8, p. 1867-1871, 2007.

PAULETTI, P. M. et al. New antioxidant C-glucosylxanones from the stems of *Arrabidaea samydoides*. *Journal of Natural Products*, v. 66, n. 10, p. 1384-1387, 2003.

PEDRO, M. et al. Xanones as inhibitors of growth of human cancer cell lines and their effects on the proliferation of human lymphocytes in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 10, n. 12, p. 3725-3730, 2002.

PERES, V. *Xantonas: Revisão Geral e Estudo por RMN de ¹H*. 1997. Tese. (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.

PERES, V.; NAGEM, T. J. Trioxxygenated naturally occurring xanones. *Phytochemistry*, v. 44, n. 2, p. 191-214, 1997.

PERES, V. et al. Tetraoxxygenated naturally occurring xanones. *Phytochemistry*, v. 55, n. 7, p. 683-710, 2000.

PIMENTA, A. A. et al. A pentacyclic triterpene from *Maytenus imbricata*: structure elucidation by X-ray crystallography. *Structural Chemistry*, v. 17, n. 1, p. 149-153, 2006.

PINHEIRO, L. et al. Antibacterial xanones from *Kielmeyera variabilis* Mart. (Clusiaceae). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 98, n. 4, p. 549-552, 2003.

PINHEIRO, R. M. et al. Chemistry of *Vismia* genus. 10. Prenylated anthranoids from *Vismia* species. *Phytochemistry*, v. 23, n. 8, p. 1737-1740, 1984.

PINTO, M. M. M. Xanthone (dibenzo-gamma-pyrone): An interesting framework in medicinal chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2411-2411, 2005.

PINTO, M. M. M. et al. Xanthone derivatives: New insights in biological activities. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2517-2538, 2005.

PORTELA, C. et al. Computational studies of new potential antimalarial compounds - Stereoelectronic complementarity with the receptor. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, v. 17, n. 9, p. 583-595, 2003.

PORTMANN, S.; LUTHI, H. P. MOLEKEL: An interactive molecular graphics tool. *Chimia*, v. 54, n. 12, p. 766-770, 2000.

PREFERRED IUPAC names. Disponível em:

<<http://www.iupac.org/reports/provisional/abstract04/BB-prs310305/Chapter2-Sec25.pdf>>.

Acesso em: 14/08/2008.

RAI, M.; CARPINELLA, C. *Naturally occurring bioactive compounds*. [S.I.]: Elsevier, 2006. p. 251-268.

RAVIKUMAR, K.; RAJAN, S. S. Structure of garcinone-B. *Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications*, v. 43, p. 1927-1929, 1987. doi:10.1107/S0108270187089583

RISCOE, M. et al. Xanthones as antimalarial agents: discovery, mode of action, and optimization. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2539-2549, 2005.

RO, J. S. et al. Inhibition of type A monoamine oxidase by coptisine in mouse brain. *Life Sciences*, v. 70, n. 6, p. 639-645, 2001.

ROBERTS, J. C. Naturally occurring xanthones. *Chemical Reviews*, v. 61, n. 6, p. 591-605, 1961.

SATO, T. et al. Mechanism of antioxidant action of pueraria glycoside (PG)-1 (an isoflavonoid) and mangiferin (a xanthonoid). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 40, n. 3, p. 721-724, 1992.

SCARTEZZINI, P.; SPERONI, E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 71, n. 1-2, p. 23-43, 2000.

SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A*, v. 64, p. 112-122, 2008. doi:10.1107/S0108767307043930 .

SHEN, L.; JI, H. F. Theoretical exploration on quenching mechanisms of triplet state riboflavin by xanthone derivatives. *Journal of Molecular Structure-Theochem*, v. 854, n. 1-3, p. 106-109, 2008.

SILVA, A. M. S.; PINTO, D. Structure elucidation of xanthone derivatives: Studies of nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2481-2497, 2005.

SOOBRAATTEE, M. A. et al. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 579, n. 1-2, p. 200-213, 2005.

SOUSA, M. E.; PINTO, M. M. M. Synthesis of xanthenes: An overview. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2447-2479, 2005.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. *Crystengcomm*, v. 11, n. 1, p. 19-32, 2009.

SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, v. 36, n.1, p. 7-13, 2003.

STEED, J.W.; ATWOOD J. L. *Supramolecular chemistry*. Weinheim:Wiley-VCH, 2009. p.33-34.

STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. *Angewandte Chemie-International Edition*, v. 41, n. 1, p. 48-76, 2002.

STEINER, T.; DESIRAJU, G. R. Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction. *Chemical Communications*, n. 8, p. 891-892, Apr.1998.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. X-ray Structure Determination. A Practical Guide. New York: John Wiley, 1982.

SUFFREDINI, I. B. et al. Antibacterial and cytotoxic activity of Brazilian plant extracts - Clusiaceae. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 3, p. 287-290, 2006.

SUKPONDMA, Y. et al. Antibacterial caged-tetraprenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 53, n. 7, p. 850-852, 2005.

SULTANBAWA, M. U. S. Xanthonoids of tropical plants. *Tetrahedron*, v. 36, n. 11, p. 1465-1506, 1980.

TOMIC, M. et al. Neuropharmacological evaluation of diethylether extract and xanthones of *Gentiana kochiana*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 81, n. 3, p. 535-542, 2005.

VIEIRA, L. M. M.; KIJJOA, A. Naturally-occurring xanthones: recent developments. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2413-2446, 2005.

WALL, M. E. Antimutagenic agents from natural-products. *Journal of Natural Products*, v. 55, n. 11, p. 1561-1568, 1992.

WERLE, A. A. *Estudo por RMN de ^{13}C de xantonas*. 1995. Tese. (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1995.

WHITE, J. G.; MILLER, A.; NIELSEN, R.E. Fe_3BO_6 a borate isostructural with mineral norbomite. *Acta Crystallographica*, v. 19, n.6, p. 1060, 1965.

WILAIRAT, R. et al. Cytotoxicities of xanthones and cinnamate esters from *Hypericum hookerianum*. *Planta Medica*, v. 71, n. 7, p. 680-682, 2005.

WINSTANLEY, P. A. Chemotherapy for falciparum malaria: The armoury, the problems and the prospects. *Parasitology Today*, v. 16, n. 4, p. 146-153, 2000.

XIAO, Z. Y. et al. A naturally occurring inhibitory agent from *Hypericum sampsonii* with activity against multidrug-resistant staphylococcus aureus. *Pharmaceutical Biology*, v. 46, n. 4, p. 250-253, 2008.

YAMAKUNI, T. et al. Garcinone B reduces prostaglandin E-2 release and NF-kappa B-mediated transcription in C6 rat glioma cells. *Neuroscience Letters*, v. 394, n. 3, p. 206-210, 2006.

YU, P. Z. et al. 1,7-Dihydroxy-2,3,4-trimethoxy-9H-xanthen-9-one monohydrate from *Halenia elliptica*. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*, v. 64, pt.4, p. O651-U823, 2008. doi:10.1107/S1600536808004832.

ZHONG, F. F. et al. Chemical constituents from the bark of *Garcinia xanthochymus* and their 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical-scavenging activities. *Helvetica Chimica Acta*, v. 91, n. 9, p. 1695-1703, 2008.

Apêndices

Apêndice A – Fotografia dos cristais obtidos para as xantonas oxigenadas (I-XI)

(I)

(II)

(III)

(IV)

(V)

(VI)

(VII) **(VIII)** **(IX)** **(X)** **(XI – Polimorfo A)** **(XI – Polimorfo B)**

Apêndice B – Parâmetros geométricos

Neste anexo descreve-se os valores de comprimentos e ângulos de ligação das estruturas estudadas neste trabalho. Em adição, estes valores experimentais foram analisados usando o programa Mogul.

Xantona mono-oxigenada

1-hidroxixantona (I)

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C3–C4–C4a	118,7(2)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,468
C4–C3–C2	121,4(2)	10000	70,643	146,429	120,293	120,170	1,729	0,656
C6–C5–C10a	119,1(2)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,297
C6–C7–C8	119,9(2)	10000	62,866	145,644	120,154	120,128	1,778	0,121
C7–C6–C5	120,9(2)	10000	62,866	145,644	120,154	120,128	1,778	0,414
C7–C8–C8a	120,7(2)	10000	78,949	137,516	119,783	120,076	2,104	0,451
O1–C1–C2	119,7(2)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,089
C3–C2–C1	119,7(2)	3056	97,875	130,471	119,989	120,065	1,497	0,179
C5–C10a–C8a	121,5(1)	2761	104,407	134,261	119,868	119,926	2,048	0,807
C8–C8a–C10a	117,8(1)	2664	107,111	131,298	118,243	118,256	1,404	0,305
O9–C9–C8a	121,9(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	0,667
C8–C8a–C9	122,4(2)	1126	108,777	131,239	119,252	119,333	1,692	1,894
O1–C1–C9a	119,6(2)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,851
O10–C10a–C5	115,9(1)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,120
O10–C4a–C4	116,5(1)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,149
O9–C9–C9a	122,3(2)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,476
C4–C4a–C9a	122,2(2)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	0,994
C2–C1–C9a	120,6(2)	453	111,903	130,300	120,194	120,343	1,573	0,294
C4a–O10–C10a	119,7(1)	430	111,304	128,141	118,721	118,482	2,663	0,387
C8a–C9–C9a	115,7(1)	346	110,071	130,574	118,146	118,336	1,888	1,279
C1–C9a–C9	121,8(2)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,677
C1–C9a–C4a	117,2(2)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,197
O10–C10a–C8a	122,5(1)	101	119,263	129,108	121,882	121,843	1,468	0,454
O10–C4a–C9a	121,3(1)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,413
C4a–C9a–C9	120,9(1)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	0,948
C10a–C8a–C9	119,7(1)	36	117,019	121,377	120,013	120,067	0,914	0,320

Xantona di-oxigenada

1-hidroxi-7-metoxixantona (II)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C3–C2	1,379(4)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,272
C3–C4	1,372(4)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,559
C4–C4a	1,378(3)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,590
C5–C10a	1,389(3)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,099
C6–C5	1,364(3)	10000	0,882	1,740	1,383	1,383	0,021	0,908
C6–C7	1,399(3)	10000	1,038	1,721	1,380	1,382	0,023	0,834
O7–C7	1,365(3)	10000	1,045	1,957	1,373	1,371	0,027	0,310
O7–C71	1,422(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,015
O1–C1	1,354(3)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,328
C8–C7	1,374(3)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021	0,501
C8–C8a	1,401(3)	6318	1,272	1,652	1,394	1,393	0,017	0,389
C2–C1	1,370(3)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	1,011
C8a–C10a	1,387(3)	3277	1,265	1,542	1,402	1,401	0,019	0,766
O9–C9	1,247(3)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	1,013
C8a–C9	1,453(3)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	1,088
C9a–C4a	1,404(3)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,240
O10–C10a	1,368(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,648
O10–C4a	1,365(3)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,769
C9a–C1	1,417(3)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,412
C9a–C9	1,441(3)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,112

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
O9–C9–C9a	122,2(2)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,413
O9–C9–C8a	121,9(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	0,674
O7–C7–C8	125,1(2)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989	1,068
O7–C7–C6	115,3(2)	10000	80,641	153,841	119,834	117,729	4,922	0,921
O1–C1–C9a	119,5(2)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,913
O1–C1–C2	119,5(2)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,016
O10–C4a–C9a	120,9(2)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,598
O10–C4a–C4	117,1(2)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,372
O10–C10a–C8a	122,9(2)	101	119,263	129,108	121,882	121,843	1,468	0,684
O10–C10a–C5	116,6(2)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,167
C8–C8a–C9	121,1(2)	215	110,528	132,470	119,307	119,052	2,137	0,827
C8–C8a–C10a	119,4(2)	561	106,449	126,428	118,068	118,116	1,680	0,792
C8a–C9–C9a	115,8(2)	346	110,071	130,574	118,146	118,336	1,888	1,215
C8a–C8–C7	119,9(2)	437	109,242	123,825	119,319	119,573	1,784	0,367
C71–O7–C7	117,0(2)	10000	69,737	169,516	117,583	117,592	2,767	0,216
C6–C7–C8	119,6(2)	3664	104,543	141,830	120,542	120,398	1,567	0,600
C6–C5–C10a	119,5(2)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,247
C5–C6–C7	121,0(2)	10000	98,207	148,993	119,759	119,820	1,455	0,843
C5–C10a–C8a	120,5(2)	2761	104,407	134,261	119,868	119,926	2,048	0,319
C4–C4a–C9a	122,0(2)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	0,883
C4–C3–C2	122,1(2)	10000	70,643	146,429	120,293	120,170	1,729	1,050
C4a–C9a–C9	120,9(2)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	0,949
C3–C4–C4a	118,5(3)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,603
C3–C2–C1	119,3(2)	3056	97,875	130,471	119,989	120,065	1,497	0,430
C2–C1–C9a	120,9(2)	453	111,903	130,300	120,194	120,343	1,573	0,504
C1–C9a–C9	121,9(2)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,757
C1–C9a–C4a	117,1(2)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,022
C10a–O10–C4a	119,7(2)	430	111,304	128,141	118,721	118,482	2,663	0,384
C10a–C8a–C9	119,5(2)	36	117,019	121,377	120,013	120,067	0,914	0,533

1,7-diidroxixantona (III)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C2–C1	1,377(4)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	0,663
C3–C2	1,387(5)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,019
C3–C4	1,381(5)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,211
C4–C4a	1,403(4)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,489
C5–C10a	1,382(4)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,426
C6–C5	1,366(4)	10000	0,882	1,740	1,383	1,383	0,021	0,806
C6–C7	1,406(4)	6488	0,850	1,700	1,383	1,384	0,022	1,032
C8a–C10a	1,394(3)	3277	1,265	1,542	1,402	1,401	0,019	0,413
C8a–C9	1,459(4)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,804
C8–C7	1,381(4)	2568	1,149	1,556	1,386	1,387	0,018	0,300
C8–C8a	1,404(4)	6318	1,272	1,652	1,394	1,393	0,017	0,606
C9A–C1	1,416(4)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,359
C9A–C4a	1,402(4)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,143
C9A–C9	1,440(4)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,140
O10–C10a	1,366(3)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,709
O10–C4a	1,347(4)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	1,665
O1–C1	1,313(4)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	2,218
O7–C7	1,350(3)	4621	1,119	1,957	1,369	1,368	0,028	0,656
O9–C9	1,244(3)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,866

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
O9–C9–C9a	122,0(3)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,325
O9–C9–C8a	122,2(3)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	0,846
O7–C7–C8	123,4(3)	2568	87,775	133,131	119,688	119,547	2,685	1,369
O7–C7–C6	117,5(3)	6493	78,656	160,873	120,016	119,901	2,958	0,850
O1–C1–C9a	120,9(3)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,164
O1–C1–C2	118,8(3)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,232
O10–C4a–C9a	122,3(2)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,214
O10–C4a–C4	116,2(3)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,012
O10–C10a–C8a	122,5(2)	101	119,263	129,108	121,882	121,843	1,468	0,417
O10–C10a–C5	116,4(2)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,073
C8–C8a–C9	121,4(2)	215	110,528	132,470	119,307	119,052	2,137	1,003
C8–C8a–C10a	119,0(2)	561	106,449	126,428	118,068	118,116	1,680	0,576
C8a–C9–C9a	115,7(2)	346	110,071	130,574	118,146	118,336	1,888	1,276
C8a–C8–C7	120,1(2)	86	116,485	127,979	120,065	120,179	1,570	0,008
C6–C7–C8	119,1(3)	972	109,140	133,270	120,357	120,238	1,360	0,902
C6–C5–C10a	119,2(2)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,385
C5–C6–C7	121,4(3)	5706	98,125	139,891	119,838	119,939	1,343	1,158
C5–C10a–C8a	121,1(3)	2761	104,407	134,261	119,868	119,926	2,048	0,614
C4–C4a–C9a	121,5(3)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	0,609
C4–C3–C2	121,6(3)	10000	70,643	146,429	120,293	120,170	1,729	0,766
C4a–C9a–C9	120,2(3)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	0,423
C3–C4–C4a	118,3(3)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,711
C3–C2–C1	120,2(3)	3056	97,875	130,471	119,989	120,065	1,497	0,139
C2–C1–C9a	120,2(3)	453	111,903	130,300	120,194	120,343	1,573	0,031
C1–C9a–C9	121,6(2)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,573
C1–C9a–C4a	118,2(3)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	1,154
C10a–O10–C4a	119,7(2)	430	111,304	128,141	118,721	118,482	2,663	0,358
C10a–C8a–C9	119,5(3)	36	117,019	121,377	120,013	120,067	0,914	0,546

Xantonas tri-oxigenadas

1,5-diidroxi-3-metoxixantona (IV)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C4–C4a	1,371(2)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021	0,523
C7–C6	1,387(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,025
C7–C8	1,371(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,610
C8–C8a	1,393(2)	10000	1,160	1,755	1,394	1,394	0,019	0,069
O3–C3	1,358(2)	10000	1,045	1,957	1,373	1,371	0,027	0,554
O3–C31	1,422(2)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,026
O1–C1	1,350(2)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,496
O5–C5	1,358(2)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,119
C2–C3	1,387(2)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021	0,101
C4–C3	1,387(2)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021	0,133
C6–C5	1,369(2)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	1,063
C2–C1	1,364(2)	3260	1,236	1,536	1,384	1,384	0,016	1,300
O9–C9	1,252(2)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	1,261
C8–C9	1,463(2)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,655
C9a–C4a	1,395(2)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,201
O10–C4a	1,376(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,212
C8a–C10a	1,390(2)	923	1,254	1,517	1,400	1,399	0,024	0,415
C9a–C1	1,423(2)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,699
C9a–C9	1,435(2)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,314
O10–C10a	1,368(2)	525	1,270	1,451	1,384	1,385	0,014	1,149
C5–C10a	1,401(2)	210	1,313	1,613	1,393	1,392	0,023	0,336

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C31–O3–C3	118,9(2)	10000	69,737	169,516	117,583	117,592	2,767	0,474
C7–C8–C8a	120,0(2)	10000	78,949	137,516	119,783	120,076	2,104	0,123
C8–C7–C6	120,2(2)	10000	70,643	146,429	120,293	120,170	1,729	0,079
O5–C5–C6	119,4(2)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,032
O3–C3–C2	114,9(1)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989	0,972
O3–C3–C4	123,5(2)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989	0,754
O1–C1–C2	119,7(2)	3260	108,869	141,353	119,487	119,609	2,676	0,076
C7–C6–C5	121,5(2)	3056	97,875	130,471	119,989	120,065	1,497	1,002
C4–C3–C2	121,5(2)	2325	91,726	143,540	121,041	121,003	2,093	0,241
C4a–C4–C3	117,6(2)	1598	103,518	133,270	118,632	118,849	2,144	0,457
O9–C9–C8a	121,8(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	0,611
C8–C8a–C9	122,5(2)	1126	108,777	131,239	119,252	119,333	1,692	1,917
O1–C1–C9a	119,7(2)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,798
O9–C9–C9a	121,8(2)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,201
C8–C8a–C10a	119,0(1)	612	112,155	126,273	118,378	118,353	1,636	0,398
C4–C4a–C9a	123,3(1)	593	115,844	135,875	121,957	121,911	1,866	0,729
C2–C1–C9a	120,6(2)	442	113,172	125,021	121,068	121,050	1,376	0,337
C8a–C9–C9a	116,4(2)	346	110,071	130,574	118,146	118,336	1,888	0,929
O5–C5–C10a	122,5(1)	210	112,066	129,349	120,154	120,105	2,609	0,895
O10–C4a–C4	115,8(1)	199	112,220	120,666	115,809	115,541	1,825	0,020
C1–C2–C3	120,0(2)	179	115,479	126,326	119,372	119,357	1,386	0,446
C1–C9a–C9	121,9(2)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,719
C1–C9a–C4a	116,8(2)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,203
C6–C5–C10a	118,1(2)	133	112,905	122,417	118,251	118,141	2,190	0,064
O10–C4a–C9a	120,9(1)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,626
C4a–C9a–C9	121,3(1)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	1,169
C4a–O10–C10a	119,4(1)	39	105,395	128,264	118,033	118,965	3,188	0,417
C10a–C8a–C9	118,5(1)	27	113,527	126,886	119,531	119,136	2,423	0,443
O10–C10a–C8a	123,6(1)	27	119,003	126,226	122,776	122,955	1,591	0,518
O10–C10a–C5	115,2(1)	7	115,017	120,410	116,727	116,317	1,927	0,772
C8a–C10a–C5	121,2(1)	6	117,879	122,019	119,496	118,925	1,729	0,962

5-hidroxi-1,3-dimetoxixantona (V)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor (<i>trans</i>)	Fragmento	Valor (<i>cis</i>)	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
C9a-C1	1,427(2)	C19a-C11	1,419(2)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019
O10-C10a	1,371(2)	O20-C20a	1,369(2)	525	1,270	1,451	1,384	1,385	0,014
C8a-C10a	1,381(2)	C18a-C20a	1,381(2)	923	1,254	1,517	1,400	1,399	0,024
O1-C1	1,353(2)	O11-C11	1,355(2)	10000	1,002	1,727	1,367	1,367	0,017
C8-C8a	1,406(2)	C18-C18a	1,405(2)	10000	1,160	1,755	1,394	1,394	0,019
C9a-C9	1,455(2)	C19a-C19	1,461(2)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028
C7-C8	1,371(2)	C17-C18	1,368(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025
C4-C3	1,372(2)	C14-C13	1,376(2)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021
O3-C3	1,358(2)	O13-C13	1,359(2)	10000	1,045	1,957	1,373	1,371	0,027
C8a-C9	1,465(2)	C18a-C19	1,473(2)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024
O9-C9	1,237(2)	O19-C19	1,236(2)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021
C2-C1	1,371(2)	C12-C11	1,384(2)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021
O10-C4a	1,371(2)	O20-C14a	1,369(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020
C5-C10a	1,404(2)	C15-C20a	1,407(2)	210	1,313	1,613	1,393	1,392	0,023
C6-C5	1,382(2)	C16-C15	1,379(2)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021
C2-C3	1,393(2)	C12-C13	1,388(2)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021
O3-C31	1,433(2)	O13-C32	1,433(2)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036
O1-C21	1,430(2)	O11-C22	1,431(2)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036
C4-C4a	1,386(2)	C14-C14a	1,378(2)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021
O5-C5	1,356(2)	O15-C15	1,356(2)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022
C7-C6	1,390(3)	C17-C16	1,393(2)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025
C9a-C4a	1,401(2)	C19a-C14a	1,407(2)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor (<i>trans</i>)	Fragmento	Valor (<i>cis</i>)	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
C21-O1-C1	117,3(1)	C22-O11-C11	117,6(1)	10000	90,140	144,693	117,700	117,627	1,575
C31-O3-C3	118,1(1)	C32-O13-C13	118,0(1)	10000	69,737	169,516	117,583	117,592	2,767
C7-C8-C8a	120,2(2)	C17-C18-C18a	119,9(2)	10000	78,949	137,516	119,783	120,076	2,104
C8-C7-C6	120,3(2)	C18-C17-C16	120,8(2)	10000	70,643	146,429	120,293	120,170	1,729
O1-C1-C2	122,9(2)	O11-C11-C12	122,2(2)	7130	100,256	139,225	124,178	124,521	1,838
O5-C5-C6	124,0(2)	O15-C15-C16	124,2(2)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877
O3-C3-C2	114,5(2)	O13-C13-C12	123,3(2)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989
O3-C3-C4	124,3(2)	O13-C13-C14	115,8(2)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989
C7-C6-C5	121,1(2)	C17-C16-C15	120,7(2)	3056	97,875	130,471	119,989	120,065	1,497
C4-C3-C2	121,1(2)	C14-C13-C12	121,0(2)	2325	91,726	143,540	121,041	121,003	2,093
C1-C2-C3	120,4(2)	C11-C12-C13	120,1(2)	1598	103,518	133,270	118,632	118,849	2,144
C4a-C4-C3	118,1(2)	C14a-C14-C13	118,7(2)	1598	103,518	133,270	118,632	118,849	2,144
O9-C9-C8a	120,7(2)	O19-C19-C18a	120,9(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727
C8-C8a-C9	121,1(2)	C18-C18a-C19	121,4(1)	1126	108,777	131,239	119,252	119,333	1,692
O9-C9-C9a	123,4(2)	O19-C19-C19a	123,5(2)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040
C8-C8a-C10a	118,7(2)	C18-C18a-C20a	118,6(2)	612	112,155	126,273	118,378	118,353	1,636
C2-C1-C9a	120,7(2)	C12-C11-C19a	121,1(2)	593	115,844	135,875	121,957	121,911	1,866
C4-C4a-C9a	123,5(2)	C14-C14a-C19a	123,3(2)	593	115,844	135,875	121,957	121,911	1,866
O1-C1-C9a	116,4(2)	O11-C11-C19a	116,7(1)	524	94,727	122,749	115,768	115,643	1,718
C8a-C9-C9a	115,9(2)	C18a-C19-C19a	115,6(1)	346	110,071	130,574	118,146	118,336	1,888
O5-C5-C10a	117,9(2)	O15-C15-C20a	117,9(2)	210	112,066	129,349	120,154	120,105	2,609
O10-C4a-C4	113,9(2)	O20-C14a-C14	114,1(1)	199	112,220	120,666	115,809	115,541	1,825
C4a-C9a-C1	116,1(2)	C14a-C19a-C11	115,9(2)	186	113,214	122,865	118,056	118,284	1,548
C6-C5-C10a	118,0(2)	C16-C15-C20a	117,9(2)	133	112,905	122,417	118,251	118,141	2,190
C1-C9a-C9	124,4(2)	C11-C19a-C19	124,6(2)	115	116,449	129,732	122,443	122,256	1,670
O10-C4a-C9a	122,6(2)	O20-C14a-C19a	122,6(2)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656
C4a-C9a-C9	119,5(2)	C14a-C19a-C19	119,4(2)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365
C4a-O10-C10a	119,2(1)	C14a-O20-C20a	119,3(1)	39	105,395	128,264	118,033	118,965	3,188
C10a-C8a-C9	120,1(2)	C20a-C18a-C19	119,9(2)	27	113,527	126,886	119,531	119,136	2,423
O10-C10a-C8a	122,6(2)	O20-C20a-C18a	123,0(2)	27	119,003	126,226	122,776	122,955	1,591
O10-C10a-C5	115,7(2)	O20-C20a-C15	115,1(2)	7	115,017	120,410	116,727	116,317	1,927
C8a-C10a-C5	121,7(2)	C18a-C20a-C15	121,9(2)	6	117,879	122,019	119,496	118,925	1,729

1,5-diidroxi-8-metoxixantona (VI)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C3–C2	1,378(6)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,355
C3–C4	1,377(5)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,381
C4–C4a	1,366(5)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	1,095
C7–C6	1,378(5)	10000	0,882	1,740	1,383	1,383	0,021	0,239
C7–C8	1,378(5)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,595
O8–C8	1,352(5)	10000	1,002	1,727	1,367	1,367	0,017	0,858
O8–C81	1,432(5)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,305
O1–C1	1,354(4)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,325
O5–C5	1,371(4)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,499
C2–C1	1,382(6)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	0,457
C6–C5	1,362(5)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	1,405
O9–C9	1,245(4)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,951
C8–C8a	1,427(4)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	1,466
C9a–C4a	1,399(5)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,002
O10–C4	1,370(5)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,549
C9a–C1	1,411(5)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,107
C8a–C10a	1,396(4)	880	1,061	1,602	1,400	1,400	0,030	0,130
C8a–C9	1,461(5)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	0,399
C9a–C9	1,446(5)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	0,933
O10–C10a	1,365(4)	525	1,270	1,451	1,384	1,385	0,014	1,352
C5–C10a	1,404(4)	210	1,313	1,613	1,393	1,392	0,023	0,483

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C3–C4–C4a	118,4(4)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,669
C4–C3–C2	122,0(4)	10000	70,643	146,429	120,293	120,170	1,729	0,986
C81–O8–C8	118,1(3)	10000	90,140	144,693	117,700	117,627	1,575	0,255
C6–C7–C8	121,0(3)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,510
O1–C1–C2	118,9(3)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,204
O5–C5–C6	125,4(3)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	2,068
O8–C8–C7	124,4(3)	5197	103,304	137,776	124,288	124,478	1,778	0,078
C3–C2–C1	119,5(4)	3056	97,875	130,471	119,989	120,065	1,497	0,335
C7–C6–C5	121,8(3)	1778	110,603	129,851	120,508	120,495	1,241	1,059
O1–C1–C9a	120,9(3)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,153
O10–C4a–C4	117,2(3)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,440
O9–C9–C8a	123,3(3)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,936
O9–C9–C9a	120,2(3)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,593
C4–C4a–C9a	122,3(3)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	1,065
C7–C8–C8a	119,2(3)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	0,593
O8–C8–C8a	116,4(3)	524	94,727	122,749	115,768	115,643	1,718	0,346
C2–C1–C9a	120,1(3)	453	111,903	130,300	120,194	120,343	1,573	0,031
O5–C5–C10a	116,3(3)	210	112,066	129,349	120,154	120,105	2,609	1,457
C9a–C9–C8a	116,5(3)	175	112,852	122,475	118,046	118,057	1,863	0,805
C1–C9a–C9	121,2(3)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,395
C1–C9a–C4a	117,7(3)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,660
C6–C5–C10a	118,2(3)	133	112,905	122,417	118,251	118,141	2,190	0,021
C8–C8a–C9	123,9(3)	115	116,449	129,732	122,443	122,256	1,670	0,868
C8–C8a–C10a	117,9(3)	90	114,031	121,612	117,267	117,136	1,681	0,389
O10–C4a–C9a	120,5(3)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,897
C4a–C9a–C9	121,1(3)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	1,054
C4a–O10–C10a	120,3(3)	39	105,395	128,264	118,033	118,965	3,188	0,704
O10–C10a–C8a	123,4(3)	33	119,235	124,232	122,257	122,242	1,242	0,922
C10a–C8a–C9	118,2(3)	32	117,766	121,673	119,705	119,289	0,990	1,535
C8a–C10a–C5	121,8(3)	9	118,479	125,979	121,428	120,700	2,292	0,183
O10–C10a–C5	114,7(3)	7	115,017	120,410	116,727	116,317	1,927	1,027

4-hidroxi-2,3-metoxixantona (VII)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C4–C4a	1,409(3)	284	1,309	1,510	1,389	1,389	0,018	1,104
O2–C2	1,381(3)	10000	1,002	1,727	1,367	1,367	0,017	0,884
C8a–C10a	1,387(4)	3277	1,265	1,542	1,402	1,401	0,019	0,777
C8–C8a	1,408(4)	10000	1,160	1,755	1,394	1,394	0,019	0,726
C1–C9a	1,406(4)	6318	1,272	1,652	1,394	1,393	0,017	0,697
O4–C4	1,350(4)	8031	1,147	1,746	1,367	1,368	0,025	0,656
C9A–C4a	1,384(4)	923	1,254	1,517	1,400	1,399	0,024	0,652
O3–C31	1,441(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,561
O3–C3	1,369(3)	3766	1,159	1,695	1,380	1,379	0,020	0,537
C6–C5	1,375(4)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,466
C7–C6	1,387(4)	10000	0,588	1,778	1,374	1,376	0,031	0,432
O10–C4a	1,378(3)	525	1,270	1,451	1,384	1,385	0,014	0,407
C8a–C9	1,469(4)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,378
C7–C8	1,378(4)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,350
C9a–C9	1,470(4)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,350
O9–C9	1,232(3)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,303
C4–C3	1,394(4)	284	1,309	1,510	1,389	1,389	0,018	0,252
O2–C21	1,430(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,243
O10–C10a	1,379(3)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,102
C5–C10a	1,394(4)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,098
C2–C3	1,400(4)	3054	1,135	1,622	1,398	1,396	0,021	0,093
C1–C2	1,380(3)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021	0,084

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C21–O2–C2	116,1(2)	10000	90,140	144,693	117,700	117,627	1,575	1,002
C6–C5–C10a	118,7(3)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,496
C6–C7–C8	119,5(2)	10000	62,866	145,644	120,154	120,128	1,778	0,351
C7–C6–C5	121,3(2)	10000	62,866	145,644	120,154	120,128	1,778	0,643
C7–C8–C8a	120,8(3)	10000	78,949	137,516	119,783	120,076	2,104	0,485
O2–C2–C1	123,8(2)	7130	100,256	139,225	124,178	124,521	1,838	0,214
C31–O3–C3	115,6(2)	3766	86,432	146,522	114,941	114,541	2,698	0,237
C5–C10a–C8a	121,7(3)	2761	104,407	134,261	119,868	119,926	2,048	0,880
C8–C8a–C10a	117,9(3)	2664	107,111	131,298	118,243	118,256	1,404	0,180
O2–C2–C3	115,3(2)	2562	91,862	130,882	115,445	115,307	1,898	0,079
C1–C2–C3	120,9(3)	1822	113,520	134,689	120,197	120,177	1,321	0,544
O3–C3–C2	122,9(2)	1629	109,038	136,466	120,131	120,113	1,495	1,906
O9–C9–C8a	121,9(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	0,652
O9–C9–C9a	123,3(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	1,502
C8–C8a–C9	121,2(3)	1126	108,777	131,239	119,252	119,333	1,692	1,142
O10–C10a–C5	115,7(2)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,208
C8a–C9–C9a	114,7(2)	475	95,850	126,514	117,683	117,930	2,032	1,441
C9a–C1–C2	119,3(2)	440	106,963	126,880	119,319	119,855	2,640	0,015
O4–C4–C3	123,4(2)	284	113,753	125,594	119,790	119,612	2,105	1,725
O4–C4–C4a	118,2(2)	284	113,753	125,594	119,790	119,612	2,105	0,762
C1–C9a–C4a	119,9(2)	279	112,733	124,165	118,808	118,871	1,666	0,667
C1–C9a–C9	120,3(2)	215	110,528	132,470	119,307	119,052	2,137	0,451
O3–C3–C4	116,5(2)	157	111,719	126,351	119,159	119,288	2,316	1,154
O10–C10a–C8a	122,6(2)	101	119,263	129,108	121,882	121,843	1,468	0,479
C2–C3–C4	120,3(2)	47	118,236	121,583	119,994	119,964	0,760	0,468
C10a–O10–C4a	118,2(2)	39	105,395	128,264	118,033	118,965	3,188	0,055
C10a–C8a–C9	120,8(2)	36	117,019	121,377	120,013	120,067	0,914	0,886
C4A–C9A–C9	119,8(3)	27	113,527	126,886	119,531	119,136	2,423	0,115
O10–C4A–C9a	123,7(3)	27	119,003	126,226	122,776	122,955	1,591	0,623
C3–C4–C4a	118,4(3)	20	115,201	121,137	119,310	119,608	1,477	0,626
C9a–C4a–C4	121,1(2)	11	119,256	122,866	121,366	121,572	1,104	0,234
O10–C4a–C4	115,1(2)	6	114,970	117,775	115,698	115,333	1,051	0,546

2,3,4-trimetoxixantona (VIII)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C2-C3	1,421(3)	3054	1,135	1,622	1,398	1,396	0,021	1,028
C1-C2	1,361(3)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021	0,997
C8a-C10a	1,383(3)	3277	1,265	1,542	1,402	1,401	0,019	0,968
C7-C8	1,362(3)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,955
C9a-C9	1,456(3)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,929
C3-C4	1,371(3)	1259	1,270	1,624	1,388	1,390	0,019	0,919
C1-C9a	1,408(3)	6318	1,272	1,652	1,394	1,393	0,017	0,833
C9a-C4a	1,384(2)	923	1,254	1,517	1,400	1,399	0,024	0,660
O10-C4a	1,375(2)	525	1,270	1,451	1,384	1,385	0,014	0,613
O3-C3	1,368(2)	3766	1,159	1,695	1,380	1,379	0,020	0,596
O4-C41	1,400(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,596
C8a-C9	1,465(3)	1355	1,255	1,623	1,478	1,480	0,024	0,559
O10-C10a	1,370(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,533
C6-C5	1,374(3)	10000	0,755	1,743	1,386	1,386	0,025	0,494
O2-C2	1,360(2)	10000	1,002	1,727	1,367	1,367	0,017	0,375
C6-C7	1,383(3)	10000	0,588	1,778	1,374	1,376	0,031	0,297
C8-C8a	1,390(3)	10000	1,160	1,755	1,394	1,394	0,019	0,213
O4-C4	1,376(2)	3766	1,159	1,695	1,380	1,379	0,020	0,185
O9-C9	1,229(2)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,172
O2-C21	1,426(2)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,151
C4-C4a	1,391(3)	1259	1,270	1,624	1,388	1,390	0,019	0,150
O3-C31	1,420(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,039
C5-C10a	1,392(3)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,012

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C21-O2-C2	117,0(2)	10000	90,140	144,693	117,700	117,627	1,575	0,428
C6-C5-C10a	118,6(2)	10000	95,750	142,073	119,698	119,870	2,013	0,539
C6-C7-C8	119,7(2)	10000	62,866	145,644	120,154	120,128	1,778	0,237
C7-C6-C5	120,9(2)	10000	62,866	145,644	120,154	120,128	1,778	0,447
C7-C8-C8a	121,1(2)	10000	78,949	137,516	119,783	120,076	2,104	0,644
O2-C2-C1	125,6(2)	7130	100,256	139,225	124,178	124,521	1,838	0,804
C31-O3-C3	115,5(2)	3766	86,432	146,522	114,941	114,541	2,698	0,220
C41-O4-C4	115,6(1)	3766	86,432	146,522	114,941	114,541	2,698	0,265
C5-C10a-C8a	121,2(2)	2761	104,407	134,261	119,868	119,926	2,048	0,665
C8-C8a-C10a	118,3(2)	2664	107,111	131,298	118,243	118,256	1,404	0,064
O2-C2-C3	115,2(2)	2562	91,862	130,882	115,445	115,307	1,898	0,151
C1-C2-C3	119,2(2)	1822	113,520	134,689	120,197	120,177	1,321	0,765
O3-C3-C2	120,3(2)	1629	109,038	136,466	120,131	120,113	1,495	0,086
O9-C9-C8a	122,2(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	0,838
O9-C9-C9a	122,8(2)	1356	105,589	134,051	120,763	120,860	1,727	1,197
O3-C3-C4	119,1(2)	1282	105,626	131,304	120,437	120,282	2,369	0,546
O4-C4-C3	120,9(2)	1282	105,626	131,304	120,437	120,282	2,369	0,210
O4-C4-C4a	119,5(2)	1282	105,626	131,304	120,437	120,282	2,369	0,413
C8-C8a-C9	121,2(2)	1126	108,777	131,239	119,252	119,333	1,692	1,137
O10-C10a-C5	115,9(2)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,108
C8a-C9-C9a	114,9(2)	475	95,850	126,514	117,683	117,930	2,032	1,341
C9a-C1-C2	120,7(2)	440	106,963	126,880	119,319	119,855	2,640	0,551
C3-C4-C4a	119,5(2)	324	111,833	125,330	119,138	119,707	2,047	0,203
C2-C3-C4	120,6(2)	308	109,380	125,624	119,521	119,601	1,351	0,782
C1-C9a-C4a	119,2(2)	279	112,733	124,165	118,808	118,871	1,666	0,224
C1-C9a-C9	120,6(2)	215	110,528	132,470	119,307	119,052	2,137	0,634
O10-C10a-C8a	122,8(2)	101	119,263	129,108	121,882	121,843	1,468	0,632
C9a-C4a-C4	120,7(2)	50	114,825	124,580	120,646	120,801	1,494	0,044
C10a-O10-C4a	118,3(1)	39	105,395	128,264	118,033	118,965	3,188	0,098
C10a-C8a-C9	120,5(2)	36	117,019	121,377	120,013	120,067	0,914	0,511
C4a-C9a-C9	120,2(2)	27	113,527	126,886	119,531	119,136	2,423	0,256
O10-C4a-C9a	123,2(2)	27	119,003	126,226	122,776	122,955	1,591	0,280
O10-C4a-C4	116,1(2)	15	113,165	116,949	114,801	114,551	1,232	1,023

Xantonas tetra-oxigenadas

1,3,7-triidroxi-8-metoxixantona (IX)

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C4–C4a	1,369(9)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021	0,591
C5–C10a	1,384(8)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,309
C6–C5	1,357(9)	10000	0,882	1,740	1,383	1,383	0,021	1,270
O8–C81	1,437(8)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,438
O1–C1	1,341(7)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,943
O7–C7	1,369(8)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,380
C6–C7	1,394(9)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	0,155
O3–C3	1,365(7)	4621	1,119	1,957	1,369	1,368	0,028	0,116
O8–C8	1,385(8)	3766	1,159	1,695	1,380	1,379	0,020	0,275
C2–C1	1,365(9)	3260	1,236	1,536	1,384	1,384	0,016	1,196
C2–C3	1,389(8)	2568	1,149	1,556	1,386	1,387	0,018	0,190
C4–C3	1,383(9)	2568	1,149	1,556	1,386	1,387	0,018	0,152
O9–C9	1,260(7)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	1,640
C8a–C10a	1,403(8)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,213
C9a–C4a	1,405(8)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,301
O10–C10a	1,373(7)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,358
O10–C4a	1,375(7)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,279
C9a–C1	1,412(9)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,136
C8a–C8	1,402(8)	880	1,061	1,602	1,400	1,400	0,030	0,080
C8a–C9	1,468(9)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	0,164
C9a–C9	1,440(8)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,132
C7–C8	1,368(8)	210	1,313	1,613	1,393	1,392	0,023	1,066

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C6–C5–C10a	119,4(6)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,278
O7–C7–C6	117,3(6)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,774
C81–O8–C8	115,6(6)	3766	86,432	146,522	114,941	114,541	2,698	0,253
O1–C1–C2	120,0(6)	3260	108,869	141,353	119,487	119,609	2,676	0,207
O3–C3–C2	116,5(6)	2568	87,775	133,131	119,688	119,547	2,685	1,205
O3–C3–C4	121,3(6)	2568	87,775	133,131	119,688	119,547	2,685	0,611
C5–C6–C7	120,1(6)	1778	110,603	129,851	120,508	120,495	1,241	0,327
O1–C1–C9a	118,8(6)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	1,236
C4–C3–C2	122,2(6)	795	111,266	133,875	120,585	120,563	1,554	1,017
O10–C10a–C5	114,9(5)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,556
O9–C9–C8a	122,4(6)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,508
O9–C9–C9a	120,6(6)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,362
C4–C4a–C9a	123,1(6)	593	115,844	135,875	121,957	121,911	1,866	0,627
C5–C10a–C8a	122,0(6)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	0,902
C2–C1–C9a	121,1(6)	442	113,172	125,021	121,068	121,050	1,376	0,005
C10a–O10–C4a	120,0(6)	430	111,304	128,141	118,721	118,482	2,663	0,500
O8–C8–C8a	123,5(6)	302	110,779	128,012	119,961	120,118	2,432	1,442
C1–C2–C3	119,3(6)	249	114,841	122,902	119,605	119,679	0,943	0,332
O7–C7–C8	122,0(6)	210	112,066	129,349	120,154	120,105	2,609	0,719
O10–C4a–C4	116,3(6)	199	112,220	120,666	115,809	115,541	1,825	0,254
C4a–C4–C3	117,4(6)	195	108,760	123,953	118,776	118,781	1,753	0,795
C9a–C9–C8a	116,9(5)	175	112,852	122,475	118,046	118,057	1,863	0,612
C1–C9a–C9	122,1(5)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,797
C1–C9a–C4a	116,9(6)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,148
C6–C7–C8	120,7(7)	133	112,905	122,417	118,251	118,141	2,190	1,112
C10a–C8a–C8	117,0(5)	90	114,031	121,612	117,267	117,136	1,681	0,159
O8–C8–C7	115,6(6)	79	114,152	123,188	118,839	118,567	1,959	1,644
O10–C10a–C8a	123,1(5)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,669
O10–C4a–C9a	120,6(6)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,840
C10a–C8a–C9	118,1(5)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	1,143
C4a–C9a–C9	121,0(6)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	0,981
C8–C8a–C9	124,9(5)	50	118,887	126,180	122,635	122,649	1,382	1,623
C8a–C8–C7	120,5(5)	9	118,479	125,979	121,428	120,700	2,292	0,389

1,7-diidroxi-3,8-dimetoxixantona (X)**Comprimentos de ligação**

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C4-C4a	1,382(3)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021	0,018
C5-C10a	1,381(3)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,448
C5-C6	1,375(3)	10000	0,882	1,740	1,383	1,383	0,021	0,395
O3-C3	1,361(3)	10000	1,045	1,957	1,373	1,371	0,027	0,439
O3-C31	1,417(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,119
O8-C81	1,433(3)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,348
O1-C1	1,341(3)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,926
O7-C7	1,384(3)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	1,058
C2-C3	1,385(3)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021	0,012
C4-C3	1,388(3)	8366	0,998	1,664	1,385	1,385	0,021	0,168
C6-C7	1,377(3)	5450	1,134	1,563	1,391	1,390	0,021	0,659
O8-C8	1,377(3)	3766	1,159	1,695	1,380	1,379	0,020	0,140
C2-C1	1,377(3)	3260	1,236	1,536	1,384	1,384	0,016	0,436
O9-C9	1,243(3)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,823
C8a-C10a	1,399(3)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,025
C9a-C4a	1,394(3)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,261
O10-C10a	1,377(3)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,190
O10-C4a	1,369(3)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,573
C9a-C1	1,427(3)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,873
C8a-C8	1,406(3)	880	1,061	1,602	1,400	1,400	0,030	0,219
C8a-C9	1,479(3)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	0,252
C9a-C9	1,444(3)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,017
C7-C8	1,384(3)	210	1,313	1,613	1,393	1,392	0,023	0,372

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C31-O3-C3	118,6(2)	10000	69,737	169,516	117,583	117,592	2,767	0,354
C6-C5-C10a	119,1(2)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,455
O7-C7-C6	118,9(2)	5449	82,721	143,906	119,490	118,936	2,877	0,206
O3-C3-C2	115,1(2)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989	0,938
O3-C3-C4	123,3(2)	4894	84,918	153,790	119,769	121,810	4,989	0,703
C81-O8-C8	113,7(2)	3766	86,432	146,522	114,941	114,541	2,698	0,441
O1-C1-C2	119,2(2)	3260	108,869	141,353	119,487	119,609	2,676	0,121
C2-C3-C4	121,6(2)	2325	91,726	143,540	121,041	121,003	2,093	0,278
C5-C6-C7	120,2(2)	1778	110,603	129,851	120,508	120,495	1,241	0,223
C4a-C4-C3	117,4(2)	1598	103,518	133,270	118,632	118,849	2,144	0,568
O1-C1-C9a	120,4(2)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,422
O10-C10a-C5	114,7(2)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,667
O9-C9-C8a	122,7(2)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,642
O9-C9-C9a	121,6(2)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,103
C4-C4a-C9a	123,7(2)	593	115,844	135,875	121,957	121,911	1,866	0,928
C5-C10a-C8a	122,6(2)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	1,200
C2-C1-C9a	120,4(2)	442	113,172	125,021	121,068	121,050	1,376	0,479
C4a-O10-C10a	119,9(2)	430	111,304	128,141	118,721	118,482	2,663	0,456
O8-C8-C8a	122,9(2)	302	110,779	128,012	119,961	120,118	2,432	1,212
O7-C7-C8	120,3(2)	210	112,066	129,349	120,154	120,105	2,609	0,046
O10-C4a-C4	115,0(2)	199	112,220	120,666	115,809	115,541	1,825	0,435
C1-C2-C3	120,2(2)	179	115,479	126,326	119,372	119,357	1,386	0,570
C9a-C9-C8a	115,7(2)	175	112,852	122,475	118,046	118,057	1,863	1,251
C1-C9a-C9	121,8(2)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,697
C1-C9a-C4a	116,7(2)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,375
C6-C7-C8	120,8(2)	133	112,905	122,417	118,251	118,141	2,190	1,177
C10a-C8a-C8	116,8(2)	90	114,031	121,612	117,267	117,136	1,681	0,246
O8-C8-C7	116,6(2)	79	114,152	123,188	118,839	118,567	1,959	1,133
O10-C10a-C8a	122,7(2)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,483
O10-C4a-C9a	121,3(2)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,395
C10a-C8a-C9	118,8(2)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	0,632
C4a-C9a-C9	121,5(2)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	1,325
C8-C8a-C9	124,3(2)	50	118,887	126,180	122,635	122,649	1,382	1,212
C8a-C8-C7	120,4(2)	9	118,479	125,979	121,428	120,700	2,292	0,438

1,3-diidroxi-7,8-dimetoxixantona (XI) – Polimorfo A

Comprimentos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C4–C4a	1,381(2)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021	0,001
C5–C10a	1,377(2)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,613
C6–C5	1,377(2)	10000	0,882	1,740	1,383	1,383	0,021	0,292
C6–C7	1,385(2)	10000	1,108	1,627	1,391	1,390	0,023	0,273
O7–C7	1,363(2)	10000	1,002	1,727	1,367	1,367	0,017	0,234
O7–C71	1,422(2)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,019
O8–C81	1,432(2)	10000	0,772	1,908	1,421	1,424	0,036	0,313
O1–C1	1,351(2)	8821	1,118	1,587	1,361	1,361	0,022	0,454
O3–C3	1,350(2)	4621	1,119	1,957	1,369	1,368	0,028	0,660
O8–C8	1,377(2)	3766	1,159	1,695	1,380	1,379	0,020	0,151
C2–C1	1,373(2)	3260	1,236	1,536	1,384	1,384	0,016	0,706
C7–C8	1,389(2)	3054	1,135	1,622	1,398	1,396	0,021	0,428
C2–C3	1,391(2)	2568	1,149	1,556	1,386	1,387	0,018	0,283
C4–C3	1,389(2)	2568	1,149	1,556	1,386	1,387	0,018	0,139
O9–C9	1,244(2)	2328	1,089	1,471	1,225	1,222	0,021	0,899
C8a–C10a	1,398(2)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,090
C9a–C4a	1,394(2)	1168	1,188	1,507	1,399	1,400	0,019	0,294
O10–C10a	1,381(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,012
O10–C4a	1,366(2)	950	1,109	1,607	1,381	1,381	0,020	0,719
C9a–C1	1,417(2)	900	1,285	1,576	1,409	1,410	0,021	0,391
C8a–C8	1,402(2)	880	1,061	1,602	1,400	1,400	0,030	0,069
C8a–C9	1,472(2)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	0,001
C9a–C9	1,439(2)	697	1,280	1,628	1,472	1,474	0,028	1,172

Ângulos de ligação

Fragmento	Valor	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	z-score
C71–O7–C7	118,2(1)	10000	90,140	144,693	117,700	117,627	1,575	0,304
C5–C6–C7	120,5(1)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,289
C6–C5–C10a	119,7(1)	5793	100,709	135,275	119,980	120,142	1,985	0,122
O7–C7–C6	125,5(1)	5197	103,304	137,776	124,288	124,478	1,778	0,688
C81–O8–C8	114,6(1)	3766	86,432	146,522	114,941	114,541	2,698	0,128
O1–C1–C2	119,3(1)	3260	108,869	141,353	119,487	119,609	2,676	0,085
O3–C3–C2	116,2(1)	2568	87,775	133,131	119,688	119,547	2,685	1,317
O3–C3–C4	122,6(1)	2568	87,775	133,131	119,688	119,547	2,685	1,106
O7–C7–C8	115,2(1)	2562	91,862	130,882	115,445	115,307	1,898	0,151
O8–C8–C7	117,2(1)	1629	109,038	136,466	120,131	120,113	1,495	1,712
C6–C7–C8	119,3(1)	1209	112,479	131,413	119,914	120,067	1,918	0,306
O1–C1–C9a	119,8(1)	900	111,826	129,029	121,244	121,419	1,937	0,733
C2–C3–C4	121,2(1)	795	111,266	133,875	120,585	120,563	1,554	0,389
O10–C10a–C5	115,6(1)	743	106,206	140,310	116,207	115,739	2,297	0,247
O9–C9–C8a	122,9(1)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,731
O9–C9–C9a	121,4(1)	697	99,277	129,295	121,377	121,460	2,040	0,034
C4–C4a–C9a	123,1(1)	593	115,844	135,875	121,957	121,911	1,866	0,630
C5–C10a–C8a	121,8(1)	558	108,983	127,723	120,319	120,397	1,880	0,782
C2–C1–C9a	120,9(1)	442	113,172	125,021	121,068	121,050	1,376	0,111
C4a–O10–C10a	119,9(1)	430	111,304	128,141	118,721	118,482	2,663	0,451
O8–C8–C8a	121,1(1)	302	110,779	128,012	119,961	120,118	2,432	0,452
C1–C2–C3	119,8(1)	249	114,841	122,902	119,605	119,679	0,943	0,264
O10–C4a–C4	115,9(1)	199	112,220	120,666	115,809	115,541	1,825	0,033
C4a–C4–C3	117,9(1)	195	108,760	123,953	118,776	118,781	1,753	0,510
C8a–C9–C9a	115,7(1)	175	112,852	122,475	118,046	118,057	1,863	1,268
C1–C9a–C9	121,2(1)	142	111,252	130,009	120,368	120,567	2,110	0,420
C1–C9a–C4a	116,9(1)	137	114,156	121,336	117,053	117,131	0,974	0,087
C10a–C8a–C8	117,2(1)	90	114,031	121,612	117,267	117,136	1,681	0,023
O10–C10a–C8a	122,6(1)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,376
O10–C4a–C9a	121,0(1)	68	112,068	124,664	121,948	122,018	1,656	0,574
C10a–C8a–C9	118,9(1)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	0,542
C4a–C9a–C9	121,8(1)	63	116,087	123,777	119,663	119,762	1,365	1,544
C8a–C8–C7	121,3(1)	63	116,424	123,476	119,839	120,241	1,595	0,942
C8–C8a–C9	123,8(1)	50	118,887	126,180	122,635	122,649	1,382	0,862

1,3-diidroxi-7,8-dimetoxixantona (XI) – Polimorfo B**Comprimentos de ligação**

Fragmento Plana	Valor Plana	Fragmento Distorcida	Valor Distorcida	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
C4–C4a	1,376(2)	C14–C14a	1,382(2)	10000	1,196	1,699	1,381	1,381	0,021
C5–C10a	1,380(2)	C15–C20a	1,375(2)	10000	1,108	1,621	1,391	1,390	0,022
C6–C5	1,378(2)	C16–C15	1,378(2)	10000	0,882	1,728	1,383	1,383	0,021
C6–C7	1,387(2)	C16–C17	1,396(2)	10000	1,108	1,621	1,391	1,390	0,022
O1–C1	1,346(2)	O11–C11	1,356(2)	10000	1,118	1,587	1,361	1,361	0,021
O7–C7	1,371(2)	O17–C17	1,367(2)	10000	1,002	1,727	1,367	1,367	0,017
O7–C71	1,430(2)	O17–C171	1,421(2)	10000	0,772	1,854	1,421	1,424	0,035
O8–C81	1,432(2)	O18–C181	1,426(2)	10000	0,772	1,854	1,421	1,424	0,035
O3–C3	1,350(2)	O13–C13	1,354(2)	5106	1,119	1,957	1,368	1,368	0,027
O8–C8	1,372(2)	O18–C18	1,370(2)	4159	1,159	1,789	1,380	1,380	0,020
C2–C1	1,372(2)	C12–C11	1,373(2)	3844	1,236	1,536	1,384	1,384	0,015
C7–C8	1,393(2)	C17–C18	1,389(2)	3492	1,135	1,622	1,399	1,396	0,021
C2–C3	1,391(2)	C12–C13	1,397(2)	2851	1,149	1,556	1,386	1,387	0,017
C4–C3	1,385(2)	C14–C13	1,386(2)	2851	1,149	1,556	1,386	1,387	0,017
O9–C9	1,248(2)	O19–C19	1,248(2)	2558	1,089	1,471	1,226	1,222	0,021
C8a–C10a	1,400(2)	C18a–C20a	1,403(2)	1291	1,188	1,507	1,399	1,399	0,019
C9a–C4a	1,398(2)	C19a–C14a	1,401(2)	1291	1,188	1,507	1,399	1,399	0,019
O10–C10a	1,375(2)	O20–C14a	1,361(2)	1087	1,109	1,607	1,380	1,380	0,019
O10–C4a	1,369(2)	O20–C20a	1,375(2)	1087	1,109	1,607	1,380	1,380	0,019
C9a–C1	1,425(2)	C19a–C11	1,412(2)	970	1,285	1,576	1,409	1,410	0,020
C8a–C8	1,407(2)	C18a–C18	1,412(2)	939	1,061	1,602	1,401	1,401	0,029
C8a–C9	1,472(2)	C18a–C19	1,465(2)	751	1,280	1,628	1,472	1,473	0,028
C9a–C9	1,442(2)	C19a–C19	1,444(2)	751	1,280	1,628	1,472	1,473	0,028

Ângulos de ligação

Fragmento Plana	Valor Plana	Fragmento Distorcida	Valor Distorcida	Número	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
C71–O7–C7	116,8(1)	C171–O17–C17	117,5(1)	10000	90,140	144,693	117,678	117,601	1,555
C5–C6–C7	120,0(1)	C15–C16–C17	120,1(1)	6534	100,709	135,275	120,004	120,163	1,951
C6–C5–C10a	119,7(1)	C16–C15–C20a	119,9(1)	6534	100,709	135,275	120,004	120,163	1,951
O7–C7–C6	124,2(1)	O17–C17–C16	124,3(1)	5866	103,304	137,776	124,313	124,495	1,740
C81–O8–C8	113,5(1)	C181–O18–C18	115,3(1)	4159	86,407	146,522	114,919	114,517	2,737
O1–C1–C2	119,4(1)	O11–C11–C12	119,4(1)	3844	108,869	141,353	119,396	119,523	2,666
O7–C7–C8	115,4(1)	O17–C17–C18	115,8(1)	2925	91,862	130,882	115,410	115,302	1,860
O3–C3–C2	115,9(1)	O13–C13–C12	122,3(1)	2851	87,775	133,131	119,714	119,584	2,673
O3–C3–C4	122,7(1)	O13–C13–C14	116,4(1)	2851	87,775	133,131	119,714	119,584	2,673
O8–C8–C7	117,3(1)	O18–C18–C17	118,8(1)	1868	109,038	136,466	120,130	120,109	1,506
C6–C7–C8	120,4(1)	C16–C17–C18	119,9(1)	1371	112,479	131,413	119,984	120,208	1,873
O1–C1–C9a	119,9(1)	O11–C11–C19a	119,4(1)	970	111,826	129,029	121,190	121,366	1,957
C4–C3–C2	121,4(1)	C14–C13–C12	121,3(1)	873	111,266	133,875	120,572	120,563	1,513
O10–C10a–C5	115,0(1)	O20–C20a–C15	115,5(1)	860	106,206	140,310	116,170	115,715	2,240
O9–C9–C8a	122,9(1)	O19–C19–C18a	123,3(1)	751	99,277	129,295	121,409	121,472	1,999
O9–C9–C9a	121,3(1)	O19–C19–C19a	121,0(1)	751	99,277	129,295	121,409	121,472	1,999
C4–C4a–C9a	122,9(1)	C14–C14a–C19a	122,5(1)	648	115,844	135,875	122,017	121,994	1,839
C5–C10a–C8a	122,1(1)	C15–C20a–C18a	121,8(1)	626	108,983	127,723	120,307	120,445	1,899
C10a–O10–C4a	120,1(1)	C20a–O20–C14a	119,5(1)	496	111,304	128,141	118,792	118,522	2,634
C2–C1–C9a	120,7(1)	C12–C11–C19a	121,1(1)	496	113,172	125,021	121,077	121,103	1,333
O8–C8–C8a	122,2(1)	O18–C18–C18a	120,3(1)	313	110,779	128,012	120,000	120,155	2,445
C1–C2–C3	119,8(1)	C11–C12–C18	119,4(1)	284	114,841	122,902	119,612	119,684	0,917
C4a–C4–C3	118,2(1)	C14a–C14–C13	118,2(1)	224	108,760	124,214	118,864	118,807	1,758
O10–C4a–C4	116,4(1)	O20–C14a–C14	116,7(1)	219	112,220	120,666	115,740	115,307	1,783
C9a–C9–C8a	115,8(1)	C19a–C19–C18a	115,7(1)	188	112,852	122,475	118,034	117,968	1,808
C1–C9a–C4a	116,9(1)	C11–C19a–C14a	117,2(1)	157	114,156	121,336	117,044	117,143	0,985
C1–C9a–C9	121,2(1)	C11–C19a–C19	121,7(1)	149	111,252	130,009	120,391	120,585	2,073
C10a–C8a–C8	117,3(1)	C20a–C18a–C18	117,2(1)	95	114,031	121,612	117,238	117,131	1,649
O10–C10a–C8a	122,9(1)	O20–C14a–C19a	120,8(1)	78	112,068	124,664	121,929	121,976	1,583
O10–C4a–C9a	120,7(1)	O20–C20a–C18a	122,6(1)	78	112,068	124,664	121,929	121,976	1,583
C10a–C8a–C9	118,7(1)	C14a–C19a–C19	120,9(1)	71	116,087	123,777	119,672	119,863	1,398
C4a–C9a–C9	121,8(1)	C20a–C18a–C19	118,3(1)	71	116,087	123,777	119,672	119,863	1,398
C8a–C8–C7	120,4(1)	C18a–C18–C17	120,6(1)	63	116,424	123,476	119,839	120,241	1,595
C8–C8a–C9	123,9(1)	C18–C18a–C19	124,5(1)	52	118,887	126,180	122,616	122,588	1,359

Apêndice C

Figura C – Representação do percentual de ocorrência dos contatos intermoleculares.

Tabela C – Os tipos de contatos e seu percentual em cada estrutura.

Xantona	Todos/C	Todos/H	Todos/O	C/C	C/H	C/O	H/H	H/O	O/O
I	37,3	81,1	30,2	11,8	19,0	6,5	39,0	23,1	0,6
II	33,7	81,9	33,9	10,0	16,7	7,0	39,4	25,8	1,1
III	38,4	77,7	37,7	10,2	20,7	7,5	31,4	25,6	4,6
IV	30,4	76,0	31,1	14,8	8,2	7,4	37,9	29,9	1,8
V	22,5	90,8	37,0	4,6	13,7	4,2	44,7	32,4	0,4
VI	30,4	77,4	38,4	13,8	10,7	5,9	37,0	29,7	2,9
VII	30,7	84,1	36,7	6,9	15,4	8,4	41,0	27,7	0,6
VIII	24,2	84,4	29,2	10,5	9,0	4,7	51,3	24,2	0,3
IX	26,3	82,4	46,3	10,4	9,4	6,5	33,9	39,1	0,7
X	30,0	82,3	40,6	8,6	13,1	8,3	37,7	31,5	0,8
XI-Poli A	27,6	84,1	40,1	8,7	13,0	5,6	38,2	32,9	1,2
XI-Poli B	31,7	82,8	38,6	9,7	16,3	5,8	34,5	32,1	1,7

Apêndice D

Figura D – Potencial eletrostático obtido para as xantonas I, II, VIII e X.

A região mais positiva está representada em azul, e a mais negativa em vermelho. Através destas, observa-se a tendência do anel C ser mais positivo em relação aos outros dois (A e B). Nota-se também que na xantona tetra-oxigenada a diferença entre os anéis não é acentuada.