UFAL

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

ESTUDO CRISTALOQUIMICO DE DOIS DERIVADOS NAFTOQUINÔNICOS PELA APLICAÇÃO DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X: ***4,5-DIIDRO-6,6-DIMETIL-6H-2-(3'-METILFENIL)-FURAN[B-4,3] NAFTO[1,2-D] IMIDAZOL (NPPN3171) e 4,5-DIIDRO-6,6-DIMETIL-6H-2 (FENIL)-PIRAN [B-4,3]-NAFTO[1,2-D]-IMIDAZOL (NPPN3073)***

JOSÉ ATALVANIO DA SILVA

MACEIÓ

15 DE JULHO DE 2010

Universidade Federal de Alagoas

Campus A. C. Simões
Tabuleiro do Martins
57.072-970 – Maceió - AL

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
LABORATÓRIO DE CRISTALOGRAFIA E MODELAGEM MOLECULAR

ESTUDO CRISTALOQUIMICO DE DOIS DERIVADOS NAFTOQUINÔNICOS PELA APLICAÇÃO DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X: *4,5-DIIDRO-6,6-DIMETIL-6H-2-(3'-METILFENIL)-FURAN[B-4,3] NAFTO[1,2-D] IMIDAZOL (NPPN3171) e 4,5-DIIDRO-6,6-DIMETIL 6H-2 (FENIL)-PIRAN [B-4,3]-NAFTO[1,2-D]-IMIDAZOL (NPPN3073)*

José Atalvanio da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, para a obtenção do Título de mestre em Físico-Química.

Orientadora: Profª. Drª. : Valéria Rodrigues dos Santos Malta

Maceió – Alagoas

15 de Julho de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
LABORATÓRIO DE CRISTALOGRAFIA E MODELAGEM MOLECULAR

Membros da Comissão Julgadora do Exame de Qualificação da Dissertação de Mestrado de José Atalvanio da Silva, apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, em 15/07/2010.

Comissão julgadora

_____
Profª. Drª. : Valéria Rodrigues dos Santos Malta
Orientadora – IQB/UFAL

_____
Profº. Dr.: Mariano Alves Pereira
Titular – UFAL, Campus - Maceió

_____
Profª. Drª.: Tatiane Luciano Balliano
Titular – UFAL, Campus - Maceió

_____
Profª. Drª.: Nely Targino do Valle Cerqueira
Titular – UNEAL, Campus I - Arapiraca

_____
Profº. Dr.: Carlos Alberto de Simone
Titular – USP, Instituto de Física de São Carlos – São Carlos-SP

Este trabalho contou com o apoio das seguintes instituições:

UFAL, FAPEAL, CNPq, BANESPA e FINEP.

AGRADECIMENTOS

Talvez eu não saiba agradecê-lo da forma que mereces! Mas tu me conheces e sabes o que eu sinto por Ti. Não tento ser o melhor, mas tento ser eu mesmo, aproveitando cada dia que me concedes e tentando não decepcioná-lo. Mas, independente de qualquer outro sentimento, só tu sabes o quanto o amo: ao meu Deus, com amor.

À Profª. Drª. Valéria R. dos S. Malta, pela orientação deste trabalho e pelos primorosos ensinamentos na área de Cristalografia.

Ao Profº. Dr. Mariano Alves Pereira, pelos ensinamentos não só na área de Cristalografia, mas também pelos momentos de descontração e, pelas frases, que com muita sabedoria, parecia saber o momento certo de dizê-las.

Ao Profº. Dr. Antônio Ventura Pinto (*in memorian*), pelo fornecimento das amostras estudadas neste trabalho.

A todos os colegas do Laboratório de Cristalografia.

Aos professores do curso de Química da Universidade Estadual de Alagoas, especialmente as professoras Aldenir Feitosa e Laura Souza, pelo incentivo e apoio demonstrados.

Agradecimento em especial à professora Nely Targino, por ter me proporcionado a oportunidade em ser seu bolsista. Por mostrar como seguir nosso caminho e investir em nossos sonhos com perseverança, honestidade e lealdade. Agradeço ainda seus conselhos, suas palavras e principalmente, seu exemplo como educadora.

Aos amigos dos laboratórios de Química e Biologia da Universidade Estadual de Alagoas, Ana Paula, Daiana, Fernando e Sheyla.

Dedico este trabalho a minha mãe, Maria Rosa, minha jóia preciosa, a quem amo imensuravelmente, a meu irmão, Maurício, meu diamante negro, que além de irmão foi meu pai; a meu pai, José João (in memorian) que deixou muitas saudades desde sua partida, e a minha sobrinha Laurinha por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos, física e/ou mentalmente. Eu os amo...

Sempre é preciso saber quando uma etapa chega ao final...
Se insistirmos em permanecer nela mais do que o tempo necessário, perdemos a alegria e o sentido das outras etapas que precisamos viver.
Encerrando ciclos, fechando portas, terminando capítulos. Não importa o nome que damos, o que importa é deixar no passado os momentos da vida que já se acabaram.
Foi despedida do trabalho? Terminou uma relação? Deixou a casa dos pais? Partiu para viver em outro país? A amizade tão longamente cultivada desapareceu sem explicações?
Você pode passar muito tempo se perguntando por que isso aconteceu...
Pode dizer para si mesmo que não dará mais um passo enquanto não entender as razões que levaram certas coisas, que eram tão importantes e sólidas em sua vida, serem subitamente transformadas em pó. Mas tal atitude será um desgaste imenso para todos: seus pais, seus amigos, seus filhos, seus irmãos, todos estarão encerrando capítulos, virando a folha, seguindo adiante, e todos sofrerão ao ver que você está parado.
Ninguém pode estar ao mesmo tempo no presente e no passado, nem mesmo quando tentamos entender as coisas que acontecem conosco.
O que passou não voltará: não podemos ser eternamente meninos, adolescentes tardios, filhos que se sentem culpados ou rancorosos com os pais, amantes que revivem noite e dia uma ligação com quem já foi embora e não tem a menor intenção de voltar.
As coisas passam, e o melhor que fazemos é deixar que elas realmente possam ir embora...
Por isso é tão importante (por mais doloroso que seja!) destruir recordações, mudar de casa, dar muitas coisas para orfanatos, vender ou doar os livros que tem.
Tudo neste mundo visível é uma manifestação do mundo invisível, do que está acontecendo em nosso coração... e o

desfazer-se de certas lembranças significa também abrir espaço para que outras tomem o seu lugar.
Deixar ir embora. Soltar. Desprender-se.
Ninguém está jogando nesta vida com cartas marcadas, portanto às vezes ganhamos, e às vezes perdemos.
Não espere que devolvam algo, não espere que reconheçam seu esforço, que descubram seu gênio, que entendam seu amor. Pare de ligar sua televisão emocional e assistir sempre ao mesmo programa, que mostra como você sofreu com determinada perda: isso o estará apenas envenenando, e nada mais.
Não há nada mais perigoso que rompimentos amorosos que não são aceitos, promessas de emprego que não têm data marcada para começar, decisões que sempre são adiadas em nome do "momento ideal".
Antes de começar um capítulo novo, é preciso terminar o antigo: diga a si mesmo que o que passou, jamais voltará!
Lembre-se de que houve uma época em que podia viver sem aquilo, sem aquela pessoa - nada é insubstituível, um hábito não é uma necessidade.
Pode parecer óbvio, pode mesmo ser difícil, mas é muito importante.
Encerrando ciclos. Não por causa do orgulho, por incapacidade, ou por soberba, mas porque simplesmente aquilo já não se encaixa mais na sua vida.
Feche a porta, mude o disco, limpe a casa, sacuda a poeira.
Deixe de ser quem era, e se transforme em quem é. Torna-te uma pessoa melhor e assegura-te de que sabes bem quem és tu próprio, antes de conheceres alguém e de esperares que ele veja quem tu és...
E lembra-te:
Tudo o que chega, chega sempre por alguma razão.

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS		**i**
LISTA DE TABELAS		**iii**
RESUMO		**iv**
ABSTRACT		**v**
OBJETIVOS		**vi**
CAPÍTULO I		**1**
1.0.	**COMPOSTOS ORGÂNICOS COMO CANDIDATOS À FÁRMACOS**	**2**
1.1.	**A QUÍMICA DAS QUINONAS E SUA ATIVIDADE BIOLÓGICA**	**3**
1.2.	**DOENÇA DE CHAGAS**	**5**
1.3.	**O CICLO DE VIDA DO PARASITO**	**7**
1.4.	**SINTOMAS E TRATAMENTO**	**9**
1.5.	**DOENÇA DE CHAGAS NO ESTADO DE ALAGOAS**	**10**
CAPÍTULO II		**11**
2.0.	**ORIGEM E PROPRIEDADES DOS RAIOS X**	**12**
2.1.	**PRODUÇÃO DOS RAIOS X**	**13**
2.2.	**DETECÇÃO DOS RAIOS X**	**16**
	2.2.1. *Filmes fotográficos*	**16**
	2.2.2. *Telas fluorescentes*	**16**
	2.2.3. *Contadores proporcionais*	**17**
	2.2.4. *Detectores de área*	**17**
2.3.	**CRISTAL, PERIODICIDADE E SIMETRIA**	**18**
	2.3.1. *Cristal*	**18**
	2.3.2. *Periodicidade e simetria*	**19**
2.4.	**CELA UNITÁRIA E RETÍCULO CRISTALINO**	**20**
2.5.	**ÍNDICES DE MILLER**	**23**
2.6.	**INTERAÇÃO DOS RAIOS X COM O MONOCRISTAL**	**24**
2.7.	**FATOR DE ESPALHAMENTO ATÔMICO (*f*)**	**30**

2.8. FATOR DE ESTRUTURA (*F*) 32
2.9. DENSIDADE ELETRÔNICA E AS SÉRIES DE FOURIER 33

CAPÍTULO III 35

3.0. MATERIAIS E MÉTODOS 36
3.1. COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS E DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS 36
3.2. O PROBLEMA DA FASE 37
3.3. MÉTODOS DIRETOS E REFINAMENTO ESTRUTURAL 38

CAPÍTULO IV 40

4.0. RESULTADOS E DISCUSSÕES 41
4.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES PARA A ESTRUTURA NPPN3171 41
4.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES PARA A ESTRUTURA NPPN3073 49

CONSIDERAÇÕES FINAIS 56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Classificação das quinonas: (a) benzoquinona, (b) naftoquinona e (c) antraquinona.	**3**
Figura 2.	Estrutura química da vitamina K.	**4**
Figura 3.	Estrutura química do lapachol.	**4**
Figura 4.	Quinonas com atividade farmacológica (a) mitocomicina e (b) daunorubicina.	**5**
Figura 5.	Áreas endêmicas da doença de Chagas.	**5**
Figura 6.	Barbeiro.	**6**
Figura 7.	Pessoa infectada com a doença de Chagas.	**7**
Figura 8.	Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi.*	**8**
Figura 9.	Estrutura química dos fármacos atualmente empregados no tratamento da doença de Chagas.	**9**
Figura 10.	(a) Röentgen em seu laboratório e (b) tubo de raios catódicos.	**12**
Figura 11.	Espectro eletromagnético.	**13**
Figura 12.	Esquema de um tubo de raios X.	**13**
Figura 13.	Espectro contínuo e espectro característico.	**14**
Figura 14.	Transições eletrônicas.	**15**
Figura 15.	Filme fotográfico para trabalhos com raios X.	**16**
Figura 16.	Tela fluorescente.	**16**
Figura 17.	Esquema de um contador proporcional.	**17**
Figura 18.	Detector de área.	**17**
Figura 19.	Esquema do lauegrama obtido por Friedrich e Knipping.	**19**
Figura 20.	(a) Simetria na borboleta e (b) molécula simétrica.	**19**
Figura 21.	Figura destacando a cela unitária.	**20**
Figura 22.	Cela unitária, destacando os parâmetros angulares e lineares.	**20**
Figura 23.	Tipos de celas obtidos variando-se o número de pontos.	**21**
Figura 24.	Os 14 retículos de Bravais.	**22**
Figura 25.	Cela unitária usada para a determinação dos índices de Miller.	**24**
Figura 26.	(a) combinação construtiva e (b) combinação destrutiva de ondas.	**25**
Figura 27.	Fenômeno da difração de ondas através de uma fenda dupla.	**26**
Figura 28.	Difração de raios X por um cristal.	**26**

Figura 29. Cones de difração de Laue para uma linha de centros espalhadores. **28**

Figura 30. Cones de difração para três linhas de centros espalhadores interceptando numa linha em comum. **29**

Figura 31. Espalhamento de raios X por um átomo. **30**

Figura 32. Difratômetro automático Kappa CCD do Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular do IQB-UFAL. **36**

Figura 33. Visão detalhada do difratômetro. (a) Fonte de raios X; (b) cabeça goniométrica e (c) detector de imagens. **37**

Figura 34. Estruturas dos compostos (a) NPPN3171 e (b) NAFOX3085. **41**

Figura 35. Representação ORTEP do composto NPPN3171. **42**

Figura 36. Estrutura do composto NBACET F2. **46**

Figura 37. Regiões planas na molécula NPPN3171. **48**

Figura 38. Empacotamento cristalino do NPPN3171 mostrando as ligações de hidrogênio clássicas. **48**

Figura 39. Representação ORTEP da estrutura NPPN3073. **50**

Figura 40. Plano calculado para a estrutura NPPN3073. **54**

Figura 41. Empacotamento cristalino destacando as interações intramoleculares. **55**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Radiações características mais utilizadas em trabalhos de difração.	**15**
Tabela 2.	Os sete sistemas cristalinos.	**21**
Tabela 3.	Os 14 retículos de Bravais.	**23**
Tabela 4.	Principais dados cristalográficos da molécula NPPN3171.	**42**
Tabela 5.	Parâmetros posicionais em Angstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos (exceto H) do NPPN3171.	**43**
Tabela 6.	Distâncias interatômicas em Angstron (Å) para NPPN3171.	**43**
Tabela 7.	Ângulos de ligação em graus para NPPN3171.	**44**
Tabela 8.	Coordenadas atômicas em Angstron (Å) para os átomos de hidrogênio.	**44**
Tabela 9.	Ângulos de torção em graus para NPPN3171.	**45**
Tabela 10.	Distâncias e os ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do NPPN3171.	**48**
Tabela 11.	Principais dados cristalográficos da molécula NPPN3073.	**49**
Tabela 12.	Parâmetros posicionais em Angstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos (exceto H) do NPPN3073.	**50**
Tabela 13.	Distâncias interatômicas em Angstron (Å) para NPPN3073.	**51**
Tabela 14.	Ângulos de ligação em graus para NPPN3073.	**51**
Tabela 15.	Coordenadas atômicas em Angstron (Å) para os átomos de hidrogênio.	**52**
Tabela 16.	Ângulos de torção em graus para NPPN3073.	**52**
Tabela 17.	Distâncias e os ângulos de ligação para a interação de hidrogênio do NPPN3073.	**55**

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo a determinação estrutural, via difração de raios X, de dois compostos derivados de naftoquinonas potencialmente ativos contra a doença de Chagas. No capítulo I, tem-se uma introdução sobre os compostos orgânicos como candidatos á fármacos e a distribuição da doença de Chagas no mundo e no Brasil, destacando dados do Estado de Alagoas. No capítulo II, apresenta-se uma fundamentação teórica sobre raios X bem como o conceito de cristal, seguido do capítulo III, com materiais e métodos e no capítulo IV, têm-se os resultados e as discussões dos mesmos. Os compostos estudados neste trabalho foram: *4,5-diidro-6,6-dimetil-6H-2-(3'-metilfenil)-furan[B-4,3] nafto[1,2-D] imidazol (NPPN3171) e 4,5-diidro-6,6-dimetil-6H-2 (fenil)-piran [B-4,3]-nafto[1,2-D]-imidazol (NPPN3037).* As amostras monocristalinas foram gentilmente cedidas pelo Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais (NPPN/UFRJ), na pessoa do professor Antonio Ventura Pinto. O composto NPPN3171 cristaliza no sistema cristalino monoclínico, grupo espacial $P2_1/c$ com os seguintes parâmetros a = 9,2587(2)Å, b = 9,8049(4)Å, c = 19,3851(7)Å; $\beta = 101{,}365^{o}(2)$ e Z = 4 moléculas/cela. Foram coletadas 3506 reflexões únicas com uso do Difratômetro automático KappaCCD e utilizando a radiação Kα do molibidênio ($\lambda =$ 0,71073Å) monocromatizada por um cristal de grafite. Foram consideradas 2382 reflexões observadas fornecendo um índice de discordância final, (R_{obs}) de 0,0555. No empacotamento cristalino verificou-se a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares clássicas. Para o composto NPP3073 os parâmetros lineares obtidos foram: a = 9,0547(2)Å, b = 10,5956(5)Å, c = 18,7071(10)Å; $\beta = 102{,}467^{o}(3)$; sistema cristalino monoclínico com grupo espacial $P2_1/c$ e Z = 4 moléculas/cela unitária. As 2381 reflexões observadas forneceram um R_{obs} = 0,1502 refletindo a baixa qualidade dos dados como verificado no R_{int} = 0,1179. Analisando o empacotamento cristalino observa-se a presença de uma interação secundária (C – H...O) intramolecular.

Palavras-chaves: difração de raios X, doença de Chagas, naftoquinonas.

ABSTRACT

This study aimed to determine structural, of two compounds derived naphthoquinones of potentially active against Chagas disease by X-ray diffraction. In Chapter I, has an introduction to organic compounds as potential pharmaceutical and distribution of Chagas disease in the world and in Brazil, highlighting data from the State of Alagoas. In Chapter II presents a theoretical foundation of X-rays as well as the concept of crystal, followed by Chapter III, using materials and methods and in Chapter IV, are the results and discussions of them. The compounds studied in this work were 4,5-dihydro-6 ,6-dimethyl-6H-2-(3'-methylphenyl)-furan [B-4, 3] naphth [1,2-D] imidazole (NPPN3171) and 4,5-dihydro-6 ,6-dimethyl-6H-2 (phenyl)-piran [B-4, 3]-naphth [1,2-D]-imidazole (NPPN3037). The single crystal samples were kindly provided by the Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais (NPPN/UFRJ), by the Professor Antonio Ventura Pinto. The NPPN3171 compound crystallizes in monoclinic crystal system, space group $P2_1/c$ with the following parameters a = 9.2587(2)Å, b = 9.8049(4)Å, c = 19.3851(7)Å; β =101.365º(2) and Z = 4 molecules/cell. They were collected 3506 unique reflections with use of KappaCCD automatic diffractometer, using the monochromatized Kα radiation of molybdenum (λ = 0.71073Å) by a graphite crystal. They were considered 2382 reflections observed providing an index of discrepancy final (R_{obs}) of 0.0555. In the crystal packing observed the presence of classical intermolecular hydrogen bonds. To compound NPP3073 the linear parameters were obtained: a = 9.0547(2)Å, b = 10.5956(5)Å, c = 18.7071(10)Å; β = 102.467º(3); crystal system monoclinic with space group $P2_1/c$ and Z = 4 molecules /unit cell. The 2381 observed reflections gave a R_{obs} = 0.1502 reflecting the low quality of data as seen in R_{int} = 0.1179. Analyzing the crystal packing observed the presence of a secondary interaction (C - H... O) intramolecular.

Key - words: X-ray diffraction, Chagas disease, naphthoquinones.

OBJETIVOS

a) Objetivo Geral

Obter estruturas cristalinas e moleculares de dois derivados naftoquinônicos: 4,5-diidro-6,6-dimetil-6H-2-(3'-metilfenil)-furan [b-4,3] nafto [1,2-d] imidazol (NPPN3171) e 4,5 diidro-6,6-dimetil-6H-2 (fenil)-piran [b-4,3]-nafto [1,2-d]-imidazol (NPPN3073) com possíveis potenciais de atividade biológica através da aplicação da técnica de difração de raios X.

b) Objetivos Específicos

Realizar a coleta das intensidades dos feixes de raios X difratados.

Fazer o refinamento dos dados coletados.

Comprovar, sem ambigüidade, as estruturas moleculares obtidas, com as propostas que foram fornecidas pelo grupo do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Caracterizar o empacotamento cristalino identificando as possíveis interações de hidrogênio.

CAPÍTULO I

1.0. COMPOSTOS ORGÂNICOS COMO FÁRMACOS

1.1. A QUÍMICA DAS QUINONAS E SUA ATIVIDADE BIOLÓGICA

1.2. DOENÇA DE CHAGAS

1.3. O CICLO DE VIDA DO PARASITO

1.4. SINTOMAS E TRATAMENTO

1.5. DOENÇA DE CHAGAS NO ESTADO DE ALAGOAS

1.0. COMPOSTOS ORGÂNICOS COMO CANDIDATOS À FÁRMACOS

Desde os seres humanos mais primitivos que as plantas vêm sendo utilizadas como fonte de medicamentos para o tratamento de doenças. Historicamente, a descoberta de fármacos se deu de início, ao acaso, (por exemplo, a descoberta da penicilina). Num segundo momento, utilizou-se a busca aleatória de substâncias previamente sintéticas na investigação de compostos com possíveis atividades biológicas. Estas pesquisas tornam-se mais intensas no século XIX, com o desenvolvimento da Química, onde o interesse voltou-se para o isolamento de princípios ativos responsáveis pela atividade biológica observada em plantas ou animais **(SILVERMAN, 1992)**.

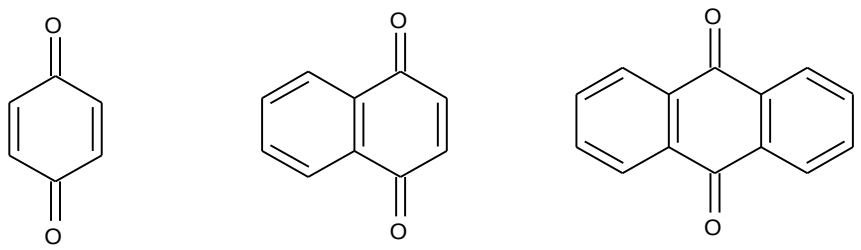
Diante deste interesse, grupos de pesquisas começam a sintetizar um grande número de compostos orgânicos, com o objetivo de produzir fármacos cada vez mais eficazes no combate a epidemias e doenças. Neste cenário, as vendas totais de medicamentos no Brasil em 2009, movimentaram R$ 30,2 bilhões no mercado farmacêutico brasileiro que ocupa a 9ª posição mundial em faturamento **(DANIEL, 2010)**. Mesmo ocupando posição de destaque no mercado farmacêutico mundial, os medicamentos brasileiros não estão à disposição de toda a população. Dos 160 milhões de brasileiros apenas 22 milhões têm condições financeiras de comprar medicamentos gastando mais de R$ 270,00 anualmente **(BARREIRO e FRAGA, 2008)**.

A estimativa atual é que de 10.000 compostos sintetizados e submetidos a testes preliminares de atividade (em animais e amostras de tecido), apenas 100 atingem a fase de desenvolvimento, sendo avaliados do ponto de vista toxicológico (em voluntários sadios). Nestes ensaios, apenas 10 compostos são selecionados como candidatos aos testes clínicos (em hospitais e clínicas) e destes, provavelmente apenas 1 atingirá o mercado **(FERREIRA, 1998; THOMAS, 2003)**. Estima-se que o custo médio para produção e lançamento de uma nova droga no mercado está entre US$ 800 milhões a US$ 2 bilhões **(ORLOFF, 2009)** com um tempo de pesquisa estimado entre 12 a 24 anos **(LOMBARDINO, 2004)**. Sendo assim, estudos de Síntese Orgânica, bem como de Química Teórica tornam-se iniciativas importantes para a busca de novos fármacos **(BARREIRO e FRAGA, 2008)**. Dentre as buscas de novos fármacos pode-se citar os derivados quinônicos que apresentam atividades biológicas muito importantes, como poderá ser visto no capítulo a seguir.

1.1. A QUÍMICA DAS QUINONAS E SUA ATIVIDADE BIOLÓGICA

As quinonas são cicloexadiendionas que representam uma ampla e variada família de metabólitos de distribuição natural, sendo nomeadas como derivados de sistemas aromáticos. O interesse nesta classe de substância intensificou-se nos últimos anos devido a sua importância nos processos bioquímicos vitais bem como em variados estudos farmacológicos. São também muito importantes nas etapas do ciclo de vida dos seres vivos, principalmente nas cadeias respiratórias e no processo da fotossíntese, sendo de vital importância em vegetais superiores, artrópodes, fungos, liquens, bactérias, algas e vírus **(THOMSON, 1991)**.

De acordo com suas estruturas moleculares, as quinonas são classificadas em diferentes grupos, usando como critério o tipo de sistema aromático do anel quinonóidico: *benzoquinonas* (derivadas do benzeno), *naftoquinonas* (derivadas do naftaleno) e *antraquinonas* (derivadas do antraceno), como se pode observar pela figura 1**(STREITWIESER, HEATHCOCK e KOSOWER, 1998)**:



(a) (b) (c)

Figura 1. Classificação das quinonas: (a) benzoquinona, (b) naftoquinona e (c) antraquinona.

As naftoquinonas, objetos de estudo deste trabalho, são compostos derivados do naftaleno pela condensação de dois anéis benzênicos e suas ligações duplas conjugadas lhe conferem coloração variada, estando tais compostos presentes em diversas partes de vegetais superiores como: raízes, sementes, folhas, etc.

As quinonas são ativas em um grande número de sistemas biológicos na sua forma nativa. Isto se dá porque elas são facilmente oxidadas e reduzidas **(ABREU *et al*, 2002)**; participam de processos biológicos como: fotossíntese (plastoquinonas), respiração mitocondrial (ubiquinona ou coenzima Q_{10}) e em processos enzimáticos onde são ativas na

inibição do crescimento de bactérias e fungos. Apresentam ainda atividade antineoplásica, microbicida, tripanossomicida, viruscida e antimalárica. A vitamina K (figura 2), por exemplo, é uma naftoquinona que possui ação controladora na coagulação sanguínea **(MILTON, 2003)**.

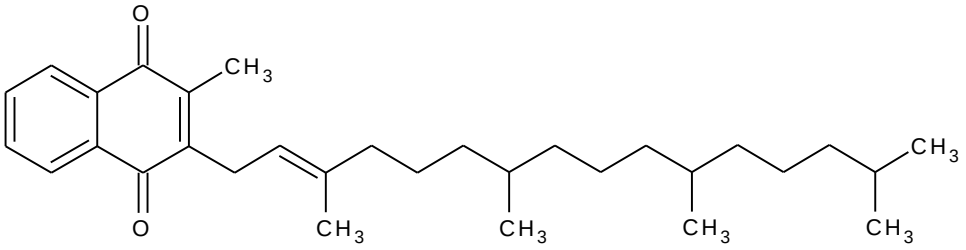


Figura 2. Estrutura química da vitamina K.

Outro composto naftoquinônico de grande interesse é o lapachol (figura 3), substância de cor amarela, obtido de plantas da família das *Bignoniaceas*, principalmente do gênero *Tabebuia* e, vem sendo estudado desde 1858, quando descoberto por Paternó e Hooker. Este composto é de fácil extração da serragem da madeira de várias espécies de ipê, plantas do Brasil e da fronteira com a Argentina. Apresenta atividades anticancerígena, antimicrobiana, antifúngica, antivirótica, cercaricida (prevenção da penetração de cercárias do *Schistosoma mansoni* na pele), ação moluscicida (atividade contra caramujos *Biomphalaria glabrata*), tripanossomicida dentre outras **(FERREIRA, 1996).**

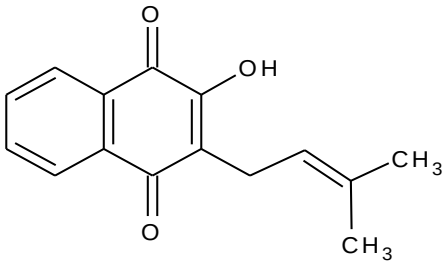
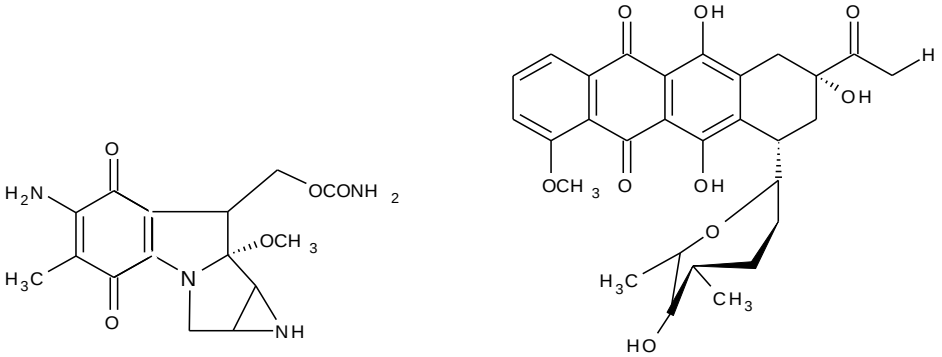


Figura 3. Estrutura química do lapachol.

Pode-se também destacar ainda duas outras quinonas de atividade comprovada: a mitocomicina C (figura 4a), que pertence a classe das mitocomicinas, apresentando uso clínico reconhecido, com atividade antibiótica e antitumoral e a daunorubicina (figura 4b), pertencente à classe das antraciclinas, com efeito terapêutico contra a leucemia humana **(SILVA, 2003)**.



(a) (b)

Figura 4. Quinonas com atividade farmacológica (a) mitocomicina e (b) daunorubicina.

As quinonas e seus derivados apresentam inúmeras atividades biológicas como foi visto anteriormente e dentre estas atividades pode-se destacar a antichagásica. Sendo assim, a seguir será feita algumas considerações sobre a doença de Chagas.

1.2. DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas, descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, é enfermidade endêmica de natureza parasitária que atinge entre 16 a 18 milhões de pessoas **(LINDOSO e YASUDA, 2003)** distribuídas em toda América Latina (figura 5). Este mal tem como conseqüências o comprometimento de órgãos e sistemas fisiológicos como o cardiovascular, o gastrointestinal e, em alguns casos, neurológico dos pacientes que desenvolvem a doença **(URBINA e DOCAMPO, 2003).**

Figura 5. Áreas endêmicas da doença de Chagas (AMORIM, 2009).

São estimados cerca de 20 a 50 mil casos fatais por ano em decorrência do agravamento da doença. Este panorama pode apresentar maior gravidade devido à ausência de monitoramento eficaz, vigilância e obtenção de estimativas precisas em relação à ocorrência da endemia **(ROJAS *et al.*, 2005)**. Esta doença que antes atingia predominantemente populações pobres e habitantes de zonas rurais **(WHO, 2000)** já começa a ser diagnosticada em regiões como América do Norte e Europa devido às pessoas que migram da América Latina para estas regiões e através de transfusões sanguíneas transmitem o parasito **(NAGAJYOTHI, *et al*, 2008).**

A doença de Chagas tem como agente etiológico o parasito flagelado denominado de *Trypanosoma cruzi*, que tem como reservatório natural animais silvestres como gambás, morcegos, preguiças e outros. Este parasito é transmitido ao homem por insetos hematófagos da família Triatominae que compreende 140 espécies, classificadas em 18 gêneros que pertencem a 6 grupos. Destas espécies endêmicas, o barbeiro é a mais importante por ter hábitos domésticos e apresentar maior distribuição geográfica **(MARTÍNEZ *et al*, 2010)**.

Ao sugar o sangue dos animais que servem de reservatório natural ao parasito, insetos como *Triatoma infestans* (barbeiro) adquirem o parasito e se transformam em vetores da doença de Chagas. O parasito é transmitido durante do repasto sangüíneo e das fezes contaminadas do inseto triatomíneo (figura 6), que é o hospedeiro intermediário, o qual encontra seu habitat favorável nas frestas das paredes de barro ou de madeira das chamadas casas de pau-a-pique, que são encontradas principalmente na zona rural **(REY, 2001)**. As outras formas de contaminação conhecidas são a transmissão congênita na fase fetal, acidentes laboratoriais, transfusão sangüínea, transplante de órgãos infectados e ingestão de alimentos contaminados **(GÜRTLER *et al*, 2003).**

Figura 6. Barbeiro (LEWINSOHN, 2009).

Atualmente, no Brasil, a via de infecção transfusional encontra-se controlada devido à medidas de prevenção exercidas em bancos de sangue. A transmissão acidental em laboratório apresenta baixos índices, uma vez que pode ser evitada por meio de treinamento dos manipuladores do parasito e da adoção de medidas sanitárias preventivas. A infecção por ingestão oral de alimentos contaminados com parasitos, onde o protozoário atravessa as mucosas do trato gastrointestinal e vai para o sangue, é via de contaminação importante e resulta em preocupação para os órgãos de Saúde Pública, haja vista a ocorrência crescente de casos em todo Brasil **(MONCAYO, 1999)**.

Dentre estes casos, ressaltam-se relatos de consumo de caldo de cana-de-açúcar contaminado em Santa Catarina, em 2005, e de açaí no Pará, também no mesmo ano **(FUNASA, 2005)**. O parasito também pode introduzir-se no organismo através de qualquer mucosa, como da boca ou dos olhos (figura 7), principalmente **(LUGONES, 2010).**

Figura 7. Pessoa infectada com a doença de Chagas (LUGONES, 2010).

1.3. O CICLO DE VIDA DO PARASITO

O ciclo de vida do parasito é complexo (figura 8), envolvendo um inseto como vetor de transmissão e mamíferos como hospedeiros. Nos insetos, o protozoário se multiplica sob uma forma flagelada, conhecida como epimastigota, que é liberada nas fezes do inseto sob a forma flagelada, conhecida como tripomastigota metacíclica **(VERONESI, 1991)**.

O “barbeiro” em qualquer estágio do seu ciclo de vida, ao picar uma pessoa ou animal com tripanossomo, suga juntamente com o sangue formas de *T. cruzy*, tornando-se um barbeiro infectado; os tripanossomos se multiplicam no intestino do barbeiro, sendo eliminados pelas fezes, no momento em que este está sugando sangue. Geralmente a picada provoca coceira e o ato de coçar facilita a penetração do tripanossomo; a área da picada torna-se vermelha e endurecida, sendo chamada de *chagoma*, e este local é acompanhado de íngua; quando a lesão ocorre próxima aos olhos, chama-se *sinal de romanã* **(NEVES *et al*, 2000)**.

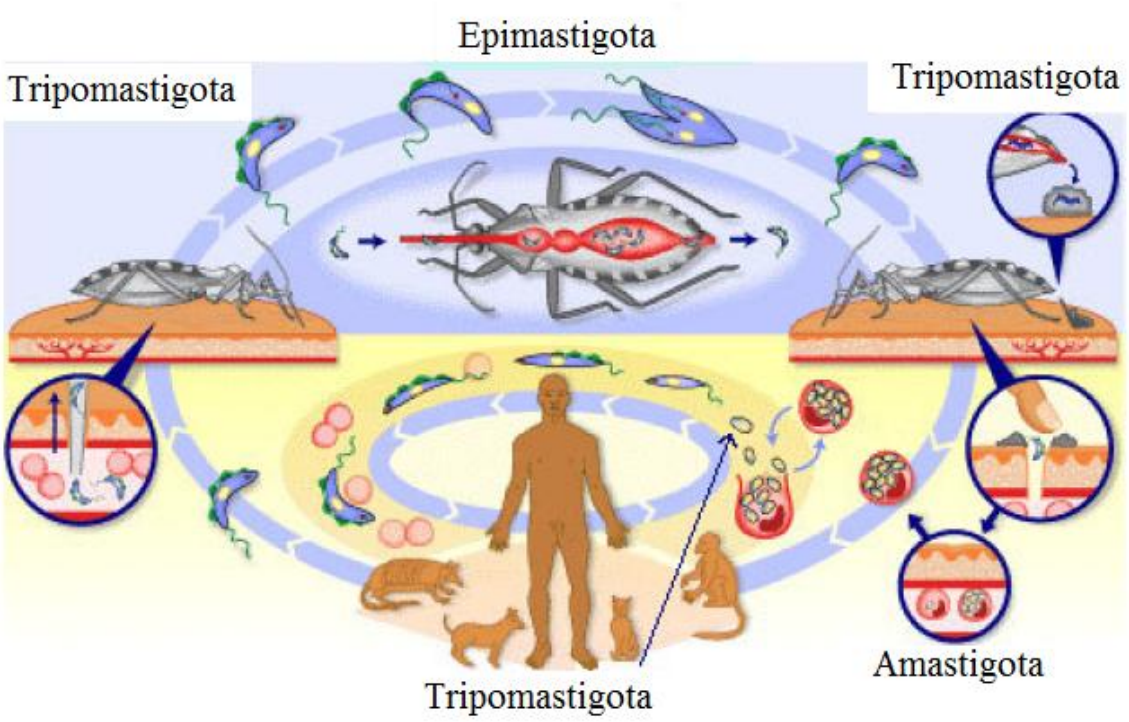


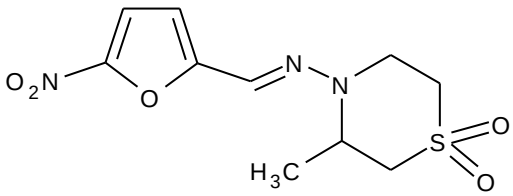
Figura 8. Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi* (MACIEL, 2009).

Durante a picada, o besouro elimina com as fezes contaminadas as formas tripomastigotas metacíclicas do parasito, o qual penetra na pele do hospedeiro e multiplica-se intracelularmente numa forma diferenciada aflagelada, conhecida como amastigota (que prevalece na fase crônica da doença). Quando a célula se rompe, o protozoário é subsequentemente liberado na corrente sanguínea do mamífero sob a forma tripomastigota **(MORAES, LEITE e GOULART, 2008)**.

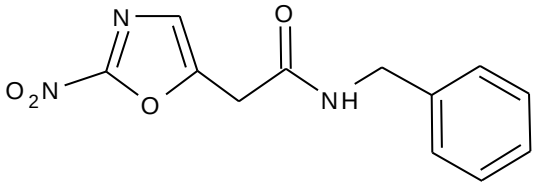
1.4. SINTOMAS E TRATAMENTO

Após o período de incubação (período sem sintomas) em menos de uma semana, a pessoa infectada pode sentir os seguintes sintomas: febre, ínguas por todo o corpo, inchaço do fígado e do baço e vermelhidão no corpo que dura menos que uma semana. Na fase aguda, pode ocorrer inflamação do coração e do cérebro. Algumas pessoas permanecem muitos anos ou a vida inteira sem manifestar os sintomas. Em crianças, o quadro pode se agravar e levar à morte **(NEVES *et al*, 2000)**.

Desde o início da descoberta da doença de Chagas os fatores de incidência e gravidade têm promovido a busca incessante de agentes com atividade antichagásica eficaz e com o mínimo de efeitos colaterais, que possam promover a cura da enfermidade. O objetivo da terapêutica antichagásica consiste em suprimir a infecção ou mesmo impedir o desenvolvimento da doença e promover a eliminação dos parasitos da corrente sanguínea e dos tecidos **(MANSOUR, 2002; DARDONVILLE, 2005)**. Entretanto, os fármacos disponíveis até então, no Brasil, o benzonidazol (figura 9) produzido desde 2007 pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE e na Argentina, o nifurtimox, produzido pela Bayer, não satisfazem totalmente estes objetivos, por apresentarem efeitos colaterais indesejáveis, como mudanças nos batimentos cardíacos **(LAFEPE, 2007)**. O nifurtimox, deixou de ser comercializado no Brasil, Argentina, Chile e Uruguai há alguns anos devido a sua baixa atividade e alta toxicidade **(FAIRLAMB, 1999)**.



nifurtimox



benzonidazol

Figura 9. Estrutura química dos fármacos atualmente empregados no tratamento da doença de Chagas.

1.5. DOENÇA DE CHAGAS NO ESTADO DE ALAGOAS

Segundo Dados da Secretaria Estadual de Saúde, que usa como fonte de dados os três sistemas de informação nacional de base epidemiológica (Sistema Nacional de Informação de Agravos e Notificações – SINAN, Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos – SINASC e Sistema de Informação Sobre Mortalidade – SIM), no ano de 2008 notificaram-se 32 casos da Doença de Chagas no Estado e no ano de 2009, o número subiu para 76. Os 76 casos de chagas notificados residem em: Maceió (31), Delmiro Gouveia (17), Tanque D'arca (7), Santana do Ipanema (6), Coité do Nóia (4), Ouro Branco (3), Porto das Trincheiras (2) e o restante dos municípios com 1 caso cada **(SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE ALAGOAS, 2009).**

Tendo em vista que a incidência da Doença de Chagas ocorre principalmente na zona rural, um dos meios de controle mais específicos é a adoção das seguintes medidas (principalmente pela população afetada):

a) melhoria das habitações, através de reboco e tamponamento de rachaduras e frestas das casas;
b) usar telagem em portas e janelas;
c) impedir a permanência de animais, como cão, gato, macaco e outros no interior da casa;
d) evitar montes e lenhas, telhas, ou outros entulhos no interior e/ou arredores da casa;
e) construir galinheiro, chiqueiro, depósitos afastados das casas e mantê-los limpos;
f) retirar ninhos de pássaros dos beirais das casas;
g) manter limpeza periódica nas casas e em seus arredores;
h) difundir junto à comunidade, os conhecimentos básicos sobre a doença, o vetor (triatoma) e sobre as medidas preventivas.

No capítulo a seguir serão feitas considerações sobre origem e propriedades dos raios X, cristal e ainda como ocorre à interação dos raios X com o cristal, já que o presente trabalho tem por objetivo a determinação de estruturas utilizando a difração de raios X.

CAPÍTULO II

2.0. ORIGEM E PROPRIEDADES DOS RAIOS X

2.1. PRODUÇÃO DOS RAIOS X

2.2. DETECÇÃO DOS RAIOS X

2.2.1. Filmes fotográficos

2.2.2. Telas fluorescentes

2.2.3. Contadores proporcionais

2.2.4. Detectores de área

2.3. CRISTAL, PERIODICIDADE E SIMETRIA

2.3.1. Cristal

2.3.2. Periodicidade e simetria

2.4. CELA UNITÁRIA E RETÍCULO CRISTALINO

2.5. ÍNDICES DE MILLER

2.6. INTERAÇÃO DOS RAIOS X COM O MONOCRISTAL

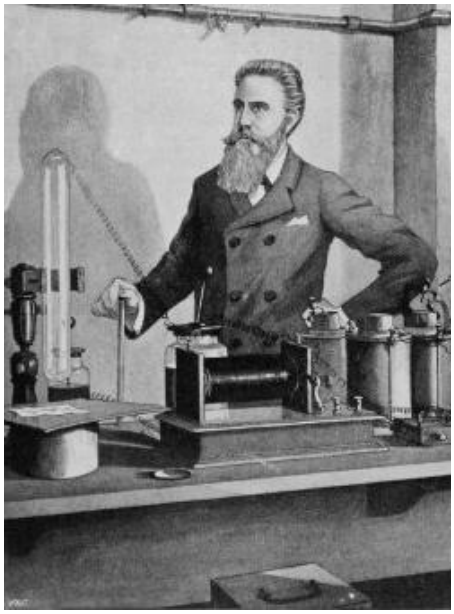
2.7. FATOR DE ESPALHAMENTO ATÔMICO (f)

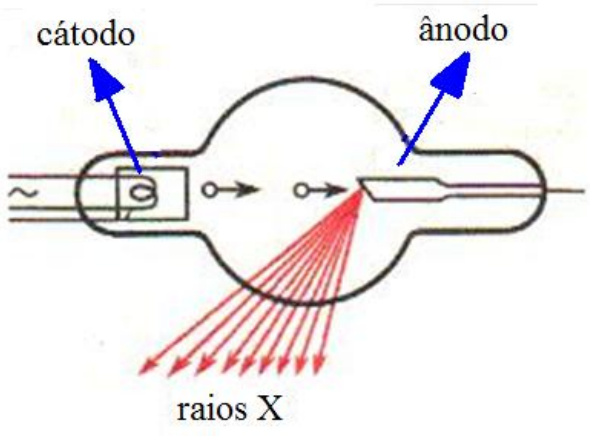
2.8. FATOR DE ESTRUTURA (F)

2.9. DENSIDADE ELETRÔNICA E AS SÉRIES DE FOURIER

2.0. ORIGEM E PROPRIEDADES DOS RAIOS X

Em 1895, o físico alemão *Wilhelm Conrad Röentgen*, desenvolvia experimentos sobre condutividade gasosa em seu laboratório (figura 10a), utilizando um tubo de raios catódicos (figura 10b), o qual estava totalmente envolvido por um papelão preto. Na mesa encontrava-se um pedaço de papel pintado com platino cianeto de bário; Röentgen observou que este emitia luz quando atingido pelos raios que saíam do tubo, mesmo estando completamente coberto **(BLEICHER e SASAKI, 2000)**. Posteriormente, Röentgen notou que algumas chapas fotográficas guardadas em caixas fechadas tinham sido veladas. Ele concluiu que alguma radiação desconhecida poderia ter atravessado o vidro do tubo, o papel do invólucro e o papelão da caixa, causando assim, o estranho fenômeno observado. Devido às radiações apresentarem natureza desconhecida Röentgen, as denominou de raios X.





(a) **(b)**

Figura 10. (a) Röentgen em seu laboratório e (b) tubo de raios catódicos. (CAMINHA; OROFINO, 2010).

Atualmente, sabe-se que os raios X são radiações eletromagnéticas da mesma natureza que a luz visível, diferindo apenas no seu comprimento de onda que é bem menor (figura 11), variando entre 0,1 e 100 Å [1Å = 10^{-10}m], sendo assim, apresentam altas energias e são bastante penetrantes **(JENKINS e SNYDER, 1996).**

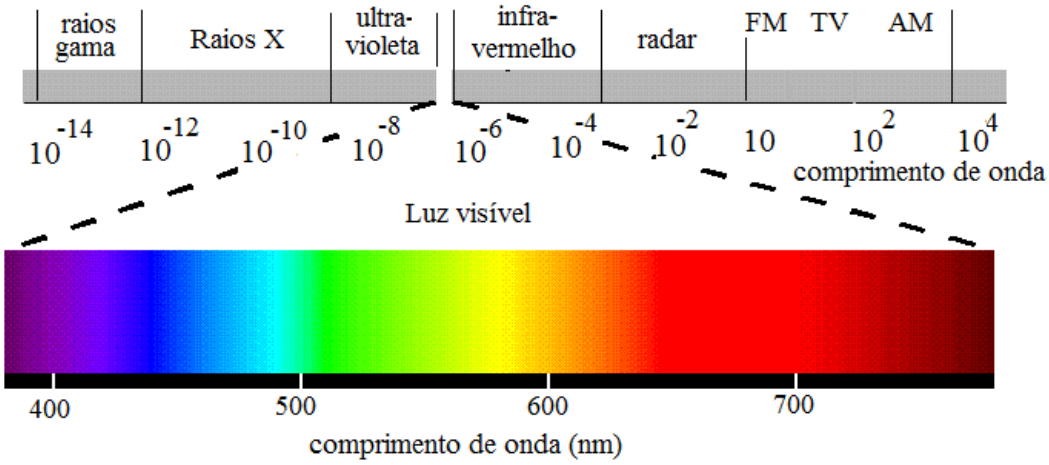


Figura 11. Espectro eletromagnético (VISSER e ROLINSKI, 2010).

2.1. PRODUÇÃO DE RAIOS X

Sabe-se que os raios X são ondas eletromagnéticas. Agora, será visto como elas são produzidas. Um tubo de raios X é constituído por um filamento, um cátodo e um ânodo. Os primeiros tubos de raios X continham um gás a uma pressão de aproximadamente $1x10^{-4}$ mmHg onde ocorria sua ionização. Nos tubos atuais (figura 12) o vácuo é permanente.

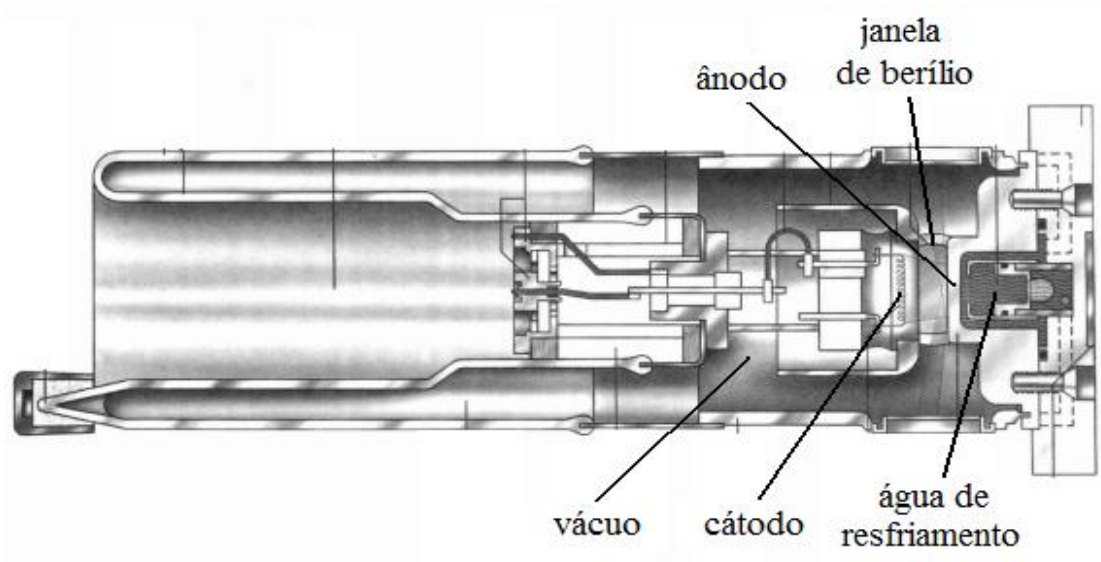


Figura 12. Esquema de um tubo de raios X (JENKINS e SNYDER, 1996).

Quando se aplica uma alta voltagem no cátodo, contido num tubo de raios X, seus elétrons são direcionados ao ânodo e deste choque dos elétrons com o metal alvo são gerados os raios X. Do impacto dos elétrons com o metal alvo tem-se uma grande produção de energia e apenas 1% desta resultará em raios X, o restante será transformado em calor. Desta forma, o ânodo deve ser constituído de um metal de alta capacidade calorífica, cujo objetivo é transferir o calor produzido para um suporte o qual é constantemente resfriado, evitando assim, que o ânodo se funda. Então, pode-se concluir que todo tubo produtor de raios X semelhante deve conter: (*a*) *uma fonte de elétrons*, (*b*) *uma voltagem elevada de aceleração (30 a 50 KV para trabalhos de difração)*, (*c*) *um metal alvo* e (*d*) *um sistema de refrigeração (para evitar que o ânodo se funda).*

Nota-se do choque dos elétrons do cátodo com o metal alvo (molibdênio neste caso), dois tipos de espectros: *o contínuo* e *o característico* (figura 13). O espectro contínuo é resultado da rápida desaceleração dos elétrons com o metal alvo, que pode se dar em sucessivos choques ou de uma única vez; esta radiação apresenta todos os comprimentos de onda, sendo assim é chamada de luz branca ou *bremsstrahlung*, frenamento (alemão: bremsen = frear e strahlung = radiação). A radiação característica depende do metal alvo utilizado e esta se encontra superponível ao espectro contínuo **(CULLITY e STOCK, 2001).**

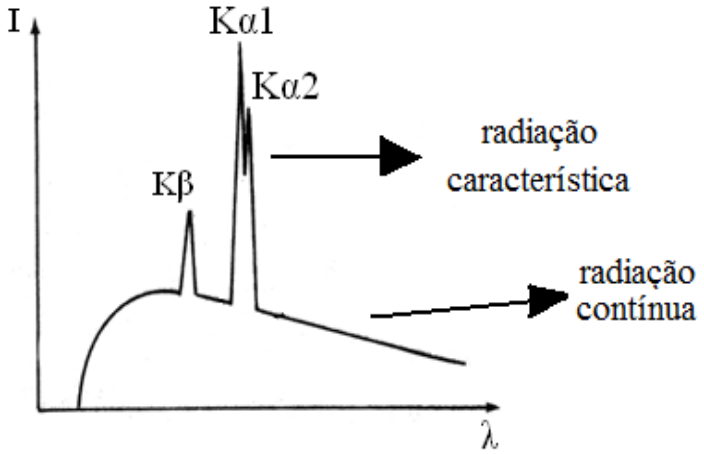


Figura 13. Espectro contínuo e espectro característico (RIPOLL, 2010).

No espectro característico nota-se linhas características que formam diversos conjuntos denominados K, L, M..., ordenadas em ordem crescente de comprimento de onda. Estas são resultado de elétrons que ao absorverem energia dos raios X incidentes com o ânodo

saltam de um nível eletrônico para outro, deixando uma vacância em seu lugar. Quando elétrons de outras camadas vêm preencher estas vacâncias liberam energia na forma de radiação X, originando a radiação característica, a qual é designada por duas letras: a primeira indica onde houve a vacância e a segunda indica de onde o elétron veio para preencher tal vazio, isto pode ser visualizado na figura 14.

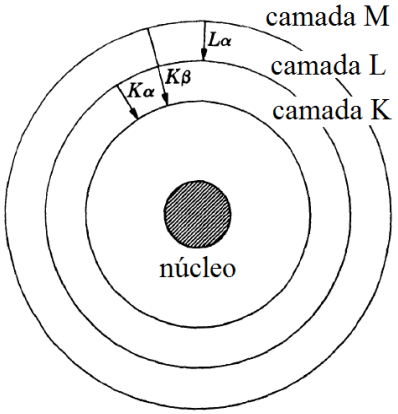


Figura 14. Transições eletrônicas (CULLITY e STOCK, 2001).

Como foi visto, no espectro característico, quando elétrons das camadas externas vêm preencher as camadas internas, liberam energia na forma de luz, que caracteriza os raios X. A energia do fóton emitido ($E_{fóton}$) equivale à diferença de energia entre as duas camadas (para a radiação Kα, tem-se: $E_{fóton} = \Phi_{k\alpha} - \Phi_L$). Através do valor de $E_{fóton}$, pode-se calcular o valor do comprimento de onda, λ, da radiação: $\lambda = hc/ E_{fóton}$, onde *h* e *c* são a constante de Planck e a velocidade da luz, respectivamente **(COPELLI *et al*, 2005).** A tabela 1 mostra o comprimento de onda de radiações características mais utilizadas em trabalhos de difração.

Tabela 1. Radiações características mais utilizadas em trabalhos de difração.

Elemento	Kα (Å)	Kβ (Å)
Cu	1.54056	1.39221
Mo	***0.70930****	*0.63228*
Cr	2.28970	2.08487
Co	1.78896	1.62079
W	0.20901	0.18437
Ni	1.65791	1.50013

*** comprimento de onda da radiação usada neste trabalho.**

2.2. DETECÇÃO DOS RAIOS X

Para a detecção dos raios X, os meios mais utilizados são: *filmes fotográficos, telas fluorescentes, contadores proporcionais e detectores de área.*

2.2.1. *Filmes fotográficos*: os filmes utilizados em raios X diferem dos filmes comuns (figura 15) apenas por serem mais espessos, visto que, camadas de emulsão são colocadas em ambos os lados do filme. O tamanho dos grãos que constituem a emulsão também são maiores e tais filmes são afetados tanto por raios X quanto pela luz visível **(CULLITY e STOCK, 2001)**.

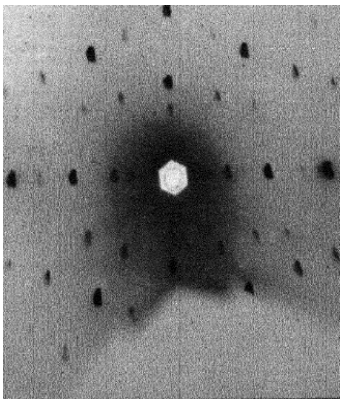


Figura 15. Filme fotográfico para trabalhos com raios X (CULLITY e STOCK, 2001).

2.2.2. *Telas fluorescentes*: são dispositivos constituídos de camadas finas de sulfeto de zinco com traços de níquel montadas num suporte de papelão, que ao serem afetados por raios X, fluorescem na região do visível (figura 16). São usados em trabalhos de difração para localizar a posição dos feixes de raios X quando os aparelhos estão sendo ajustados ou para verificar se tais feixes estão bem direcionados sobre o cristal em estudo **(CULLITY e STOCK, 2001)**.

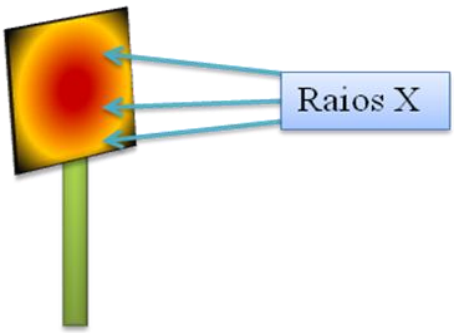


Figura 16. Tela fluorescente.

2.2.3. *Contadores proporcionais*: relacionam a intensidade dos feixes de raios X com a extensão da ionização que eles produzem no gás. Quando raios X penetram num dispositivo contendo um ânodo, um cátodo e um gás, ocorre ionização e os íons positivos se direcionam para o cátodo, enquanto os elétrons buscam o ânodo (figura 17). Assim, uma corrente é gerada em tal dispositivo proporcionalmente à intensidade da radiação incidente.

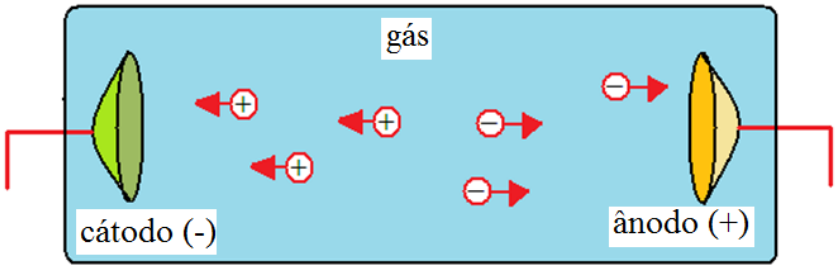


Figura 17. Esquema de um contador proporcional.

2.2.4. *Detectores de área*: são utilizados para a detecção dos raios X, medindo tanto as intensidades dos feixes difratados como suas posições. Estes aparelhos (figura 18) detectam vários feixes difratados simultaneamente, diminuindo assim o tempo de coleta. Apresentam uma janela de berílio, que os mantém no vácuo e livre de umidade. As radiações provenientes da difração atravessam a janela de berílio e, em contato com uma placa de fósforo fluorescem na região visível do espectro eletromagnético. Estas informações da luz visível são levadas até o CCD, por fibras ópticas contidas no cone e encaminhadas a um computador para primeiras análises dos dados **(ADAM, 2010)**.

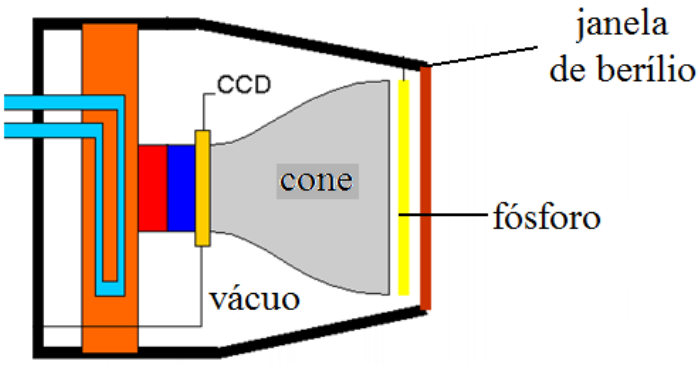


Figura 18. Detector de área (ADAM, 2010).

Nos capítulos seguintes será visto como os raios X interagem com o cristal. Para tanto, no tópico a seguir encontram-se definições sobre cristal, periodicidade e simetria.

2.3. CRISTAL, PERIODICIDADE E SIMETRIA

2.3.1. *Cristal*

A história da cristalografia pode ser dividida em duas partes: a primeira, antes de 1912 e a segunda, depois de 1912. Antes de 1912 os cristais eram estudados por goniômetros ópticos e microscópios quase que exclusivamente, obtendo-se uma grande quantidade de dados, deduções de leis cristalográficas, etc. Após 1912, estudos mais detalhados sobre os cristais foram realizados, como será visto nos parágrafos seguintes **(PADILHA, 2000)**.

A palavra cristal é de origem grega (*krystallos*), que significa gelo transparente e quando se difundiu (na Idade Média) estava associada com a idéia de transparência. No entanto, com o desenvolvimento no estudo dos minerais o interesse nos cristais deslocou-se para outra característica notável destas substâncias, que era a sua forma externa bem definida. Os filósofos naturalistas da época começam a pensar que este arranjo externo bem definido poderia, talvez, ser resultado de um arranjo interno ordenado e definido **(PECHARSKY e ZAVALIJ, 2005)**.

Até 1912, ainda persistia nos cientistas a dúvida em relação à regularidade interna dos cristais e também sobre o caráter de onda dos raios X, descobertos por Röentgen. Coube a Max von Laue, solucionar tal dúvida; ele sabia, do trabalho de Doutorado de Paul Peter Ewald, que o espaçamento interplanar nos cristais era da ordem de 10^{-8}cm. Assim, Laue supôs que se os cristais fossem realmente ordenados internamente e os raios X apresentassem um caráter ondulatório, então seria possível realizar um experimento de difração, utilizando os raios X como radiação incidente e os cristais como grade de difração. Esta idéia foi proposta e aceita pelos físicos Walter Friedrich e Paul Knipping, que realizaram tal experimento, a pedido de Laue, utilizando cristais de sulfato de cobre **(AMIGO, 1981)**.

Analisando o resultado obtido do experimento em uma chapa fotográfica utilizada para registrar os raios X difratados (figura 19), Friedrich e Knipping, confirmaram as duas questões: *a existência de um ordenamento interno nos cristais e o caráter ondulatório dos raios X*. Este experimento é considerado o marco inicial da cristalografia estrutural, fazendo uso da difração de raios X em amostras cristalinas. A definição de cristal está baseada neste experimento, assim sendo, o cristal é um sólido que possui arranjo interno ordenado e periódico tridimensionalmente de seus constituintes independente de sua aparência externa.

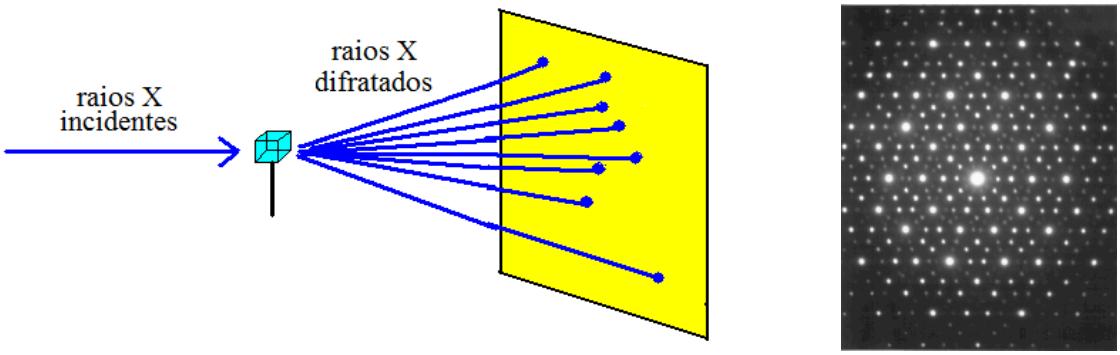
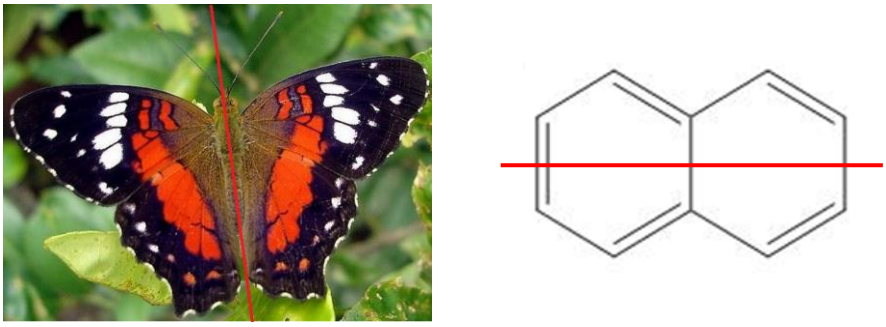


Figura 19. Esquema do lauegrama obtido por Friedrich e Knipping.

Como pode ser visualizado pelo lauegrama obtido com o experimento de Friedrich e Knipping, os cristais apresentam ordem interna, periodicidade e simetria de seus constituintes. Estes termos ficarão melhores esclarecidos no tópico seguinte.

2.3.2. *Periodicidade e Simetria*

O fato dos cristais apresentarem ordem interna e periodicidade de seus constituintes, dá origem a uma propriedade chamada na literatura específica de *simetria* (figura 20), a qual é uma propriedade que se repete em um objeto, neste caso, uma caraterística que se repete em uma molécula. A presença de simetria faz com que seja possível estudar os cristais tomando-se uma pequena porção do cristal, denominada de cela unitária, a qual será definida mais detalhadamente no item 2.4. que fala sobre cela unitária e retículo cristalino. Nas figuras a seguir pode-se observar que ambas são simétricas. A origem grega do termo simétrico está relacionada a idéia de proporcionalidade **(GRAEF e McHENRY, 2007)**.



(a) (b)

Figura 20. (a) Simetria na borboleta e (b) molécula simétrica (RIPOLL, 2010).

2.4. CELA UNITÁRIA E RETÍCULO CRISTALINO

Como visto anteriormente, o cristal apresenta um arranjo interno ordenado e periódico tridimensionalmente de seus constituintes, onde tal arranjo é denominado de **retículo cristalino**. A descrição de um arranjo cristalino fica melhor caracterizada quando se conhece a unidade repetitiva do cristal, a qual é denominada cristalograficamente de ***cela unitária*** (figura 21) que é uma pequena fração do cristal que pode ser usada para gerar ou construir o retículo cristalino como um todo, movendo-a de acordo com certas regras.

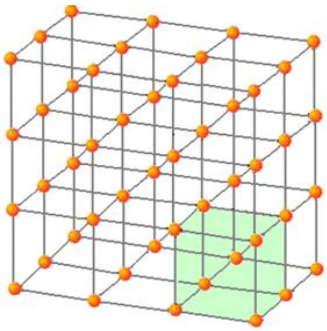


Figura 21. Figura destacando a cela unitária.

As celas unitárias diferem umas das outras em seus parâmetros lineares (a, b, c), angulares (α, β, γ) e no número de pontos, os quais podem ser átomos, moléculas ou íons (figura 22).

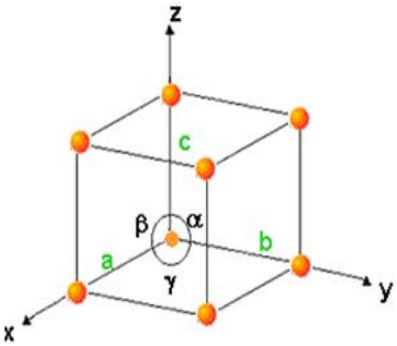


Figura 22. Cela unitária, destacando os parâmetros angulares e lineares.

Com relação ao número de pontos, uma cela unitária que possui apenas pontos nos vértices é denominada de *primitiva* ou *P*; se possuir pontos nos vértices e no centro será chamada *cela de corpo centrado* ou *I*; caso possua pontos nos vértices e nas faces opostas, ela será denominada *cela centrada na face A*, *B* ou *C*, dependendo de qual par de faces opostas

está centrada. Porém, se todas as faces estão centradas simultaneamente, ela é dita *cela de faces centradas* ou *F*. As descrições dadas estão resumidas na figura 23.

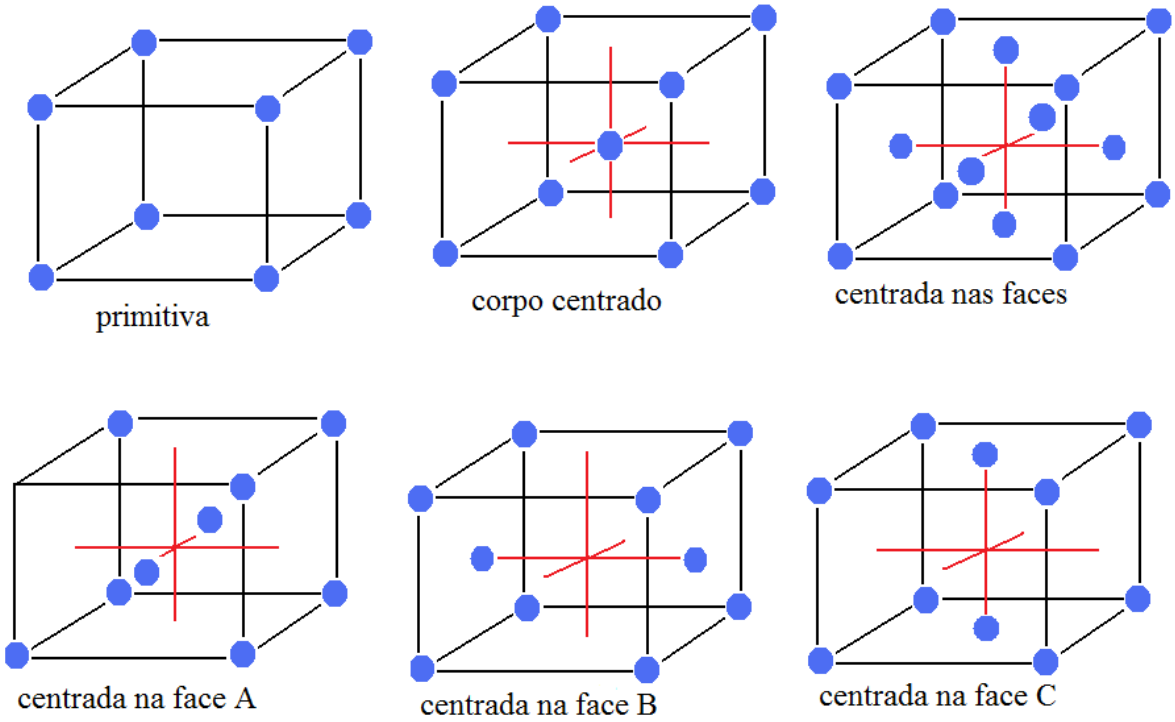


Figura 23. Tipos de celas obtidos variando-se o número de pontos.

De acordo com os parâmetros angulares e lineares têm-se sete sistemas cristalinos (*cúbico, tetragonal, ortorrômbico, monoclínico, triclínico, romboédrico e hexagonal*) os quais estão mostrados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Os sete sistemas cristalinos.

Sistemas cristalinos	Comprimento das arestas	Ângulos
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^o$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^o$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^o$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^o \neq \gamma$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^o$
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^o$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^o$ ($\gamma = 120^o$)

O cristalógrafo francês e também professor de Matemática e Física, Auguste Bravais, em 1848, demonstrou que pela combinação dos tipos de rede com os sete sistemas cristalinos são possíveis apenas 14 tipos de retículo cristalino, conhecidos como *os 14 retículos de Bravais*, como se pode observar na figura 24 (**PADILHA, 2000)**.

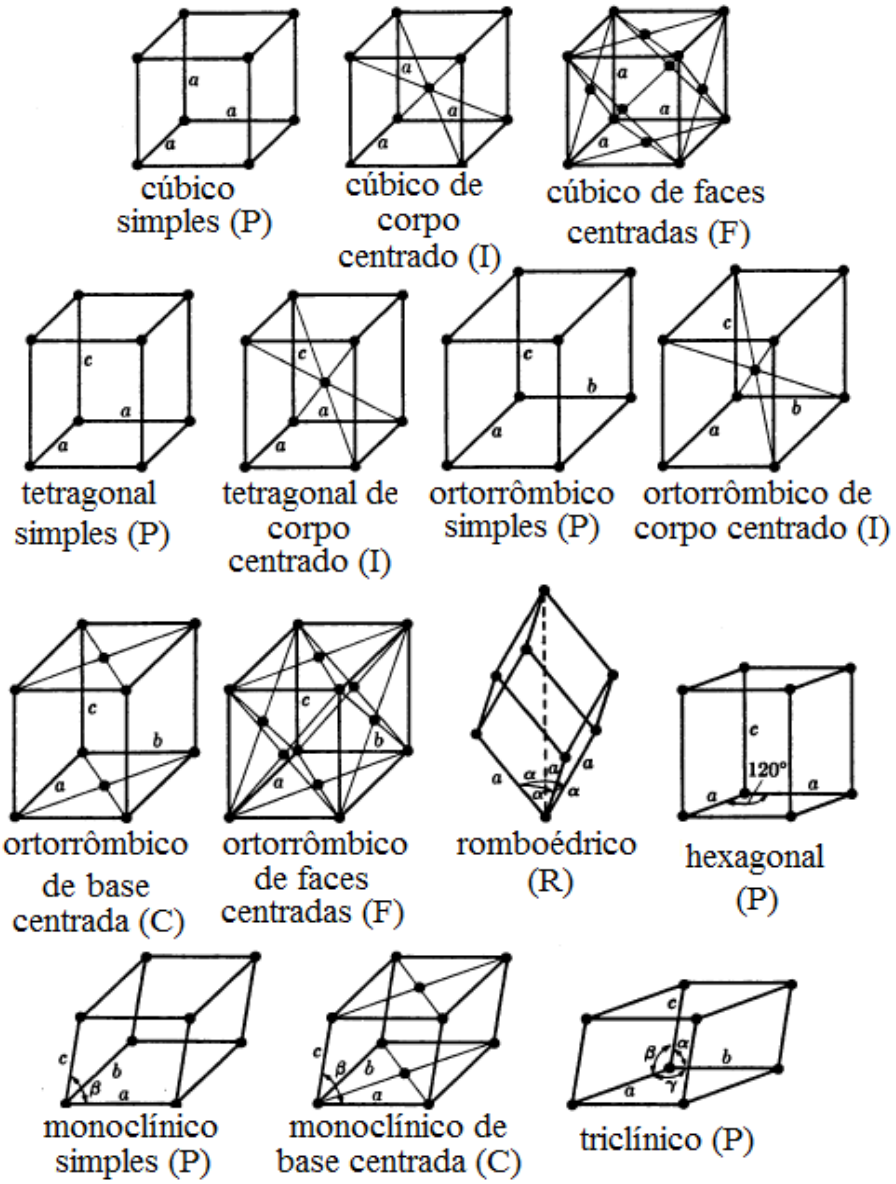


Figura 24. Os 14 retículos de Bravais (PADILHA, 2000).

A tabela 3 traz também um resumo geral dos 14 retículos de Bravais, destacando o tipo de cela cristalina, os ângulos e as distâncias axiais, os diferentes retículos de Bravais, bem como o símbolo de cada retículo **(CULLITY e STOCK, 2001)**.

Tabela 3. Os 14 retículos de Bravais.

Sistema cristalino	Distâncias axiais e ângulos	Retículo de Bravais	Símbolo do retículo
Cúbico	$a = b = c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90º$	Simples	P
		Corpo centrado	I
		Faces centradas	F
Tetragonal	$a = b \neq c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90º$	Simples	P
		Corpo centrado	I
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90º$	Simples	P
		Corpo centrado	I
		Face centrada	C
		Faces centradas	F
Romboédrico*	$a = b = c$, $\alpha = \beta = \gamma \neq 90º$	Simples	P
Hexagonal	$a = b \neq c$, $\alpha = \beta = 90º$ $\gamma = 120º$	Simples	P
Monoclínico	$a \neq b \neq c$, $\alpha = \gamma = 90º \neq \beta$	Simples	P
		Face centrada	C
Triclínico	$a \neq b \neq c$, $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90º$	Simples	P

*** também chamado trigonal.**

Com o a análise da cela unitária é possível obter diversas informações sobre o cristal, dentre estas se pode citar o estudo dos planos que atravessam o cristal. Estes planos são denominados de planos cristalográficos e são estudados através dos Índices de Miller.

2.5. ÍNDICES DE MILLER

A cela unitária é um conceito muito usado não só para caracterizar uma estrutura cristalina, mas também para especificar direções e planos cristalográficos. Para descrever direções interatômicas, é necessário imaginar um conjunto de planos paralelos interceptando a cela unitária a partir de várias direções. A cristalografia faz uso extensivo destes planos imaginários, os quais são identificados pelos índices de Miller **(JENKINS e SNYDER, 1996)**. O cristalógrafo inglês William Hallowes Miller elaborou este sistema racional de símbolos para a designação das faces ou planos em uma cela unitária **(PADILHA, 2000)**. São definidos como o inverso do intercepto fracionário que o plano faz com os eixos

cristalográficos. Utiliza-se os números entre parênteses (*hkl*) para designar os índices de Miller, os quais posicionam um determinado plano em relação aos três eixos cristalográficos que definem a cela unitária **(CULLITY e STOCK, 2001)**.

Através da figura 25, a seguir, é possível determinar os índices de Miller para a cela unitária dada, seguindo as etapas descritas:

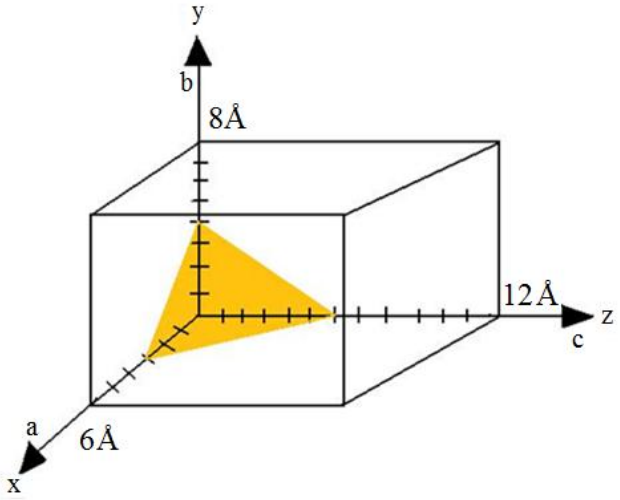


Figura 25. Cela unitária usada para a determinação dos índices de Miller.

a) determinar o intercepto do plano em cada eixo: 3Å 4Å 6Å

b) toma-se o inverso do intercepto: $\frac{1}{3Å}\ \frac{1}{4Å}\ \frac{1}{6Å}$

c) multiplicar pelo comprimento de cada eixo: $\frac{1}{3Å}x\ (6Å)\ \frac{1}{4Å}x(8Å)\frac{1}{6Å}x\ (12Å)$

d) índices de Miller: (2 2 2)

Deve ser ressaltado que caso os valores obtidos para os índices de Miller sejam fracionários, deve-se multiplicá-los por um fator a fim de encontrar os menores números inteiros possíveis e também, quando o plano é paralelo ao eixo, ele o interceptará no infinito.

2.6. INTERAÇÃO DOS RAIOS X COM O MONOCRISTAL

Quando os raios X incidem num cristal, os átomos espalharão esta radiação em todas as direções e, em algumas destas direções os feixes espalhados estarão em fase, combinando-

se construtivamente originado uma onda de amplitude maior que a onda inicial (figura 26a). Porém, em outras direções estas ondas podem se combinar de forma destrutiva (figura 26b).

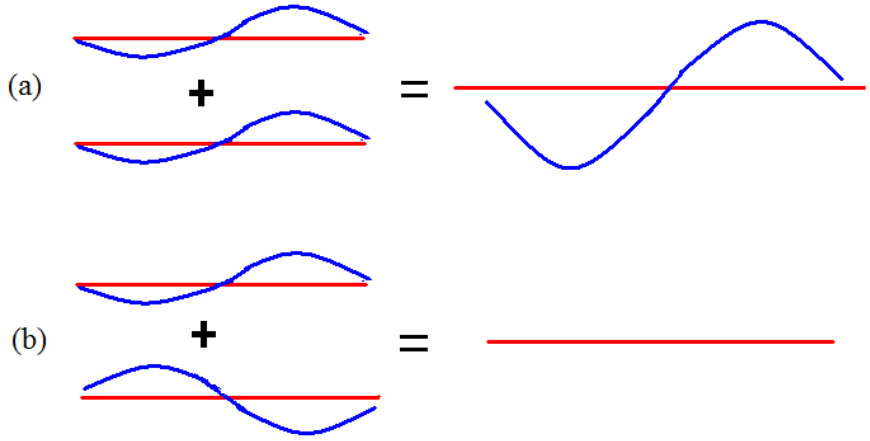


Figura 26. (a) combinação construtiva e (b) combinação destrutiva de ondas.

Quando os raios X se propagam através da amostra a ocorrência dos dois processos seguintes deve ser considerada no fenômeno da difração: (i) o *espalhamento coerente*, onde a onda espalhada tem mesma fase e mesma energia em relação à onda incidente, ou seja, colisão elástica; e (ii) *espalhamento incoerente*, onde a onda espalhada não mantém a fase nem a energia, sendo um espalhamento inelástico, também conhecido como efeito Compton **(PECHARSKY e ZAVALIJ, 2005)**. Neste tipo de espalhamento inelástico, o feixe de raios X perde parte de sua energia no processo de colisão **(NUSSENZVEIG, 2008).**

Como visto, quando os raios X interagem com o cristal, seus átomos espalham radiação em todas as direções e algumas ondas se combinam de forma construtiva, originando uma onda de amplitude maior que a onda incidente. Neste caso, pode-se dizer que os átomos estão funcionando como uma fonte geradora de ondas e tendo em vista que no cristal as distâncias interplanares são da mesma ordem de grandeza que o comprimento de onda dos raios X, conclui-se que ocorrerá o fenômeno da difração, quando estes feixes incidirem nos planos paralelos contidos no cristal **(HALLIDAY, RESNICK e WALKER, 2003)**. Esta explicação sobre o fenômeno da difração pode ser entendida observando a figura 27.

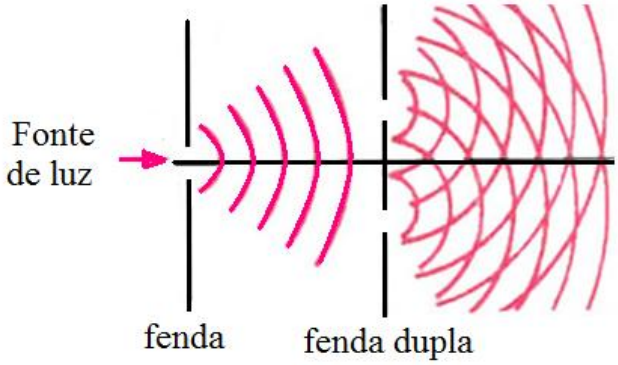


Figura 27. Fenômeno da difração de ondas através de uma fenda dupla (SILVA, 2010).

Quando uma radiação passa através de uma fenda só ocorrerá difração caso o diâmetro da fenda seja da mesma ordem de grandeza que o comprimento de onda da radiação incidente. Se o comprimento de onda da radiação incidente for menor que o diâmetro da fenda, a radiação passará facilmente, sem sofrer nenhuma difração, se pelo contrário, seu comprimento de onda for muito grande, esta radiação não atravessará a fenda. Nestes dois casos, não há difração **(ALBERTY, 1996)**. Porém, para que ocorra o fenômeno da difração algumas condições devem ser satisfeitas, como será mostrado a seguir **(COPPENS, 1997)**.

De acordo com W. L. Bragg (pai) e W. H. Bragg (filho) em 1913, a difração para um cristal pode ser explicada e visualizada pelo uso de uma noção simples de reflexão por espelho plano (figura 28) do feixe de raios X incidente para uma série de planos cristalográficos **(PECHARSKY e ZAVALIJ, 2005)**. Desta forma, os raios X que penetram no cristal são tratados como sendo refletidos por planos cristalinos dentro da substância, onde as distâncias entre estas camadas são da mesma ordem de grandeza que o comprimento da radiação X incidente.

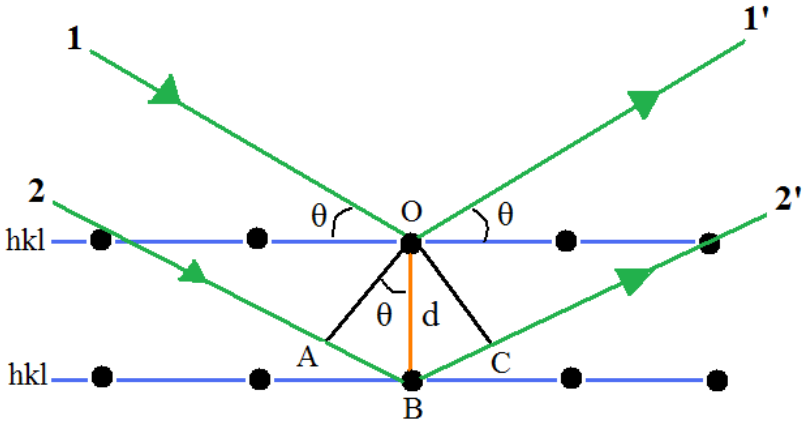


Figura 28. Difração de raios X por um cristal.

Analisando a figura 28 conclui-se que **1** e **2**, são os raios X incidentes no cristal; **1'** e **2'** são os raios X difratados; **d** é a distância entre os planos cristalinos; **θ** é o ângulo de incidência e difratado; **AB** e **BC** são a diferença de caminho que os raios X percorrem. A distância **AB** é obtida pela análise do triângulo AÔB, como mostra a Equação 1 **(JENKINS e SNYDER, 1996)**:

$$AB = d_{hkl}\ \text{sen}\theta \qquad \text{(Eq.1)}$$

Quando a difração ocorre AB + BC = nλ. Analisando os triângulos retângulos tem-se:

$$AB = BC = d_{hkl}\ \text{sen}\theta$$

Substituindo na Equação 1 teremos a Equação 2:

$$d_{hkl}\ \text{sen}\theta + d_{hkl}\ \text{sen}\theta = n\lambda$$

$$\mathbf{2d_{hkl}\ sen\theta = n\lambda} \qquad \text{(Eq.2)}$$

Para difração, o menor valor de ***n*** é 1. Quando n = 0, o feixe difratado tem a mesma direção do feixe incidente.

Sendo:
λ = comprimento de onda dos raios X incidentes ou difratados.
n = número inteiro (fisicamente representa um número de onda).

A equação 2 é chamada de **lei de Bragg**. Ela dá a relação da distância entre os planos do cristal e o ângulo no qual a radiação refletida tem intensidade máxima para um comprimento de onda λ, ou seja, todas as ondas dos raios X espalhados estão em fase. A equação de Bragg não fornece as intensidades dos feixes difratados; tais intensidades dependem da natureza e do arranjo dos átomos de cada cristal **(DAUTER, 1999)**.

A distância (d) ou espaço interplanar nos cristais, pode ser determinado a partir dos valores dos parâmetros de rede: **a, b, c, α, β** e **γ.** O cálculo dos espaços interplanares é feito por equações específicas que dependem do tipo de retículo cristalino. Para um sistema cúbico, tem-se a Equação 3 logo a seguir **(BLEICHER e SASAKI, 2000)**:

$$d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}} \qquad \text{(Eq. 3)}$$

Sendo:

h k l = representam os valores dos índices de Miller

a = parâmetro de rede

Não só a lei de Bragg exprime condições a serem satisfeitas para que ocorra o fenômeno da difração. As equações de Laue também são usadas para este propósito. Para isto, suponha-se uma linha constituída de átomos, portanto unidimensional e incidindo-se raios X sobre estes centros, tem-se como resultado, algo semelhante à figura 29 **(STOUT e JENSEN, 1989)**. Os raios X difratados são representados por um cone cujo eixo central é a linha dos centros espalhadores. Devido aos feixes espalhados estarem também em fase no mesmo ângulo θ, porém do outro lado do feixe incidente, haverá outro cone similar, só que invertido em relação ao primeiro.

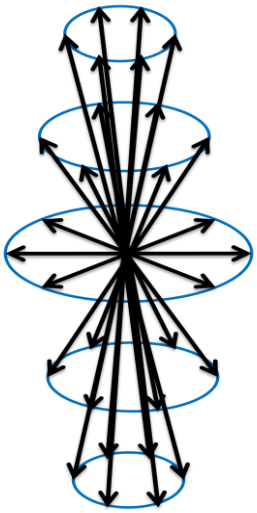


Figura 29. Cones de difração de Laue para uma linha de centros espalhadores.

A consideração anterior foi feita para uma linha de centros espalhadores, porém, o cristal, é uma espécie tridimensional, assim, haverá outros centros espalhadores em outras duas direções. Um feixe difratado será produzido apenas quando os três eixos do cone se interceptarem numa linha em comum, a qual representa a direção do feixe de raios X difratado (figura 30).

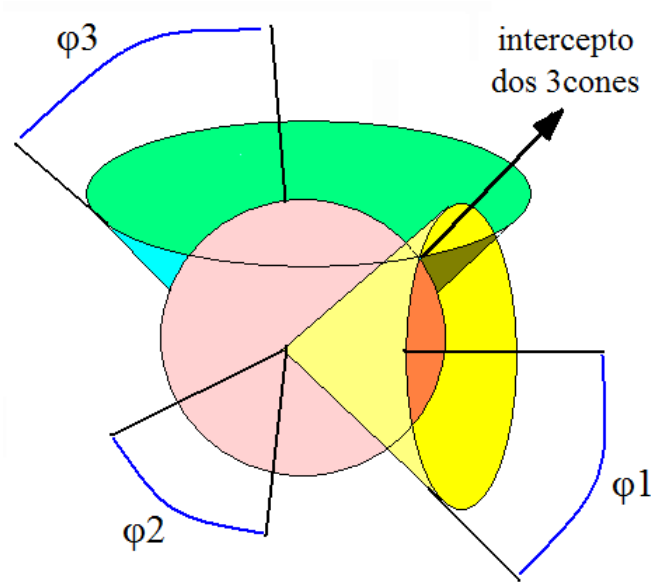


Figura 30. Cones de difração para três linhas de centros espalhadores interceptando numa linha em comum.

Cada direção para o feixe difratado possui uma equação correspondente as quais são conhecidas como as equações de Laue (Equações 4, 5 e 6):

$$h\lambda = 2d\,\text{sen}\varphi 1 \qquad \text{(Eq. 4)}$$

$$k\lambda = 2d\,\text{sen}\varphi 2 \qquad \text{(Eq. 5)}$$

$$l\lambda = 2d\,\text{sen}\varphi 3 \qquad \text{(Eq. 6)}$$

Quando estas três equações são satisfeitas simultaneamente, os três cones interceptarão segundo uma linha e uma difração de ordem (**h k l**) ocorrerá.

Em resumo, a difração é essencialmente um fenômeno de espalhamento no qual um grande número de átomos coopera. Desde que os átomos estão arranjados periodicamente em

uma rede tridimensional, os raios espalhados por eles possuem relações de fases definidas entre si. Estas relações de fase são tais que ocorre interferência destrutiva em algumas direções do espalhamento e, em outras direções, acontece interferência construtiva onde os feixes difratados são detectados**.** Este fenômeno de espalhamento de radiação X está relacionado com o poder de espalhamento de um átomo. Tal fenômeno será discutido logo a seguir.

2. 7. FATOR DE ESPALHAMENTO ATÔMICO (*f*)

Quando um feixe de raios X incide num átomo, os elétrons vibram e espalham parte da radiação, com mesma freqüência e comprimento de onda do feixe de raios X incidente. Tendo em vista que a massa nuclear é bem maior que a massa do elétron, pode-se dizer que o espalhamento por um átomo é próprio somente de seus elétrons. A figura 31 a seguir, ilustra um modelo atômico simples com um feixe de raios X incidindo sobre ele.

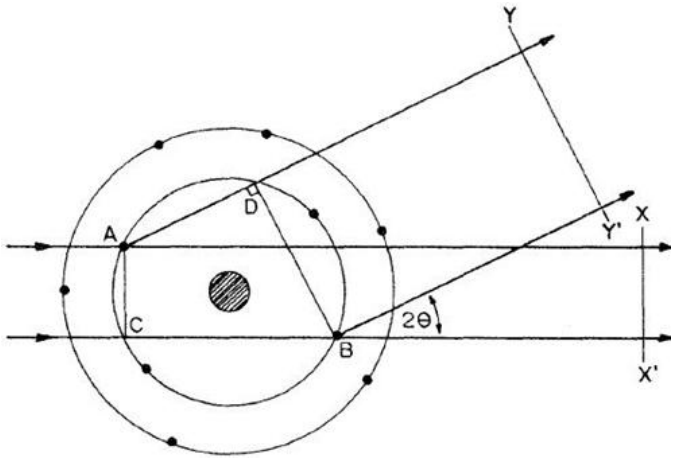


Figura 31. Espalhamento de raios X por um átomo (CULLITY e STOCK, 2001).

Analisando a figura 31, nota-se que para o caso em que a onda transmitida está na direção do feixe incidente, X-X’, a diferença de caminho é nula, isto é, não existe diferença de fase entre as ondas, visto que, elas percorrem a mesma distância, antes e depois do espalhamento.

Porém, para outras direções, como Y-Y’, haverá uma diferença de fase causada pela diferença de caminho percorrida pelas duas ondas, surgindo uma interferência entre as ondas

difratadas, de modo que, a amplitude resultante é menor que a amplitude produzida em relação ao feixe incidente. Vale ressaltar que, cada espécie química possui um número atômico específico, assim, quanto maior o número atômico, maior o poder de difração.

O poder de espalhamento de raios X por um dado átomo é chamado de fator de espalhamento atômico, sendo representado pela letra **f**. Assim, as considerações acima podem ser representadas pela Equação 7:

$$f \propto \frac{Z\, sen\theta}{\lambda} \qquad \text{(Eq. 7)}$$

Porém, estas considerações são feitas levando-se em conta o átomo como estacionário, contudo, sabe-se que o átomo vibra em torno de uma posição de equilíbrio, assim, a amplitude desta vibração depende da temperatura, da massa do átomo, bem como de sua interação com os demais átomos da estrutura. De um modo geral, a elevação da temperatura, causa um aumento na vibração atômica, ocasionando uma ampliação no volume da nuvem eletrônica. Assim, o fator de espalhamento atômico é afetado pelo termo $\exp[-B(sen^2\theta)/\lambda^2]$, sendo que B, relaciona-se com a amplitude quadrática média de vibração atômica, u^2, através da Equação 8:

$$B = 8\,\pi^2 u^2 \qquad \text{(Eq. 8)}$$

Então, o fator de espalhamento atômico para um átomo real, é dado pela Equação 9, sendo que f_0 representa o fator de espalhamento para o átomo isolado e estacionário.

$$f = f_0\, exp\left[-B\,\frac{sen^2\theta}{\lambda^2}\right] \qquad \text{(Eq. 9)}$$

O fator de espalhamento atômico está relacionado com apenas um átomo emitindo radiação X, no entanto, quando se tem inúmeros átomos, pode ser considerado o espalhamento de radiação em várias direções. No momento em que várias radiações X se somam na mesma direção, ter-se-á, o fator de estrutura, o qual será descrito com mais detalhes a seguir.

2. 8. FATOR DE ESTRUTURA (*F*)

Quando se estuda estruturas cristalinas, deve-se imaginar os átomos como as unidades espalhadoras de radiação X, ao invés dos elétrons. O poder de espalhamento de um átomo depende da distribuição de seus elétrons, assim, pode-se dizer que o poder de espalhamento de um conjunto de átomos é dependente do arranjo dos mesmos dentro da cela unitária **(GIACOVAZZO, 1992).**

Quando os raios X incidem no cristal seus átomos espalham a radiação em todas as direções. Sabe-se que os átomos ocupam posições diferentes na cela unitária, fazendo com que as ondas espalhadas apresentem diferença na fase. Cada átomo em uma dada direção tem uma resultante de ondas espalhadas cuja amplitude é proporcional ao fator de espalhamento atômico. Assim, a resultante de ***j*** ondas espalhadas na direção **(h k l)** pelos ***j*** átomos de uma dada cela unitária é chamada de ***Fator de Estrutura***, ou seja, o somatório de todas as ondas espalhadas por um conjunto de átomos numa dada direção resulta no Fator de Estrutura, o qual é um número complexo, pois expressa tanto a amplitude quanto a fase da onda **(BLEICHER e SASAKI, 2000)**. O Fator de Estrutura é representado pela letra ***F*** e é expresso pela Equação 10 a seguir:

$$F_{hkl} = \sum_{j}^{N} f_j \exp[2\pi i\ (huj + kvj + lwj)] \qquad \text{(Eq. 10)}$$

Sendo:

F_{hkl} = Fator de Estrutura

N = número de átomos na cela unitária

hkl = direção dos planos espalhadores

f_j = fator de espalhamento atômico dos ***j*** átomos

u, v, w = coordenadas fracionárias em função dos parâmetros lineares da cela unitária

2π = indica que dois raios diferem no percurso por um número inteiro de comprimento de onda.

O fator de estrutura será registrado no detector como as intensidades dos feixes difratados, aos quais estão associadas regiões de densidade eletrônicas relativamente altas.

2. 9. DENSIDADE ELETRÔNICA E AS SÉRIES DE FOURIER

A densidade eletrônica está relacionada com a intensidade dos feixes de raios X difratados e detectados. Esta densidade eletrônica fornece as diferentes posições das espécies que constituem a estrutura difratante caracterizando seu modelo de difração e, através da análise do mapa de densidade eletrônica é que se inicia a resolução da estrutura identificando-se os primeiros átomos.

A função que representa a densidade eletrônica de um cristal é contínua e periódica, tendo em vista que a periodicidade tridimensional é característica do estado cristalino. Devido a esta periodicidade, a referida função pode ser expressa através de uma série de Fourier, como mostra a Equação 11.

$$\rho\ (uvw) = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} |F_{hkl}\,| \exp\ (i\phi_{hkl}) \exp\ [-2\pi i\ \ (hu +\ kv +\ lw)] \qquad \text{(Eq. 11)}$$

Sendo:

ρ = densidade eletrônica

V = volume da cela unitária

u, v, w = coordenadas fracionárias

hkl = direção do feixe difratado

$i\varphi_{hkl}$ = fase da onda espalhada ou difratada

As séries de Fourier fornecem uma forma matemática de se usar os dados experimentais obtidos, como as intensidades dos feixes difratados, para a resolução das estruturas cristalinas **(SHELDRICK, 1997)**.

Analisando o mapa de densidade eletrônica é possível identificar as posições dos constituintes da estrutura em estudo. Caso apenas um fragmento da estrutura seja identificado os demais constituintes são localizados através do uso de uma síntese de Fourier diferença, ou seja, utilizando a equação 11 e os fatores de estrutura observado e calculado como coeficientes, obtêm-se duas equações cuja diferença fornece a Equação 12 **(SHELDRICK, 1997)**.

$$\Delta\rho = \frac{1}{V}\sum_{h}\sum_{k}\sum_{l}[|F_0| - |F_c|]\exp(i\varphi_c)\ \exp[-2\pi i\,(hx + ky + lz)] \qquad \text{(Eq.12)}$$

Sendo:

$\Delta\rho$ = diferença entre a densidade eletrônica real e a calculada com o fragmento conhecido da estrutura.

V = volume da cela unitária

$|F_0|$ = fator de estrutura observado

$|F_c|$ = fator de estrutura calculado

Para acompanhar o processo de refinamento estrutural e avaliar a concordância entre o modelo estrutural proposto com o que está sendo resolvido, através dos dados experimentais, é definido o índice de discordância, representado pela letra R e pode ser expresso pela Equação 13:

$$R = \frac{\sum(K\,|F_0| - |F_c|}{\sum K\,|F_0|} \qquad \text{(Eq. 13)}$$

Sendo K o fator de escala e sabendo que R deve assumir valores mínimos, geralmente em torno de 5 a 7 % para um resultado satisfatório.

Na prática, o índice de discordância (R), é uma maneira quantitativa de avaliar a discordância entre $|F_o|$ e $|F_c|$ e a somatória extende-se sobre todas as reflexões. Esta quantidade diminui sensivelmente conforme aumenta a concordância entre os parâmetros $|F_o|$ e $|F_c|$. Sendo um índice de fácil avaliação, é normalmente utilizado para acompanhar a evolução do processo de refinamento da estrutura cristalina.

No capítulo a seguir serão descritos os materiais e métodos utilizados para a resolução das estruturas estudadas neste trabalho.

CAPÍTULO III

3.0. MATERIAIS E MÉTODOS

***3.1.* COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS E DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS**

3.2. O PROBLEMA DA FASE

3.3. MÉTODOS DIRETOS E REFINAMENTO ESTRUTURAL

3.0. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia adotada para a resolução das estruturas seguiu os seguintes passos:

3.1. COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS E DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS

De posse de um monocristal adequado à técnica de difração de raios X, este foi selecionado com o auxílio de um microscópio de polarização, em seguida colado numa fibra de vidro e montado no aparelho de difração. A coleta dos dados foi feita utilizando-se um difratômetro automático Kappa CCD da Enraf-Nonius (figura 32), no qual a radiação é monocromatizada pelo uso de um cristal de grafite. Tal aparelho encontra-se no Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular (LaboCriMM) do Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Figura 32. Difratômetro automático Kappa CCD do Laboratório de Cristalografia e Modelagem Molecular do IQB-UFAL.

O equipamento utilizado para a coleta dos dados é composto basicamente de (a) uma fonte de raios X; (b) cabeça goniométrica, para a centragem e rotação do cristal com relação ao feixe de raios X, [de forma que os diversos planos cristalinos possam satisfazer as condições de difração e que um número maior de feixes difratados sejam detectados] e (c) de um detector de imagens para a medição das posições e intensidades dos feixes difratados. O monocristal adequado ao experimento de difração foi colocado na cabeça goniométrica que foi fixada no goniômetro do difratômetro entre o colimador do gerador de raios X e o detector

de imagens (figura 33) e, logo após o alinhamento do cristal, iniciou-se o processo de coleta dos dados das intensidades **(ENRAF NONIUS, 2001)**.

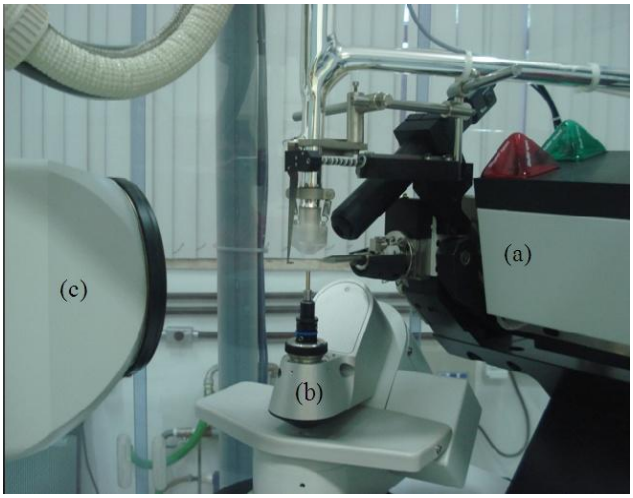


Figura 33. Visão detalhada do difratômetro. (a) Fonte de raios X; (b) cabeça goniométrica e (c) detector de imagens.

As intensidades dos raios X difratados são os valores experimentais observados e estão relacionadas com o módulo do Fator de Estrutura os quais contém as informações das posições dos átomos existentes na cela unitária. Sendo assim, é necessário transformar as intensidades medidas em módulos dos fatores de estrutura observados. Esta transformação é vista no tópico seguinte.

3.2. O PROBLEMA DA FASE

Quando se realiza um experimento de difração o que será detectado serão as intensidades dos feixes de raios X difratados. Porém, para resolver uma estrutura é necessário o Fator de Estrutura (F) o qual fornece as prováveis posições de seus átomos e a fase das ondas difratadas. As intensidades dos feixes difratados estão relacionadas com o Fator de Estrutura, como mostra a Equação 14:

$$I \propto |F|^2 = F \, x \, F^* = Ae^{i\varphi} \, x \, Ae^{-i\varphi} = A^2 \qquad \text{(Eq. 14)}$$

Sendo que F representa um número complexo e F^* é o complexo conjugado de F.

Analisando a Eq. 14, nota-se que a fase é perdida quando transforma-se as intensidades dos feixes difratados em módulos de Fatores de Estrutura. Portanto, torna-se impossível determinar a estrutura diretamente a partir das medidas **do arranjo** de difração registrado. Este processo é conhecido na literatura específica como o **Problema da Fase.** Existem métodos matemáticos que podem ser aplicados com sucesso para resolução deste problema. Dentre os métodos existentes destacam-se os Métodos Diretos que foram utilizados para a resolução das estruturas estudadas neste trabalho. Devido à grande complexidade matemática envolvida em tal método, será descrito um breve comentário a respeito no tópico a seguir.

3.3. MÉTODOS DIRETOS E REFINAMENTO ESTRUTURAL

Os Métodos Diretos são cálculos matemáticos de recuperação de fases que envolvem apenas a comparação das grandezas dos fatores de estrutura observados e por se tratar de uma matemática muito avançada não nos aprofundaremos em tais cálculos. O importante a saber é que os valores experimentais são submetidos a uma seqüência de operações matemáticas das quais de sua interpretação extraem-se informações a respeito das fases. Baseiam-se em princípios matemáticos e estatísticos sem considerar a informação do conteúdo cristalino e sua distribuição, por isto a razão do termo “direto”.

Na aplicação dos Métodos Diretos, o volume da nuvem eletrônica é desprezado, ou seja, os átomos são reduzidos a pontos e, desta forma, indistinguíveis entre si, portanto, todos os átomos são iguais. Sendo assim, os compostos orgânicos permitem uma maior eficiência ao método por serem constituídos, na sua maioria, por átomos que possuem número de elétrons próximos entre si, como carbono, nitrogênio e oxigênio.

O refinamento da estrutura foi realizado utilizando-se o programa WinGX **(FARRUGIA, 2009),** onde inicialmente utilizou-se o Método de Mínimos Quadrados, que teve por objetivo minimizar alguma função da diferença entre as intensidades observadas e as calculadas com os parâmetros estruturais determinados a partir do modelo da estrutura. O processo de refinamento é sempre acompanhado de verificação da geometria e confiabilidade química do modelo, através de distâncias e ângulos interatômicos. Nesta etapa inicial, consideram-se os parâmetros térmicos isotrópicos, ou seja, os átomos vibram de forma igual,

e quando estes parâmetros atingem a convergência passa-se ao refinamento considerando os átomos anisotrópicos **(STOUT e JENSEN, 1989).**

A última etapa do refinamento constitui no posicionamento dos átomos de hidrogênio que foi feito de acordo com a geometria dos átomos a que eles estão ligados, exceto os átomos de hidrogênio que formam ponte, pois estes foram encontrados no mapa de densidade eletrônica. Foram feitos ciclos de refinamento até ocorrer à convergência total dos parâmetros refinados. O índice de verificação da adequação do sistema de pesos utilizado no refinamento foi o *Goodness of Fit* (GOOF ou S) dado pela Equação 15:

$$Goof = S = \left\{\frac{\sum[W(F_{obs}^2 - F_{calc}^2)^2]}{n-p}\right\}^{1/2} \qquad \text{(Eq. 15)}$$

Sendo que:
n = número de reflexões observadas
p = número total de parâmetros refinados

Quando o valor do Goof tende a (1.0) teremos a confiabilidade do modelo estrutural proposto.

Finalizado o processo de refinamento, a visualização dos elipsóides foi realizada usando-se o progama Ortep 3.2 (**FARRUGIA, 2009**) e para a observação do empacotamento cristalino com as ligações e interações de hidrogênio foi usado o programa Mercury **(GROOM, 2008)**

No capítulo IV a seguir serão comentados os resultados e as discussões para os dois compostos estudados.

CAPÍTULO IV

4.0. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES PARA A ESTRUTURA NPPN3171

4.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES PARA A ESTRUTURA NPPN3073

4.0. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir será feita a análise e discussão dos resultados para as estruturas resolvidas dos compostos estudados neste trabalho.

4.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES PARA A ESTRUTURA NPPN3171

Os dados estruturais do composto NPPN3171 (fig. 34a) serão comparados com os dados da estrutura análoga do 1,2-diidro-3,3-dimetil-10-(2'-hidroxifenil)-3H-pirano[b'-4,3] nafto[1,2-d]oxazol denominada de NAFOX3085 (fig. 34b) **(MALTA, 2000)**.

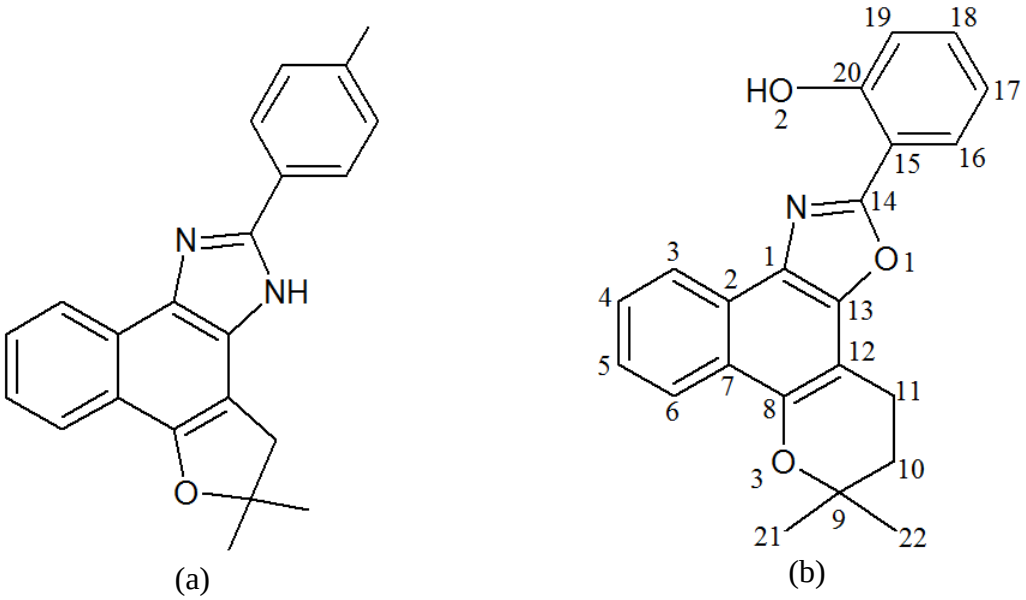


Figura 34. Estruturas dos compostos (a) NPPN3171 e (b) NAFOX3085.

Na tabela 4 encontra-se os parâmetros cristalinos da cela unitária do composto NPPN3171. A coleta das intensidades foi realizada na temperatura de 293(2) K, utilizando um tubo de molibdênio (λ = 0,71073 Å). O sistema cristalino foi identificado como monoclínico e o grupo espacial $P2_1/c$, com 4 moléculas/cela unitária. Analisando o R_{int} (0,0606) conclui-se que os dados coletados são de boa qualidade, podendo levar, a uma boa resolução estrutural.

Tabela 4. Principais dados cristalográficos da molécula NPPN3171.

Código de identificação	NPPN3171
Fórmula empírica	$C_{22}H_{20}N_2O$
Massa molecular	328,40
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda [K_α (Mo)]	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a, b, c (Å)	9,2587(2); 9,8049(4); 19,3851(7)
β	101,365º(2)
Volume (Å^3)	1725,28(10)
Z (moléculas por cela unitária)	4
Densidade calculada	1,264 g/cm^3
Coeficiente de absorção	0,078 mm^{-1}
F(000)	696
Dimensões do cristal	0,13mm x 0,045mm x 0,351mm
Intervalo de θ para a coleta	(2,99 a 26,37)º
Número de reflexões coletadas	19822 [$R_{(int)}$ = 0,0606]
Número de reflexões independentes	3506
Número de reflexões usadas no refinamento	2382
Número de parâmetros refinados	233
Goof (S)	1,055
Índice R_{obs} [I>2σ(I)]	R = 0,0555; R_w= 0,1209
Índice R_{all}	R = 0,0913; R_w= 0,1407
Densidade residual máxima e mínima	(0,229 e – 0,160)Å^3

Na figura 35 a seguir encontra-se a representação ORTEP, do composto NPPN3171.

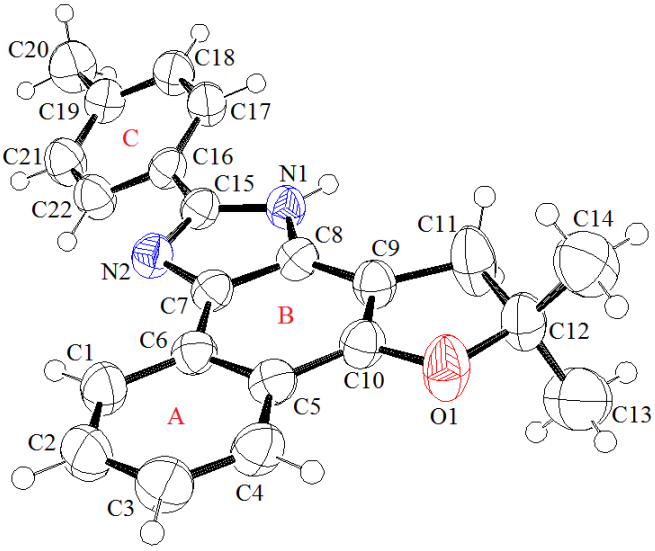


Figura 35. Representação ORTEP do composto NPPN3171.

Na tabela 5 são mostradas as coordenadas atômicas para os átomos não-hidrogênios com seus respectivos parâmetros de vibração térmica e isotrópico e na tabela 6 as distâncias interatômicas.

Tabela 5. Parâmetros posicionais em Angstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos (exceto H) do NPPN3171.

Átomo	x (a)	y (b)	z (c)	U (eq)
O(1)	1133(2)	395(2)	1022(1)	65(1)
N(1)	2432(2)	2342(2)	3356(1)	43(1)
N(2)	4594(2)	1252(2)	3618(1)	45(1)
C(1)	5711(3)	-737(2)	2634(1)	54(1)
C(2)	6130(2)	-1583(3)	2147(1)	63(1)
C(3)	5226(3)	-1757(3)	1486(1)	64(1)
C(4)	3909(2)	-1102(2)	1313(1)	55(1)
C(5)	3437(2)	-220(2)	1802(1)	45(1)
C(6)	4363(2)	-29(2)	2474(1)	43(1)
C(7)	3872(2)	888(2)	2948(1)	41(1)
C(8)	2533(2)	1568(2)	2773(1)	41(1)
C(9)	1607(2)	1386(3)	2114(1)	47(1)
C(10)	2082(2)	513(2)	1657(1)	46(1)
C(11)	156(3)	1962(3)	1767(1)	77(1)
C(12)	-197(2)	1204(2)	1061(1)	57(1)
C(13)	-453(4)	2154(3)	444(1)	82(1)
C(14)	-1434(3)	209(3)	1026(2)	94(1)
C(15)	3685(2)	2108(2)	3851(1)	42(1)
C(16)	3952(2)	2694(2)	4559(1)	43(1)
C(17)	3272(2)	3881(2)	4723(1)	51(1)
C(18)	3578(2)	4388(2)	5401(1)	55(1)
C(19)	4558(2)	3748(2)	5930(1)	52(1)
C(20)	4913(3)	4328(3)	6663(1)	73(1)
C(21)	5231(3)	2566(2)	5765(1)	59(1)
C(22)	4930(2)	2039(2)	5093(1)	55(1)

Tabela 6. Distâncias interatômicas em Angstron (Å) para NPPN3171.

Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
N(1) - C(15)	1,371(2)	**C(8) - C(9)**	1,402(3)
N(1) - C(8)	1,316(2)	**C(9) - C(10)**	1,366(3)
N(2) - C(15)	1,330(2)	**C(9) - C(11)**	1,409(3)
N(2) - C(7)	1,386(2)	**C(12) - C(14)**	1,495(4)
O(1) - C(10)	1,396(2)	**C(12) - C(13)**	1,499(3)
O(1) - C(12)	1,479(3)	**C(12) - C(11)**	1,535(3)
C(1) - C(2)	1,369(3)	**C(16) - C(15)**	1,462(3)
C(3) - C(2)	1,396(3)	**C(16) - C(22)**	1,391(3)
C(4) - C(3)	1,360(3)	**C(16) - C(17)**	1,390(3)
C(5) - C(4)	1,415(3)	**C(17) - C(18)**	1,380(3)
C(5) - C(6)	1,423(3)	**C(19) - C(18)**	1,380(3)
C(5) - C(10)	1,424(3)	**C(19) - C(20)**	1,506(3)
C(6) - C(1)	1,408(3)	**C(19) - C(21)**	1,383(3)
C(7) - C(8)	1,389(3)	**C(21) - C(22)**	1,378(3)
C(7) - C(6)	1,423(3)		

Os ângulos de ligação são mostrados na tabela 7. As coordenadas dos átomos de hidrogênio com parâmetros térmicos isotrópicos são mostrados na tabela 8 e os ângulos de torção são mostrados na tabela 9.

Tabela 7. Ângulos de ligação em graus para NPPN3171.

Átomos	Ângulos (°)	Átomos	Ângulos (°)
O(1)-C(12)-C(14)	106,6(2)	**C(8)-C(9)-C(11)**	134,24(19)
O(1)-C(12)-C(13)	107,10(19)	**C(9)-C(10)-O(1)**	113,85(18)
O(1)-C(12)-C(11)	105,84(17)	**C(9)-C(10)-C(5)**	124,83(18)
O(1)-C(10)-C(5)	121,32(18)	**C(9)-C(11)-C(12)**	103,47(19)
N(1)-C(8)-C(9)	133,48(18)	**C(10)-C(9)-C(8)**	116,95(18)
N(1)-C(15)-C(16)	123,65(17)	**C(10)-C(9)-C(11)**	108,81(18)
N(2)-C(15)-N(1)	111,88(17)	**C(10)-O(1)-C(12)**	107,54(15)
N(2)-C(15)-C(16)	124,44(17)	**C(13)-C(12)-C(11)**	112,6(2)
N(2)-C(7)-C(8)	110,41(16)	**C(14)-C(12)-C(13)**	111,7(2)
N(2)-C(7)-C(6)	127,72(17)	**C(14)-C(12)-C(11)**	112,5(2)
C(1)-C(6)-C(5)	119,02(18)	**C(15)-N(1)-C(8)**	107,27(16)
C(1)-C(6)-C(7)	123,43(18)	**C(15)-N(2)-C(7)**	105,8(15)
C(1)-C(2)-C(3)	120,4(2)	**C(17)-C(16)-C(15)**	122,94(19)
C(2)-C(1)-C(6)	120,4(2)	**C(18)-C(17)-C(16)**	120,2(2)
C(3)-C(4)-C(5)	120,2(2)	**C(18)-C(19)-C(21)**	118,0(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121,0(2)	**C(18)-C(19)-C(20)**	121,3(2)
C(4)-C(5)-C(10)	123,47(19)	**C(17) - C(18) - C(19)**	121,7(2)
C(5)-C(6)-C(7)	117,55(17)	**C(20)-C(19)-C(21)**	120,7(2)
C(4)-C(5)-C(6)	118,92(19)	**C(21)-C(22)-C(16)**	120,8(2)
C(6)-C(5)-C(10)	117,61(18)	**C(22)-C(16)-C(17)**	118,29(19)
C(7)-C(8)-C(9)	121,18(17)	**C(22)-C(16)-C(15)**	118,77(18)
C(7)-C(8) - N(1)	105,33(16)	**C(22)-C(21)-C(19)**	121,1(2)
C(8)-C(7)-C(6)	121,87(17)		

Tabela 8. Coordenadas atômicas em Angstron (Å) para os átomos de hidrogênio.

Átomo	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	6321	-628	3073	65
H(2)	7022	-2046	2257	76
H(3)	5528	-2328	1158	76
H(4)	3317	-1235	871	66
H(11A)	224	2937	1696	92
H(11B)	-589	1787	2045	92
H(13A)	386	2740	468	123
H(13B)	-1313	2696	451	123
H(13C)	-596	1634	16	123
H(14A)	-1554	-297	594	141
H(14B)	-2327	693	1043	141
H(14C)	-1214	-408	1417	141
H(17)	2610	4336	4376	61
H(18)	3110	5181	5503	65
H(21)	5898	2119	6113	71
H(22)	5386	1236	4995	65
H(20A)	5286	5238	6647	110
H(20B)	5642	3769	6953	110
H(20C)	4036	4346	6858	110

Tabela 9. Ângulos de torção em graus para NPPN3171.

Átomo	Ângulos (º)	Átomo	Ângulos (º)
O(1)-C(12)-C(11)-C(9)	-6,5(3)	**C(10)-O(1)-C(12)-C(13)**	-113,4(3)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	179,8(2)	**C(10)-O(1)-C(12)-C(11)**	6,7(3)
N(1)-C(8)-C(9)-C(11)	0,9(5)	**C(10)-C(5)-C(6)-C(1)**	-179,9(2)
N(2)-C(7)-C(8)-N(1)	-1,2(2)	**C(10)-C(5)-C(6)-C(7)**	-0,5(3)
N(2)-C(7)-C(8)-C(9)	178,7(2)	**C(10)-C(5)-C(4)-C(3)**	179,2(2)
N(2)-C(7)-C(6)-C(1)	0,9(4)	**C(11)-C(9)-C(10)-O(1)**	0,0(3)
N(2)-C(7)-C(6)-C(5)	-178,5(2)	**C(11)-C(9)-C(10)-C(5)**	179,4(3)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	-0,4(5)	**C(13)-C(12)-C(11)-C(9)**	109,4(3)
C(4)-C(5)-C(10)-O(1)	0,7(4)	**C(12)-C(11)-C(9)-C(10)**	4,2(3)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-178,8(2)	**C(12)-C(11)-C(9)-C(8)**	-176,5(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0,9(3)	**C(12)-O(1)-C(10)-C(9)**	-4,4(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	178,5(2)	**C(12)-O(1)-C(10)-C(5)**	176,2(2)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	0,3(4)	**C(14)-C(12)-C(11)-C(9)**	-123,3(3)
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	0,8(4)	**C(15)-C(16)-C(22)-C(21)**	179,0(2)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0,2(4)	**C(15)-C(16)-C(17)-C(18)**	-179,7(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	0,1(4)	**C(15)-N(2)-C(7)-C(8)**	1,9(2)
C(6)-C(5)-C(10)-O(1)	179,6(2)	**C(15)-N(2)-C(7)-C(6)**	-178,8(2)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	0,4(4)	**C(15)-N(1)-C(8)-C(7)**	0,1(2)
C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	179,5(2)	**C(15)-N(1)-C(8)-C(9)**	-179,9(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0,6(3)	**C(16)-C(22)-C(21)-C(19)**	1,2(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-179,0(3)	**C(16)-C(17)-C(18)-C(19)**	0,3(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0,2(3)	**C(17)-C(16)-C(22)-C(21)**	-1,1(4)
C(7)-N(2)-C(15)-N(1)	-1,9(3)	**C(17)-C(16)-C(15)-N(1)**	-23,6(3)
C(7)-N(2)-C(15)-C(16)	176,1(2)	**C(17)-C(16)-C(15)-N(2)**	158,7(2)
C(7)-C(6)-C(1)-C(2)	-178,5(2)	**C(18)-C(19)-C(21)-C(22)**	-0,4(4)
C(8)-N(1)-C(15)-N(2)	1,2(3)	**C(21)-C(19)-C(18)-C(17)**	-0,3(4)
C(8)-N(1)-C(15)-C(16)	-176,8(2)	**C(22)-C(16)-C(15)-N(1)**	156,3(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	0,0(4)	**C(22)-C(16)-C(17)-C(18)**	0,4(4)
C(8)-C(7)-C(6)-C(1)	-179,9(2)	**C(22)-C(16)-C(15)-N(2)**	-21,4(3)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	0,7(3)	**C(20)-C(19)-C(21)-C(22)**	-179,2(3)
C(8)-C(9)-C(10)-O(1)	-179,5(2)	**C(20)-C(19)-C(18)-C(17)**	178,4(2)
C(10)-O(1)-C(12)-C(14)	-127,2(2)		

Analisando as ligações C-C dos três anéis aromáticos (A), (B) e (C) da estrutura NPPN3171, são observados valores: 1,360(3)Å a 1,423(3)Å, com média 1,395(3)Å para o anel A; para o anel B, tem-se os valores entre 1,366(3)Å a 1,424(3)Å, com média 1,404(4)Å e para o anel C tem-se os valores entre 1,378(3)Å a 1,391(3)Å, com média 1,383(3)Å. Comparando-se os valores médios encontrados para o NAFOX3085 [VM (valor médio): anel A (1,401(4)Å, anel B (1,401(4)Å e anel C (1,384(4)Å], observa-se que os valores são compatíveis.

No anel imidazol do composto NPPN3171, a ligação C7-N2 [1,386(2)Å] apresenta valor próximo a ligação C1-N [1,396(3)Å] do NAFOX3085. Quando se compara a ligação C15-N2 [1,330(2)Å] do NPPN3171, com a ligação C14-N [1,301(3)Å], nota-se que não apresentam valores próximos, isto é devido a presença de átomo de oxigênio no anel oxazol.

Os dados de distâncias e ângulos interatômicos do anel furano do NPPN3171, serão comparados com os obtidos para os anéis análogos do composto 8H-1,9-diidro-dibenzo[c,j]-a,h-difura[b']-5-oxo-2,2,10,10-tetrametilbenzazuleno-1",3a"-diazo (figura 36), o qual foi denominado de NBACET F2 **(SILVA, 2005)**.

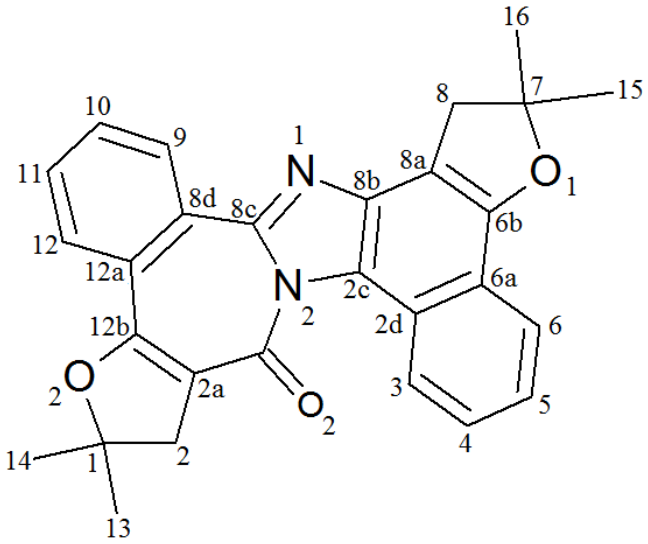


Figura 36. Estrutura do composto NBACET F2.

Verificando as distâncias interatômicas para o anel furano do NPPN3171 com os dois anéis furanos do NBACET F2, observa-se:

Ligação	NPPN3171	NBACET F2-NAFTALENO	NBACET F2-AZULENO
C9 – C10	1,366(3)Å	1,353(3)Å	1,342(5)Å
C9 – C11	1,409(3)Å	1,492(5)Å	1,509(5)Å
C11 – C12	1,535(3)Å	1,555(5)Å	1,526(5)Å

A ligação dupla C9-C10 do anel furano do NPPN3171 está bem estabelecida e com valor próximo às ligações dos anéis furanos do NBACET F2. Quando se analisa a ligação C9-C11, nota-se que esta apresenta variação ao ser comparada com as distâncias dos anéis furanos do NBACET F2. Para a ligação C11-C12, esta apresenta valor próximo à do NBACET F2-AZULENO.

Analisando os comprimentos das ligações C-O presentes nos anéis furano verifica-se:

Ligação	NPPN3171	NBACET F2
O1 – C10	1,396(2)Å	1,366(4)Å
O1 – C12	1,479(3)Å	1,488(5)Å

Inicialmente observa-se que a ligação O1-C10 é menor que a ligação O1-C12. Isso se deve a ressonância que ocorre devido às interações dos orbitais “p” do átomo C_{sp2} com o orbital “p”do oxigênio que possui o par de elétrons livres. Em seguida verifica-se que a ligação O1 – C12 é compatível a do NBACET F2. No entanto, o comprimento da ligação O1 – C10 apresenta-se maior que a corresponde no NBACET F2. Isso se deve provavelmente a presença de desordem posicional do anel azuleno encontrada no composto NBACET F2.

Os comprimentos de ligação das metilas C12-C13 [1,499(3)Å] e C12-C14 [1,495(4)Å] do anel furano do NPPN3171 e C19 – C20 [1,506(3)Å] são compatíveis com as metilas C7-C15 [1,496(6)Å], C7-C16 [1,494(6)Å] do anel furano do NBACET F2 **(SILVA, 2005)**.

Analisando os ângulos de ligação para os três anéis aromáticos (A), (B) e (C) da molécula NPPN3171, observa-se que seus ângulos variam entre 118,92º(19) a 121,0º(2) para o anel A [VM = 119,9º(8)]; para o anel B tem-se valores entre 116,95º(18) a 124,83º(18) [VM = 119,9º(18)] e para o anel C, tem-se valores entre 118,0º(2) a 121,7º(2) [VM = 120,5º(5)]. Nota-se que estes valores estão de acordo com os valores médios calculados para o NAFOX3085 [Valores médios: anel A 120º(3), anel B 120º(2) e anel C 120º(3)]. Estes também estão de acordo com os valores angulares encontrados na literatura para o benzeno [120º] **(MARCH, 2007)**.

Analisando o ângulo de ligação para C7-N2-C15 [105.8º(15)] do anel imidazol do NPPN3171, nota-se que este não apresenta variação significativa quando comparado com a ligação C1-N-C14 [105,3º(2)] do NAFOX3085, levando-se em consideração o erro experimental.

Quando se observa o ângulo formado na ligação C10-O1-C12 [107,54º(15)] do NPPN3171, nota-se valores próximos para as suas correspondentes no NBACET F2: C12b-O2-C1 [108,6º(3)] e C6b-O1-C7 [108,3º(3)], **(SILVA, 2005)**.

Para verificar as regiões planas presentes na molécula foi calculado um plano médio passando pelos átomos N2-C7-C8-N1-C15 do anel imidazol. Nota-se que os anéis aromáticos A e B acompanham o plano, bem como os átomos C11 [0,045(3)Å], O1[0,030(2)Å] e C12[-0,054(3)Å] dando ao anel a conformação planar. As metilas C13 e C14 estão, respectivamente, acima, com distância de 1,092(3)Å, e abaixo, com distância de -1,372(3)Å, do plano traçado. Para o anel C, nota-se que os átomos C17 e C18 apresentam distâncias de

0,324(2)Å e 0,237(2)Å, respectivamente, estando ambos acima do plano. Os átomos C20 (-0,299(3)Å, C21 (-0,645(2)Å e C22 (-0,645(2)Å, encontram-se abaixo do plano. Isto ocorre devido a livre rotação da ligação C15-C16, como pode ser visto na figura 37.

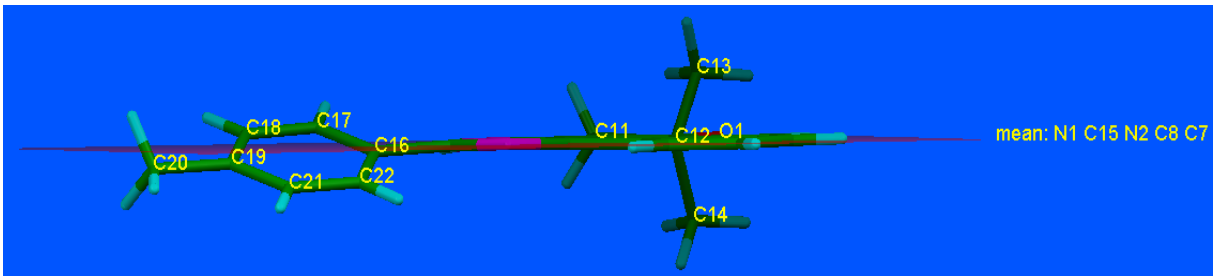


Figura 37. Regiões planas na molécula NPPN3171.

Com relação ao empacotamento cristalino, as 4 moléculas estão mantidas dentro da cela unitária por ligações de hidrogênio intermoleculares clássicas, como pode ser visto na figura 38 e na tabela 10.

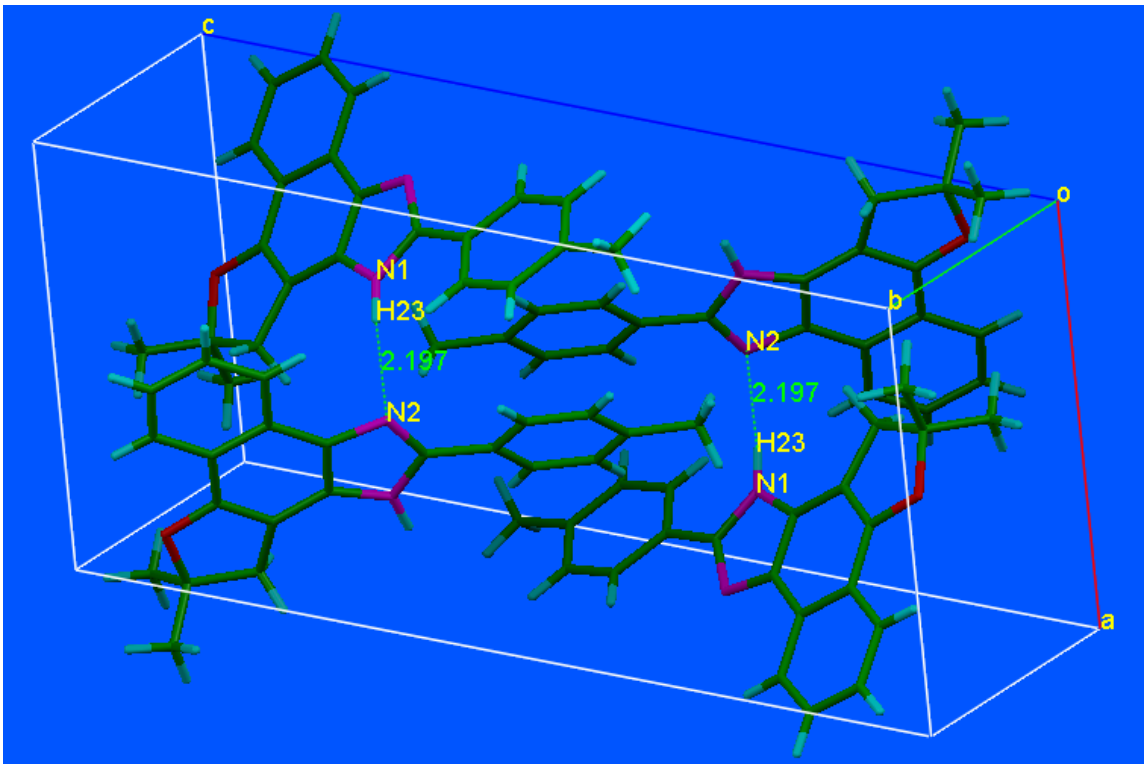


Figura 38. Empacotamento cristalino do NPPN3171 mostrando as ligações de hidrogênio clássicas.

Tabela 10. Distâncias e os ângulos de ligação para as ligações de hidrogênio do NPPN3171.

D – H...A	D (d – H) (Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A) (Å)	Ângulo DHA (º)
N(1) - H(23) ...N(2)	0,90(3)	2,20(3)	3,097(2)	171,5(19)

Sendo que: D = átomo doador de elétron e A = átomo aceptor de elétron. Simetria: -1/2+x, 1/2-y, z

4.2. RESULTADOS E DISCUSSÕES PARA A ESTRUTURA NPPN3073

A seguir serão discutidos os resultados experimentais para o composto NPPN3073, os quais serão comparados com os dados do composto NPPN3171, que possui esqueleto semelhante ao NPPN3073 e com os dados do NAFOX3085. Na tabela 11 a seguir encontra-se os parâmetros cristalinos da cela unitária do composto NPPN3171. A coleta de intensidades foi realizada na temperatura de 293(2)K, utilizando um tubo de molibdênio (λ = 0,71073Å). O sistema cristalino foi identificado como monoclínico e o grupo espacial $P2_1/c$, com 4 moléculas/cela unitária.

Tabela 11. Principais dados cristalográficos da molécula NPPN3073.

Código de identificação	NPPN3073
Fórmula empírica	$C_{22}H_{20}N_2O$
Massa molecular	327,40
Temperatura	293(2)K
Comprimento de onda [K_α (Mo)]	0,71073Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a, b, c (Å)	9,0547(2); 10,5956(5); 18,7071(10)
β	102,467°(3)
Volume (Å^3)	1752,44(13)
Z (moléculas por cela unitária)	4
Densidade calculada	1,241 g/cm^3
Coeficiente de absorção	0,077 mm^{-1}
F(000)	692
Dimensões do cristal	0,035mm x 0,082mm x 0,208mm
Intervalo de θ para a coleta	(2,94 a 27,89)°
Número de reflexões coletadas	16651 [$R_{(int)}$ = 0,1179]
Número de reflexões independentes	4167
Número de reflexões usadas no refinamento	2381
Número de parâmetros refinados	232
Goof (S)	1,130
Índice R_{final} [I>2σ(I)]	R = 0,1502, R_w = 0,3328
Índice R para todos os dados	R = 0,2218, R_w = 0,3677
Densidade residual máxima e mínima	(0,376 e -0,327)Å^3

A representação ORTEP da molécula NPPN 3073 está representada na figura 39 a seguir:

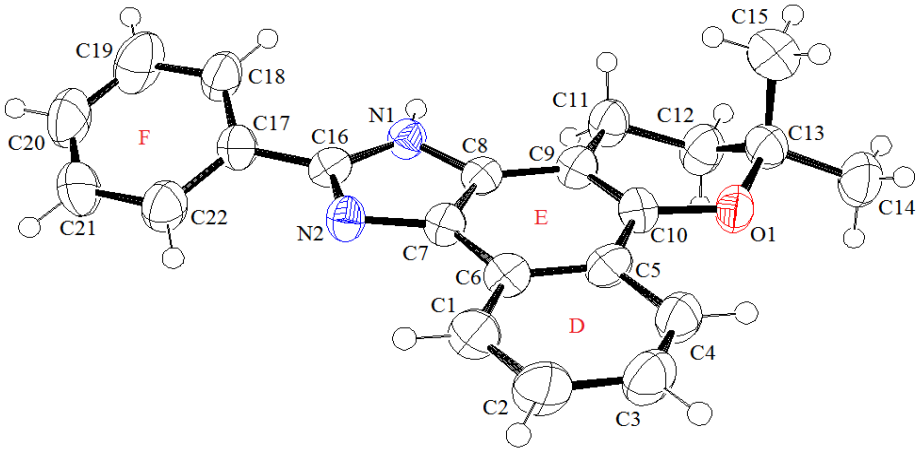


Figura 39. Representação ORTEP da estrutura NPPN3073.

As coordenadas atômicas para os átomos não-hidrogênios com seus respectivos parâmetros de vibração térmica e isotrópicos estão na tabela 12.

Tabela 12. Parâmetros posicionais em Angstron (Å) e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos (exceto os H) do NPPN3073.

Átomo	x (a)	y (b)	z (c)	U (eq)
O(1)	3964(5)	70(4)	3756(2)	50(1)
N(1)	3530(5)	-2209(4)	1411(3)	36(1)
N(2)	5620(5)	-1320(5)	1184(3)	38(1)
C(1)	7547(6)	621(6)	2218(4)	47(2)
C(2)	8298(8)	1485(7)	2699(4)	58(2)
C(3)	7796(8)	1747(7)	3344(4)	59(2)
C(4)	6531(7)	1186(6)	3480(4)	50(2)
C(5)	5706(6)	299(6)	2982(3)	41(1)
C(6)	6232(6)	31(5)	2335(3)	38(1)
C(7)	5355(6)	-858(5)	1840(3)	35(1)
C(8)	4068(6)	-1382(5)	1991(3)	34(1)
C(9)	3495(6)	-1122(5)	2627(3)	39(1)
C(10)	4354(6)	-293(6)	3110(3)	41(1)
C(11)	2040(7)	-1634(7)	2747(4)	52(2)
C(12)	1489(8)	-866(7)	3325(4)	58(2)
C(13)	2775(8)	-644(6)	3988(4)	52(2)
C(14)	3476(10)	-1871(8)	4342(5)	77(2)
C(15)	2273(10)	205(8)	4546(4)	75(2)
C(16)	4486(6)	-2103(5)	951(3)	35(1)
C(17)	4237(6)	-2770(6)	239(3)	41(1)
C(18)	3437(7)	-3885(7)	114(4)	55(2)
C(19)	3211(9)	-4459(8)	-562(5)	76(2)
C(20)	3773(10)	-3927(8)	-1114(4)	72(2)
C(21)	4566(10)	-2842(8)	-1007(4)	70(2)
C(22)	4803(8)	-2235(7)	-331(4)	59(2)

As distâncias interatômicas são mostradas na tabela 13, enquanto que os ângulos de ligação são mostrados na tabela 14. Os dados das coordenadas dos átomos de hidrogênio com parâmetros térmicos isotrópicos são mostrados na tabela 15 e os ângulos de torção são mostrados na tabela 16.

Tabela 13. Distâncias interatômicas em Angstron (Å) para NPPN3073.

Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)
O(1) - C(10)	1,384(7)	**C(8) - C(9)**	1,424(8)
O(1) - C(13)	1,456(7)	**C(9) - C(10)**	1,375(8)
N(1) - C(8)	1,398(7)	**C(11) -C(9)**	1,486(8)
N(1) - C(16)	1,351(7)	**C(12) - C(11)**	1,521(9)
N(2) - C(7)	1,390(7)	**C(12) - C(13)**	1,525(10)
N(2) - C(16)	1,318(7)	**C(14) -C(13)**	1,533(10)
C(1) - C(2)	1,359(9)	**C(15) -C(13)**	1,520(9)
C(2) - C(3)	1,406(10)	**C(17) - C(16)**	1,480(8)
C(4) - C(3)	1,362(9)	**C(17) - C(18)**	1,380(9)
C(5) - C(4)	1,418(8)	**C(17) - C(22)**	1,399(9)
C(5) - C(6)	1,422(8)	**C(18) - C(19)**	1,377(10)
C(5) - C(10)	1,441(8)	**C(19) - C(20)**	1,368(11)
C(6) -C(1)	1,404(8)	**C(21) - C(20)**	1,347(11)
C(6) - C(7)	1,433(8)	**C(22) - C(21)**	1,393(10)
C(8) -C(7)	1,374(7)		

Tabela 14. Ângulos de ligação em graus para NPPN3073.

Átomos	Ângulos (º)	Átomos	Ângulos (º)
O(1) - C(13) - C(15)	104,3(5)	**C(8) - C(7) - C(6)**	120,6(5)
O(1) - C(13) - C(12)	108,8(5)	**C(8) - C(9) - C(11)**	123,4(5)
O(1) - C(13) - C(14)	107,8(6)	**C(9) - C(10) - O(1)**	122,5(5)
O(1) - C(10) - C(5)	114,3(5)	**C(9) - C(10) - C(5)**	123,2(5)
N(1) - C(16) - C(17)	122,6(5)	**C(9) - C(11) - C(12)**	110,4(5)
N(1) - C(8) - C(9)	129,8(5)	**C(10) - C(9) - C(8)**	114,6(5)
N(2) - C(16) - N(1)	113,7(5)	**C(10) - C(9) - C(11)**	121,9(5)
N(2) - C(16) - C(17)	123,7(5)	**C(10) - O(1) - C(13)**	117,3(5)
N(2) - C(7) - C(6)	128,7(5)	**C(12) - C(13) - C(14)**	113,2(6)
C(1) - C(2) - C(3)	119,5(6)	**C(11) - C(12) - C(13)**	110,5(6)
C(1) - C(6) - C(5)	119,7(5)	**C(15) - C(13) - C(12)**	111,1(6)
C(1) - C(6) - C(7)	124,2(5)	**C(15) - C(13) - C(14)**	111,2(6)
C(2) - C(1) - C(6)	121,2(6)	**C(16) - N(1) - C(8)**	106,1(4)
C(3) - C(4) - C(5)	120,7(6)	**C(16) - N(2) - C(7)**	104,1(4)
C(4) - C(3) - C(2)	121,0(6)	**C(18) - C(17) - C(16)**	122,3(5)
C(4) - C(5) - C(6)	117,8(5)	**C(18) - C(17) - C(22)**	118,8(6)
C(4) - C(5) - C(10)	121,7(6)	**C(19) – C(18) – C17)**	120,2(7)
C(5) - C(6) - C(7)	116,1(5)	**C(20) - C(19) - C(18)**	120,3(7)
C(6) - C(5) - C(10)	120,5(5)	**C(20) - C(21) - C(22)**	120,1(7)
C(7) - C(8) - N(1)	105,3(5)	**C(21) - C(20) - C(19)**	120,9(7)
C(7) - C(8) - C(9)	124,9(5)	**C(21) - C(22) - C(17)**	119,7(7)
C(8) - C(7) - N(2)	110,8(5)	**C(22) - C(17) - C(16)**	118,9(5)

Tabela 15. Coordenadas atômicas em Angstron (Å) para os átomos de hidrogênio.

Átomo	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	7910	418	1803	57
H(2)	9138	1901	2602	70
H(3)	8337	2311	3683	71
H(4)	6205	1388	3905	60
H(11A)	2176	-2507	2903	60
H(11B)	1288	-1610	2291	60
H(12A)	672	-1312	3476	70
H(12B)	1102	-61	3119	70
H(14A)	3917	-2330	3998	115
H(14B)	2705	-2376	4482	115
H(14C)	4245	-1675	4767	115
H(15A)	3104	336	4954	112
H(15B)	1452	-188	4712	112
H(15C)	1946	1002	4323	112
H(18)	3050	-4251	486	66
H(19)	2673	-5212	-643	92
H(20)	3606	-4319	-1569	86
H(21)	4956	-2498	-1385	84
H(22)	5334	-1478	-260	70
H(23)	2610(60)	-2580(50)	1320(30)	27(14)

Tabela 16. Ângulos de torção em graus para NPPN3073.

Átomos	Ângulos (º)	Átomos	Ângulos (º)
O(1)-C(13)-C(12)-C(11)	61,5(7)	**C(9)-C(8)-C(7)-N(2)**	179,0(5)
N(1)-C(8)-C(7)-N(2)	0,8(6)	**C(9)-C(8)-C(7)-C(6)**	-0,6(9)
N(1)-C(8)-C(7)-C(6)	-178,8(5)	**C(9)-C(11)-C(12)-C(13)**	-46,7(8)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	176,8(5)	**C(10)-C(5)-C(6)-C(1)**	179,7(6)
N(1)-C(8)-C(9)-C(11)	-6,8(10)	**C(10)-C(5)-C(6)-C(7)**	-0,8(8)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-179,1(6)	**C(10)-C(5)-C(4)-C(3)**	-179,2(6)
C(1)-C(6)-C(7)-N(2)	1,4(10)	**C(10)-C(9)-C(11)-C(12)**	15,1(9)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-2,8(12)	**C(10)-O(1)-C(13)-C(15)**	-162,5(6)
C(4)-C(5)-C(10)-O(1)	-0,7(8)	**C(10)-O(1)-C(13)-C(12)**	-43,9(7)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	177,5(6)	**C(10)-O(1)-C(13)-C(14)**	79,2(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-179,2(5)	**C(11)-C(9)-C(10)-O(1)**	3,3(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1,3(9)	**C(11)-C(9)-C(10)-C(5)**	-174,9(6)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	1,6(11)	**C(13)-O(1)-C(10)-C(9)**	12,2(9)
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	-2,6(9)	**C(13)-O(1)-C(10)-C(5)**	-169,5(5)
C(5)-C(6)-C(7)-N(2)	-178,1(5)	**C(14)-C(13)-C(12)-C(11)**	-58,3(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1,4(8)	**C(15)-C(13)-C(12)-C(11)**	175,7(6)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	3,3(11)	**C(16)-N(2)-C(7)-C(6)**	179,9(6)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	-0,8(9)	**C(16)-N(2)-C(7)-C(8)**	0,4(6)
C(6)-C(5)-C(10)-O(1)	-179,0(5)	**C(16)-N(1)-C(8)-C(9)**	-179,8(6)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-0,8(9)	**C(16)-N(1)-C(8)-C(7)**	-1,6(6)
C(7)-N(2)-C(16)-N(1)	-1,5(6)	**C(16)-C(17)-C(18)-C(19)**	178,8(6)
C(7)-N(2)-C(16)-C(17)	176,1(5)	**C(16)-C(17)-C(22)-C(21)**	-179,4(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1,0(8)	**C(17)-C(22)-C(21)-C(20)**	1,2(12)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	175,4(6)	**C(17)-C(18)-C(19)-C(20)**	-0,2(12)
C(7)-C(6)-C(1)-C(2)	177,9(6)	**C(18)-C(17)-C(16)-N(1)**	-26,7(9)
C(8)-N(1)-C(16)-N(2)	2,1(6)	**C(18)-C(17)-C(22)-C(21)**	-0,8(10)
C(8)-N(1)-C(16)-C(17)	-175,7(5)	**C(21)-C(20)-C(19)-C(18)**	0,6(14)
C(18)-C(17)-C(16)-N(2)	155,8(6)	**C(22)-C(17)-C(16)-N(2)**	-25,7(9)
C(8)-C(9)-C(10)-O(1)	179,8(5)	**C(22)-C(17)-C(16)-N(1)**	151,8(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	1,6(9)	**C(22)-C(17)-C(18)-C(19)**	0,3(10)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	-161,1(6)	**C(22)-C(21)-C(20)-C(19)**	-1,1(13)

Analisando as distâncias das ligações C–C da molécula NPPN3073 para os três anéis aromáticos nota-se os seguintes valores: anel D [1,359(9)Å a 1,422(8)Å, média 1,395(9)Å], anel E [1,374(7)Å a 1,441(8)Å, média 1,411(8)Å] e anel F [1,347(11)Å a 1,399(9)Å, média de 1,377(10)Å]. Observa-se que estes valores estão compatíveis com os valores encontrados para o NPPN3171: [VM: anel D (1,395(3)Å], anel E [1,404(3)Å] e anel F [1,383(3)Å]. Estes valores também estão de acordo com os dados determinados para NAFOX3085, cujos valores encontrados são respectivamente (VM: anel D [1,401(4)Å], anel E [1,401(4)Å] e anel F [1,384(4)Å]).

Quando se analisa a ligação simples C7-N2 do NPPN3073, com as respectivas ligações no NPPN3171 e com NAFOX3085, verifica-se que são compatíveis. Para a ligação dupla C16-N2, nota-se que os valores também estão próximos.

Ligação	NPPN3073	NPPN3171	NAFOX3085
C7-N2	1,390(7)Å	1,386(2)Å	1,396(3)Å
C16-N2	1,318(7)Å	1,330(2)Å	1,301(3)Å

Ao observar as ligações do anel pirano nota-se que as ligações O1-C13 e C9-C10 apresentam valores próximos às suas correspondentes no NAFOX3085. O mesmo não é observado para as outras distâncias que apresentam variações.

Ligação	NPPN3073	NAFOX3085
O1-C10	1,384(7)Å	1,363(4)Å
O1-C13	1,456(7)Å	1,454(3)Å
C12-C13	1,525(10)Å	1,595(7)Å
C11-C12	1,521(9)Å	1,574(8)Å
C9-C11	1,486(8)Å	1,508(4)Å
C9-C10	1,375(8)Å	1,366(4)Å

Quando se analisa as metilas C13-C14 [1,533(10)Å] e C13-C15 [1,520(9)Å] do anel pirano do NPPN3073, nota-se que estes valores, também apresentam proximidade com as metilas C9-C21 [1,460(8)Å e C9-C22 [1,477(8)Å] do NAFOX3085.

Para os ângulos de ligação do NPPN3073, nota-se os seguintes valores para os anéis aromáticos: anel D [117,8º(5) a 121,2º(6), média 119,9º(6)], anel E [114,6º(5) a 124,9º(5), média 119,9º(5) e o anel F [118,8º(6) a 120,9º(7), média 120º(7)] . Estes valores estão de acordo aos encontrados para o NPPN3171 que são respectivamente, (VM: anel D [119,9º(8)]), anel E [119,9º(18)] e anel F [120º(5)]). Nota-se que estes também estão próximos aos encontrados para o NAFOX3085 que foram: (VM: anel D [120º(3)], anel E [120º(2)] e anel F [120º(3)]).

Para o ângulo de ligação dos átomos C7-N2-C16 [104,1º(4)] do anel imidazol, nota-se que este apresenta valor próximo a C7-N2-C15 [105,8º(15)] no imidazol do NPPN3171 e também tem valor aproximado a ligação C1-N-C14 [105,3(2)º] no oxazol do NAFOX3085 **(MALTA, 2000).**

No anel pirano do NPPN3073, quando se observa o ângulo de ligação para C10-O1-C13 [117,3º(5)], nota-se que este está de acordo ao valor encontrado para o ângulo em posição semelhante no NAFOX3085 [118,0º(2)].

Para analisar as regiões planas da molécula, passou-se um plano de mínimos quadrados sobre os átomos N1-C8-C7-N2-C16 do anel imidazol. Observa-se que os anéis aromáticos D e E acompanham o plano. Com relação ao anel pirano, nota-se que o átomo C11 encontra-se ligeiramente fora deste plano [0,098Å]. O átomo C12 está acima do plano com distância de 0,517Å. As metilas C14 e C15 também estão fora deste plano apresentando distância de -1,815Å e 0,166Å, respectivamente. Como se pode observar na figura 40, a livre rotação da ligação C16 – C17 faz com que os átomos: C18 [-0,366Å], C19 [-0,244], C20 [0,339Å] , C21 [0,794Å] e C22 [0,691Å], encontram-se fora do plano.

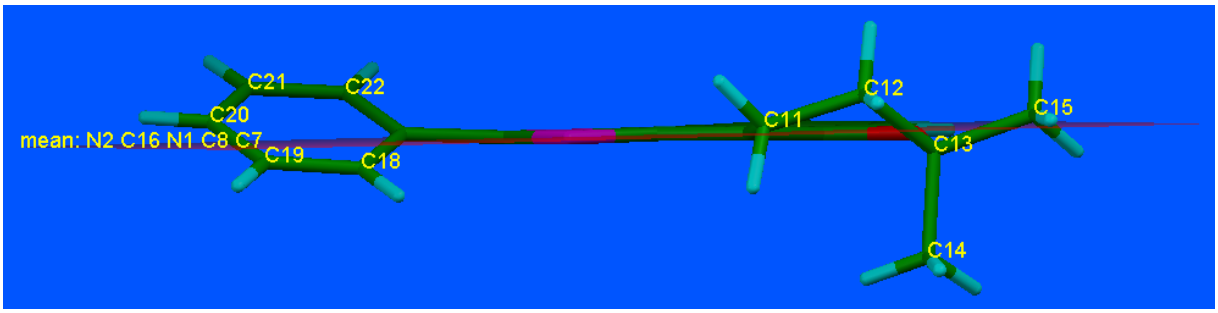


Figura 40. Plano calculado para a estrutura NPPN3073.

Analisando a conformação do anel pirano, observa-se que o mesmo apresenta a conformação de meia cadeira distorcida. Tal conformação é confirmada pelos parâmetros de puckering: q_2 = 0,3934Å, q_3 = - 0,3008Å, ϕ = 84, 923º, Q = 0,4952Å e θ = 127.40º.

Com relação a ligações de hidrogênio, não se observou nenhuma ligação do tipo clássica. No entanto, encontrou-se uma interação de hidrogênio intramolecular entre os átomos C4 – H4...O1, como pode-se ver na figura 41 e na tabela 17.

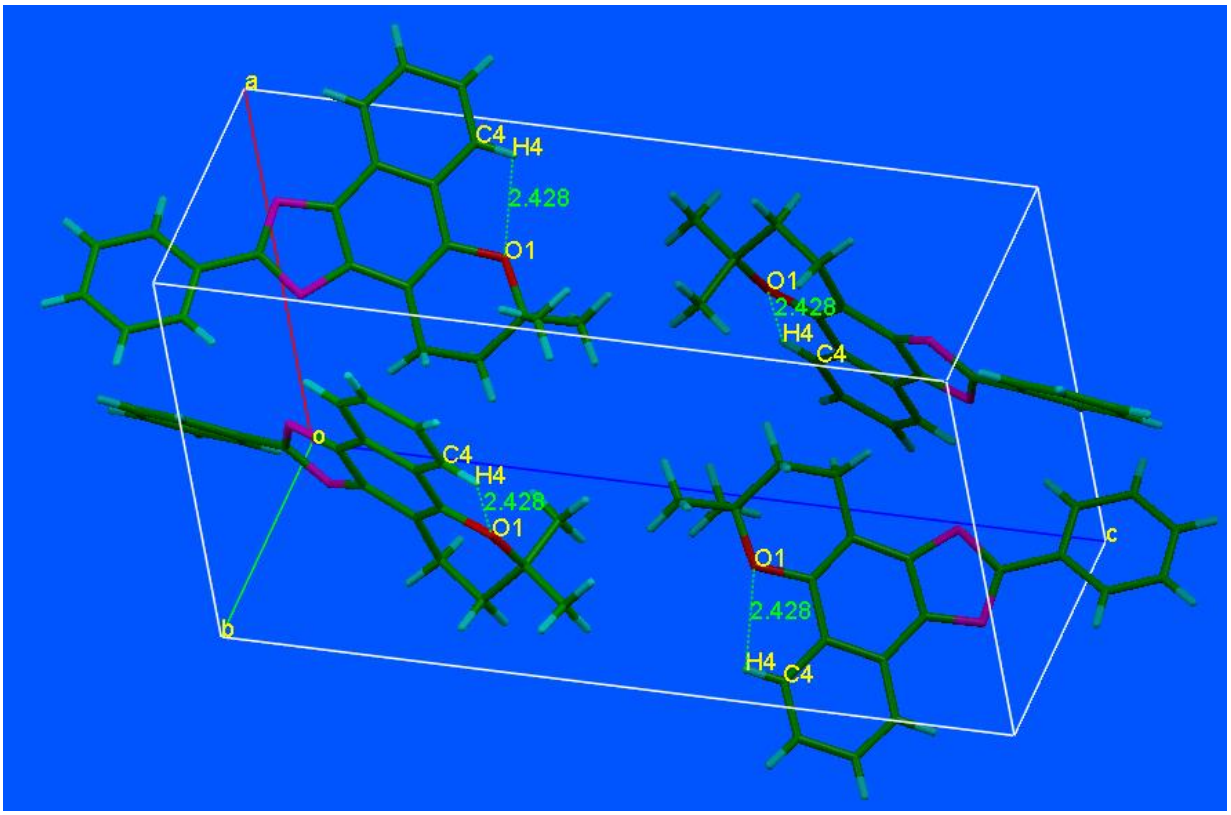


Figura 41. Empacotamento cristalino destacando as interações intramoleculares.

Tabela 17. Distâncias e ângulos de ligação para a interação de hidrogênio do NPPN3073.

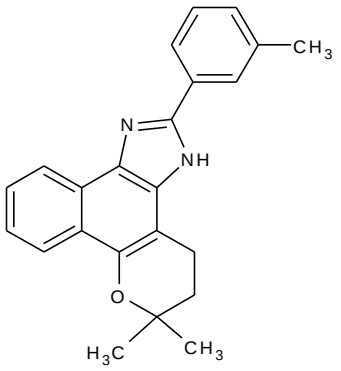
D – H...A	D (d – H) (Å)	d (H...A)(Å)	d (D...A) (Å)	Ângulo DHA (º)
C(4) - H(4)...O(1)	0,93	2,43	2,7552	101

Sendo que: D = átomo doador de elétron e A = átomo aceptor de elétron.

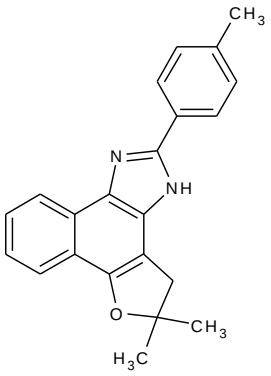
CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo inicial deste trabalho de determinar e estabelecer as estruturas moleculares e cristalinas de dois derivados naftoquinônicos fornecidos pelo grupo do Prof. Dr. Antonio Ventura Pinto (*in memoriam*) do NPPN da UFRJ foi atingido. Vale ressaltar que o Prof. Ventura manteve uma parceria muito cordial com a Universidade Federal de Alagoas – UFAL.

Com relação à estrutura NPPN3171 observou-se que o R_{obs} (0,0555) apresentou valor baixo indicando que os resultados obtidos na resolução estrutural são confiáveis. Porém, a proposta da estrutura sugerida pelo NPPN não foi confirmada. O suposto anel pirano é na verdade um anel furano e a metila presente no anel benzeno que está ligado ao anel imidazol, que segundo a proposta do Prof. Ventura estaria na posição *orto*, está na verdade na posição *para*.



Proposta



Resolvida

Quanto ao composto NPPN3073, foi observado que a estrutura apesar de sua relativa facilidade em ser resolvida, o R_{obs} apresentou um valor alto (0,1502). Este valor indica que o cristal não era de boa qualidade, como pode ser visto pelo valor do $R_{(int)}$ = 0,1179. No entanto, para os propósitos deste trabalho os quais eram verificar se tal composto estava de acordo com a proposta enviada, pode-se confiar no modelo obtido.

Com os dados obtidos como distâncias interatômicas, ângulos de ligação e torção etc, outras informações importantes podem ser obtidas pela aplicação de cálculos químico-quânticos e quimiométricos. Pretende-se futuramente, em estudos de Doutorado, além de resolvermos estruturas via difração de raios X, aplicarmos cálculos químico-quânticos para a obtenção de propriedades estruturais, eletrônicas e físico-químicas com o objetivo de correlacioná-las com a atividade biológica; pretende-se também realizar estudos de docking para a investigação de possíveis interações proteína-ligante das estruturas resolvidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, F. C. *et al*. **Some applications of electrochemistry. Emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties**. J. Braz. Chem. Soc. v. 13, n. 1. p. 19-35, 2002.

ADAM, M. **Detector de área**. Disponível em: www.nonius.com/KappaCCD/manuals/techinfo/techinfo.html. Acessado em: 26/05/2010.

ALBERTY, R.C. **Physical Chemistry.** 2.ed. Massachussets, John Wiley. p. 950. 1996.

AMIGO, J. M. et al. **Cristalografia**. Rueda: Madri, Espanha, 1981.

AMORIM, T. E. P. **Doença de Chagas**. Disponível em: http://debatendosaude.blogspot.com/. Acessado em: 10/06/2009.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2. ed. 2008.

BLEICHER, L. ; SASAKI, J. M. **Introdução à Difração de Raios X em Cristais**. Universidade Federal do Ceará, Setembro de 2000. Disponível em: http://www.fisica.ufc.br/raiosx/download/apostila.pdf. Acessado em: 03/09/2009.

CAMINHA, K., OROFINO, P. (a) Röentgen em seu laboratório e (b)tubo de raios catódicos. Disponível em: www.ca.ufsc.br/.../raiocatodico/raioc4.jpg. Acessado em: 26/05/2010.

COPELLI, A. C., *et al*. **Física 2: Física Térmica e Óptica**. São Paulo: Edusp. GRAEF (Grupo de Reelaboração do Ensino da Física), 2005.

COPPENS, P. **X-ray Charge Densities and Chemical Bonding**. International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1997.

CULLITY, B. D., S. R. STOCK. **Elements of X – Ray Diffraction**. 3.ed. Prentice Hall: New Jersey, Estados Unidos da América, 2001.

DANIEL, E. F. **Mercado Farmacêutico Mundial .** Disponível em: http://eliiasdaniel.blogspot.com/2010/01/mercado-farmaceutico-mundial-deve.html. Acessado em: 26/06/2010

DARDONVILLE, C. **Recent advances in antitrypanossomal chemotherapy: patent literature 2002-2004**. Exp. Opin. Ther.Patents. v. 15, n. 9. P. 1-17, 2005.

DAUTER, Z. **Data collection strategies**. Acta Cryst. D55:1703-1717, 1999.

ENRAF NONIUS, **Kappa CCD Operation Manual**. Netherlands, 2001.

FAIRLAMB, A. H. **Future Prospects for the Chemotherapy of Chagas Disease**. Buenos Aires, 1999.

FARRUGIA, L. J. **WinGX Program System**. Departamento de Química, Universidade de Glasgow. 2009. Disponível em: http://www.chem.gla.ac.uk/~louis/software/wingx/. Acessado em: 15/06/2010.

FERREIRA, E. I. **Como nascem e se Desenvolvem os Novos Medicamentos**, In: SILVA, P. Farmacologia. 5. ed. Guanabara koogan: Rio de Janeiro, 1998.

FERREIRA, V. F. **Aprendendo sobre os conceitos de ácido e base: extração do Lapachol da serragem do ipê**. Revista: Química Nova na Escola, sessão Experimentação no Ensino de Química, nº 4, Novembro de 1996.

FUNASA – **FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE**. Doença de Chagas. Disponível em: http://www.funasa.gov.br/internet/ProAceCresII.2005.asp. Acessado em: 07/06/2009.

GIACOVAZZO, C. *et al.* **Fundamentals of Crystallography**. Oxford University Press, 1992.

GRAEF, M. D. ; McHENRY, M. E. **Structure of Materials: an introduction to crystallography, diffraction, and symmetry**. Reino Unido: Cambridge University Press, 2007.

GROOM, C. **The Cambridge Crystallographic Data Centre**. Reino Unido, 2008. Disponível em: http://www.ccdc.cam.ac.uk/. Acessado em: 15/06/2010.

GÜRTLER, R. E. *et al*. **Congenital Transmission of Trypanossoma cruzy infection in Argentina**. Emerg. Infect. Dis. v. 9. n.1. p. 29-32, 2003.

HALLIDAY, D., RESNICK, R., WALKER, J. **Fundamentos de Física 4: Óptica e Física Moderna**. Rio de Janeiro: LTC, 2003.

JENKINS, R.; SNYDER, R. L. **Introduction to X-ray Powder Diffractometry**. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1996.

LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco), 2007. Dsiponível em: http://www.lafepe.pe.gov.br/LAFEPE/noticias/noticiario/09082007.html. Acessado em: 16/06/2010.

LEWINSOHN, R. **Doença de Chagas: paradoxos e ilações**. Disponível em: www.comciencia.br/reportagens/2005/06/05.shtml. Acessado em: 09/06/2009.

LINDOSO, A. A. B.; YASUDA, M. A. S. **Doença de Chagas crônica: do xenodiagnóstico e hemocultura à reação em cadeia da polimerase**. Ver. Saúde Pub. v. 37. n. 1. p. 107-115. 2003.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. **The role of medicinal chemist in drug discovery – then and now**. Revista Nature. vol. 3. Outubro, 2004, p. 853. Sessão Drug Discovery.

LUGONES, H. S. **Chagas Agudo. Situación actual**. 1er Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas. Federación Argentina de Cardiología – FAC. 2010. Disponível em: http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c03lugon/c03lugon.htm. Acessado em: 15/06/2010.

MACIEL, F. J. C. **Doenças causadas por protozoários – Doença de Chagas**. Disponível em: www.biologianoensinomedio.blogspot.com/. Acessado em: 09/06/2009.

MANSOUR, T. E. **Chemotherapeutic targets in parasites: comteporary strategies**. New York: Cambrigde University Press, p. 90. 2002.

MALTA, V. R. S. **Estudo cristalográfico de naftoquinonas e seus derivados e cálculos teóricos de propriedades relevantes na relação estrutura-atividade**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos. 2000.

MARCH, J.; SMITH, M. B. **March´s Advanced Organic Chemystry: reactions, mechanisms and structure**. 6. ed. John Wiley & Sons, Inc, New Jersey, 2007.

MARTÍNEZ, Z. E. *et al.* **SYSTEMATICS, MORPHOLOGY AND PHYSIOLOGY Análisis Morfológico de Huevos de *Triatoma barberi* Usinger (Hemiptera: Reduviidae).** Centro de Investigação e Assistência em tecnologia e Desenho do Estado de Jalisco, Unidade Sudeste, México. Março-Abril de 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ne/v39n2/v39n2a10.pdf. Acessado em: 15/06/2010.

MILTON, N. S. *et al*. **Um panorama atual da Química e da Farmacologia de Naftoquinonas, com ênfase na β-lapachona e derivados**. Química Nova, v. 26. n. 3, p. 407-416, 2003.

MONCAYO, A. **Progress Towards Interruption of Transmission of Chagas Disease**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 94, Suppl. l, p. 401-404, 1999.

MORAES, R. G.; LEITE, I. C.; GOULART, E. G. **Parasitologia e Micologia Humana**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 5. ed. 2008.

NAGAJYOTHI, F. *et al.* **Trypanosoma cruzi Infection of Cultured Adipocytes Results in an Inflammatory Phenotype**. Revista Nature, vol. 16, nº. 9; Setembro, 2008.

NEVES, J. A. C, *et al*. **Microbiologia**. São Paulo: Atheneu, 3. ed. 2000.

NUSSENZVEIG, H. M. **Física Básica 4: Óptica, Relatividade e Física-Quântica**. São Paulo: Blucher, 7. ed. 2008.

ORLOFF, J. *et al*. **The future of drug development: advancing clinical trial design**. Revista Nature, vol. 8; Dezembro, 2009, p. 949. Sessão: Drug Discovery.

PADILHA, A. F. **Materiais de Engenharia: microestruturas e propriedades**. Curitiba: Hemus, 2000.

PECHARSKY, V. K,; ZAVALIJ, P. Y. **Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials.** New York: Springer, 2005.

RIPOLL, M. M. **Espectro contínuo e espectro característico**. Disponível em: www.xtal.iqfr.csic.es/.../parte_02.html. Acessado em: 26/05/2010.

REY, L. Parasitologia **(Parasitos e Doenças Parasitárias do homem nas Américas e na**

África). 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

ROJAS, A. *et al* . **Reunião Internacional sobre Vigilância e Prevenção da doença de Chagas na Amazônia. Implementação da Iniciativa Intergovernamental de Vigilância e Prevenção da Doença de Chagas na Amazônia, Rev. Soc. Bras. Med. Trop**., São Paulo, vol.38, p. 82-89, 2005. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037/. Acessado em: 07/06/2009.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE ALAGOAS. **Informe Epidemiológico mensal**. Ano II, nº 8, Setembro de 2009. Disponível em: www.saude.al.gov.br/files/Informe_mensal_08_2009.pdf. Acessado em: 12/09/2009.

SHELDRICK, G. M. **SHELX97, Program of Crystal Structure Refinement**. University of Goettingen, Germany, 1997.

SILVA, M. A. **Fenômeno da difração de ondas através de uma fenda dupla**. Disponível em: www.brasilescola.com/.../a-experiencia-young.htm. Acessado em: 26/05/2010.

SILVA, M. N. **Um panorama atual da Quimica e da Farmacologia de Naftoquinonas, com ênfase na β-lapachona e derivados**. Quim. Nova, v. 26, n. 3, p. 407-416, 2003.

SILVA, R. A. **Determinação Estrutural de dois derivados nitrogenados da β-lapachona, utilizando a difração de raios X**. Dissertação: mestrado em Quimica e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas – Ufal, 2005.

SILVERMAN, R. B. **The Organic Chemistry of Drug Action**. Academic Press, 1992.

STOUT, G. H., JENSEN, L. H. **X-Ray Structure Determination: A Pratical Guide**. The MacMillan Company, USA, 1989.

STREITWIESER, A.; HEATHCOCK, C. H.; KOSOWER, E. M. **Introduction to Organic Chemistry.** New Jersey: Prentice-Hall. 1998.

THOMAS, G. **Química Medicinal uma Introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

THOMSON, R. H. **Distribuition of Naturally occurring quinones**. Pharm. Weekbl. [Sci], vol.13, n. 2, p. 70-73, 1991.

URBINA, J. A., DOCAMPO, R. **Specific chemotherapy of Chagas desease: controversies and advances, Trends in Parasitol**, Oxford, vol. 19, p. 495-501, 2003.

VERONESI, R. **Doenças Infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 674-705, 1991.

VISSER, A. J. W. G.; ROLINSKI, O. J. **Basic Photophysics**. Departamento de Física, Universidade de Strathclyde Scottish Universities Physics Alliance, Grupo de Fotofísica de Glasgow, Reino Unido, 2010. Disponível em: http://www.photobiology.info/Visser-Rolinski.html. Acessado em: 16/06/2010.

WHO – **WORLD HEATH ORGANIZATION**, Genebra, Suíça. Disponível em: www.who.int/ctd/chagasdts. 2000. Acessado em: 07/06/2009.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo