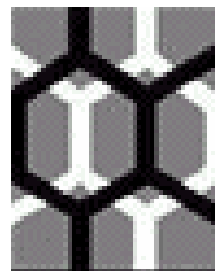


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
LABORATÓRIO DE CRISTALOGRAFIA E
MODELAGEM MOLECULAR
CURSO DE PÓS – GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E
BIOTECNOLOGIA**



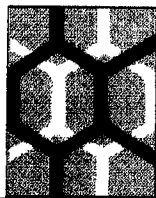
ESTUDO CRISTALOQUÍMICO DE DOIS DERIVADOS DO LAPACHOL UTILIZANDO A DIFRAÇÃO DE RAIOS X

CINTHIA RÉGIA DOS SANTOS FREITAS

Dissertação apresentada ao
Instituto de Química e
Biotecnologia da Universidade
Federal de Alagoas, para
obtenção do Título de Mestre em
Química e Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Mariano Alves Pereira

Maceió – AL
2006



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

Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas
Tel. 55 82 214-1384 Fax. 55 82 214-1389
www.qui.ufal.br

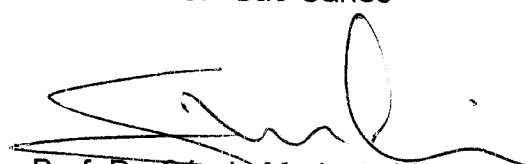
Campus A. C. Simões
Tabuleiro dos Martins
57072-970
Maceió-AL
Brasil

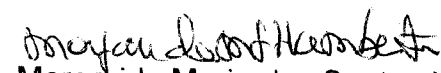
Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de **Cinthia Régia dos Santos Freitas**, intitulada: "**Estudo Cristaloquímico de dois Derivados do Lapachol através da Difração de Raios X**", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas em 28 de setembro de 2006, às 14:00 horas na sala da Multimeios do Bloco 07.

COMISSÃO JULGADORA


Prof. Dr. Mariano Alves Pereira
Orientador – IQB/UFAL


Prof. Dr. Javier Alcides Ellena
IF/USP-São Carlos


Prof. Dr. Sérgio Modesto Vechi
IQB/UFAL


Prof.ª Dr.ª Margarida Maria dos Santos Humberto
IQB/UFAL

Aos pais, Gisete e Jairo, por todo apoio, carinho e incentivo;

Aos meus irmãos, Adolfo e Marcos, por estarem sempre ao meu lado;

Ao meu esposo, Marcelo, pela paciência e companheirismo nos momentos mais importante da minha vida;

Aos meus filhos , Maria Eduarda e Gabriel, por todo seu amor, que transborda a cada sorriso.

Este trabalho contou com o apoio das seguintes instituições:

UFAL
CAPES
FAPEAL
CNPq

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, pela minha vida e por tudo que conquistei;

Ao Prof. Dr. Mariano Alves Pereira, pela oportunidade que me confiou.
Por toda paciência, amizade e valiosos ensinamentos que jamais serão esquecidos;

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto De Simone, pela atenção, harmonia e simplicidade que sempre transmitiu nos momentos em que recorri;

A Prof^ª. Dra. Valéria Rodrigues dos Santos Malta, pela amizade durante a realização deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Antônio Ventura Pinto, pelas amostras enviadas;

Aos Professores Sérgio Modesto Vechi e Margarida Maria dos Santos Humberto pelas valiosas sugestões no exame de qualificação;

Aos Professores do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, por todo aprendizado transmitido durante as disciplinas cursadas;

Aos amigos e colegas do Laboratório de Cristalografia do Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL;

Enfim a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	vi
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
OBJETIVOS	x
CAPÍTULO I	1
1.1 - Considerações Gerais da Doença de Chagas	2
1.1.1 – Introdução	2
1.1.2 - <i>Trypanosoma cruzi</i>	3
1.1.3 – Quadro Clínico	5
1.1.4 – Tratamento	7
1.2 - Situação da Doença de Chagas no Estado de Alagoas	9
CAPÍTULO II	11
2.1 - Introdução à Cristalografia	12
2.2 – Raios X	14
2.2.1 – Introdução	14
2.2.2 – Geração de Raios X	16
2.2.2.1 – Tubos de Raios X	16
2.2.2.2 – O Espectro Contínuo	17
2.2.2.3 – O Espectro Característico	19
2.2.3 - Detecção de Raios X	23
2.3 - Cristal	25
2.3.1 – Evolução do Conceito, Periodicidade e Simetria	25
2.3.2 – Cella Unitária, Sistemas Cristalinos e Retículo de Bravais	29
2.4 – Índices de Miller	33
2.5 – Interação dos Raios X com o Cristal	34

2.6 – A Lei de Bragg	36
2.7 – Fator de Espalhamento Atômico	40
2.8 – O Fator de Estrutura	43
2.9 – Densidade Eletrônica	45
CAPÍTULO III	48
3.1 – Considerações Gerais sobre Resolução Estrutural	49
3.2 – Cristalização	50
3.3 – Coleta de Dados	53
3.4 – Redução dos Dados	56
3.4.1 – O Fator de Lorentz (L)	57
3.4.2 – O Fator de Polarização (p)	57
3.4.3 – O Fator de Absorção, (A)	58
3.5 – Resolução de Estruturas	59
3.5.1 - O Problema da Fase	59
3.5.2 - Métodos Diretos	60
3.6 – Refinamento da Estrutura	60
CAPÍTULO IV	62
4.1 – Origem e Importância das Amostras em Estudos	63
4.2 - Determinação da Estrutura Molecular e Cristalina do 2 – hidroxí – 3 - (2 – metil – propenil)1,4 naftoquinona (nor-lapachol ou nl)	65
4.2.1 - Resultados Experimentais e Discussões para nl	67
4.3 - Determinação da Estrutura Molecular e Cristalina do 2-Acetoxi-3-(3-metil-1-butenil)-1,4-naftoquinona (ail)	79
4.3.1 - Resultados Experimentais e Discussões para ail	79
CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Áreas endêmicas da doença de Chagas.	2
Figura 2 -	Duas das espécies mais comuns de triatomíneos, transmissores do <i>T. cruzi</i> : A) <i>Triatoma infestans</i> e <i>Panstrongylus megistus</i> .	3
Figura 3 -	<i>Trypanosoma cruzi</i> - forma sanguínea tripomastigota.	4
Figura 4 -	Ciclo de vida do parasita <i>Trypanosoma cruzi</i> .	5
Figura 5 -	Sinal de Romaña, característico da fase aguda da doença de Chagas.	6
Figura 6 -	Comprometimento do aparelho digestivo – aumento do calibre do esôfago e do intestino.	6
Figura 7 -	Fórmula estrutural de três drogas utilizadas no tratamento etiológico da doença de Chagas.	8
Figura 8 -	Fórmula estrutural da droga violeta genciana, único quimioprofilático disponível para a desinfecção de sangue contaminado pelo <i>T. cruzi</i> .	9
Figura 9 -	Figuras de Steno, obtida por seccionamento do prisma hexagonal dos cristais de quartzo.	13
Figura 10 -	Radiografia feita por Röntgen.	14
Figura 11 -	Espectro da radiação eletromagnética em frequência e em comprimento de onda.	15
Figura 12 -	Tubo moderno de raios X.	17
Figura 13 -	Espectro de emissão contínuo resultante do fenômeno de espalhamento. Alvo de Molibdênio.	18
Figura 14-	Esquema de transição entre camadas eletrônicas de um átomo. Absorção e emissão de fótons.	20
Figura 15 -	Esquema de transições eletrônicas possíveis num determinado átomo.	21
Figura 16	Parte de um espectro característico de um alvo de molibdênio.	22

Figura 17 -	Espectro contínuo (a), espectro característico (b) e espectro de emissão total (c).	23
Figura 18 -	A estrutura dos cristais, sugerida por Hauy.	26
Figura 19 -	Esquema da difração de raios X e um lauegrama.	27
Figura 20 -	A estrutura do cloreto de sódio.	28
Figura 21 -	Ilustração de simetria no cotidiano.	29
Figura 22 -	a) Cella unitária; b) Conceito de retículo.	30
Figura 23 -	Os catorze retículos de Bravais.	32
Figura 24 -	Posição de um plano em relação aos três eixos de uma cela unitária.	33
Figura 25 -	Experimento de difração de fenda dupla.	35
Figura 26 -	(a) Interferência construtiva (ondas em fase); (b) Interferência destrutiva (ondas fora de fase).	36
Figura 27 -	Difração de raios X por um cristal	37
Figura 28 -	Cones de difração para uma linha de centros espalhadores.	38
Figura 29 -	Cones de difração para três linhas de centros espalhadores não coplanares, interceptando numa linha em comum.	39
Figura 30 -	Modelo atômico simplificado e os raios espalhados por um átomo.	40
Figura 31 -	Curvas típicas de fatores de espalhamento atômico.	42
Figura 32 -	A resultante de N ondas.	43
Figura 33 -	Técnica de evaporação lenta do solvente.	51
Figura 34 -	Técnica de difusão de vapor.	52
Figura 35 -	Técnica de difusão de líquidos.	52
Figura 36 -	Vista do difratômetro automático <i>KappaCCD</i> do laboratório de cristalografia e modelagem molecular do IQB-UFAL.	53
Figura 37 -	Representação esquemática do goniômetro kappa.	54
Figura 38 -	Esqueleto básico das quinonas.	63
Figura 39 -	Lapachol e lapachonas.	64
Figura 40 -	Representação ORTEP da molécula nl com os átomos identificados.	70

Figura 41 -	Representação ORTEP da molécula nl , destacando as regiões planares.	70
Figura 42 -	Esquema de ligações de hidrogênio da nl .	75
Figura 43 -	Empacotamento cristalino da nl .	76
Figura 44 -	Lapachol (a) e Desoxilapachol (b).	76
Figura 45 -	Representação ORTEP-3 da molécula ail com os átomos identificados.	81
Figura 46 -	Representação ORTEP-3 da molécula ail destacando regiões planares da molécula.	81
Figura 47 -	A cela unitária do ail , destacando as quatro moléculas.	87
Figura 48 -	Interações intermoleculares na molécula ail .	88
Figura 49 -	Interações intramoleculares na molécula ail .	89

TABELAS

Tabela 1 -	Os sete sistemas cristalinos.	31
Tabela 2 -	Principais dados cristalográficos da molécula nl .	69
Tabela 3 -	Parâmetros posicionais em angstrom e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos - excluídos os hidrogênios – do ln , com os respectivos desvios padrão entre parênteses.	71
Tabela 4 -	Distâncias interatômicas em angstrom para nl , com seus respectivos desvios padrão entre parênteses.	72
Tabela 5 -	Ângulos de ligação em graus para nl , com os respectivos desvios padrão entre parênteses.	72
Tabela 6 -	Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom para os átomos de hidrogênio do nl .	73
Tabela 7 -	Ângulos de torção em graus para as ligações interatômicas do nl .	74
Tabela 8 -	Interações de hidrogênio intermoleculares e intramoleculares para ln .	75
Tabela 9 -	Principais dados cristalográficos da molécula ail .	80
Tabela 10 -	Parâmetros posicionais em angstrom e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos - excluídos os hidrogênios – do ail , com os respectivos desvios padrão entre parênteses.	82
Tabela 11 -	Distâncias interatômicas em angstrom para o ail , com seus respectivos desvios padrão entre parênteses.	83
Tabela 12 -	Ângulos de ligação em graus para o ail com os respectivos desvios padrão entre parênteses.	84
Tabela 13 -	Coordenadas atômicas fracionárias para os átomos de hidrogênio do ail .	85
Tabela 14 -	Ângulos de torção em graus para as ligações interatômicas o ail .	86

Tabela 15 - Interações de hidrogênio intermoleculares e intramoleculares para **ail**.

88

RESUMO

Este trabalho apresenta um estudo cristaloquímico feito sobre dois compostos derivados do lapachol: 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-1,4-naftoquinona **(nl)** e 2-acetoxi-3-(3-metil-1-butenil)-1,4-naftoquinona **(ail)**. O composto denominado de **(nl)** cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, com parâmetros $a = 4,3564(2)$ Å; $b = 16,4069(8)$ Å; $c = 15,8598(7)$ Å; $\beta = 94,793(2)$ Å, com um volume: $V = 1129,62$ Å³; $Z = 4$ moléculas por cela unitária; $D_c = 1,342$ g/cm³.

Foram coletadas 2585 reflexões únicas com o uso do Difratorômetro Automático KappaCCD da Enraf-Nonius, radiação monocromatizada por um cristal de grafite e após a aplicação do critério de aceitação $F > 4\sigma(F)$ foram consideradas 2585 reflexões observadas. O R final considerando-se todas reflexões é de 0,1029 e de 0,0751 considerando-se apenas as reflexões observadas. O composto denominado de **(ail)** cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, com parâmetros $a = 9,4070(2)$ Å; $b = 5,4251(1)$ Å; $c = 28,8110(7)$ Å; $\beta = 95,671(10)$ Å, com um volume: $V = 1463,14$ Å³; $Z = 4$ moléculas por cela unitária; $D_c = 1,291$ g/cm³. Foram coletadas 2573 reflexões únicas com o uso do Difratorômetro Automático KappaCCD da Enraf-Nonius, radiação monocromatizada por um cristal de grafite e após a aplicação do critério de aceitação $F > 4\sigma(F)$ foram consideradas 2573 reflexões observadas. O R final considerando-se todas reflexões é de 0,0786 e de 0,0550 considerando-se apenas as reflexões observadas.

ABSTRACT

This work presents a crystallochemistry study of two lapachol derivative compounds, 2-hydroxy-3-(2-methyl-propenyl)-1,4-naftoquinone (**nl**) and 2-acetoxy-3-(3-methyl-1-butenyl)-1,4-naftoquinone (**ail**). The **nl** compound crystallizes in the monoclinic system and belongs to space group $P2_1/c$, with parameters $a = 4.3564(2) \text{ \AA}$, $b = 16.4069(8) \text{ \AA}$, $c = 15.8598(7) \text{ \AA}$, $\beta = 94.793(2)^\circ$, with volume: $V = 1129.62 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ molecules per unit cell, $D_c = 1.342 \text{ g/cm}^3$. The intensities of the reflexions were collected on a KappaCCD automatic diffractometer equipped with a graphite monochromator and using $\text{MoK}\alpha$ radiation. From the 2585 independents reflections measured, 2585 with $F > 4\sigma(F)$ were considered observed. The final disagreement factor R was 0.0751 for the reflections considered observed and 0.1029 for all the reflections. The **ail** compound crystallize in the monoclinic system and belongs to space group $P2_1/c$, with parameters, $a = 9.4070(2) \text{ \AA}$, $b = 5.4251(1) \text{ \AA}$, $c = 28.8110(7) \text{ \AA}$, $\beta = 95.671(10)^\circ$, with a volume: $V = 1463.14 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ molecules for unit cell, $D_c = 1.291 \text{ g/cm}^3$. From the 2573 independents reflections measured, 2573 with $F > 4\sigma(F)$ were considered observed. The final disagreement factor R was 0.0550 for the reflections considered observed and 0.0786 for all the reflections.

OBJETIVOS

Geral

Obter as estruturas cristalinas e moleculares de duas substâncias com possíveis potenciais de atividades biológicas.

Mostrar que a Cristalografia está inter-relacionada com outras ciências;

Específicos

Determinar as estruturas cristalinas e moleculares de compostos que apresentam problemas de interpretação nas análises espectroscópicas ou elementares, bem como de produtos naturais que apresentem comprovadas ou potenciais características de atividades farmacológicas.

Determinar a conformação tridimensional das moléculas e caracterizar o empacotamento cristalino a fim de identificar as possíveis interações de hidrogênio, podendo com isto verificar como as moléculas estão mantidas no empacotamento cristalino e como estas interações poderão estar influenciando na conformação e nas propriedades das moléculas.

CAPÍTULO I

1.1 – Considerações Gerais da Doença de Chagas

1.1.1 – Introdução

A doença de Chagas é uma endemia da América Latina (figura 1) causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, o qual é transmitido para o hospedeiro humano, principalmente, pelas fezes do inseto vetor hematófago conhecido como “barbeiro” ou “chupão”, sendo as espécies mais comuns deste triatomíneo, o *Triatoma infestans* e o *Panstrongylus megistus* (figura 2), entre outros [MONCAYO, 1999].



Figura 1 – Áreas endêmicas da doença de Chagas.

[Organização Mundial de Saúde – <http://www.who.int/ctd/chagas/geo.htm>, acesso em 15/04/06].

Estes insetos encontram um hábitat favorável nas frestas das paredes de barro ou de madeira das chamadas casas de pau-a-pique, que são encontradas principalmente na zona rural e na periferia da zona urbana (nas favelas), mostrando que esta infecção está diretamente ligada ao *status* social do homem. Entretanto, o movimento migratório do homem do campo para a cidade, ocorrido nas décadas de 1970 e 1980 na América Latina, mudou o padrão epidemiológico tradicional da doença de Chagas, transformando-a numa infecção urbana, transmitida principalmente através da transfusão sanguínea [MONCAYO, 1999].

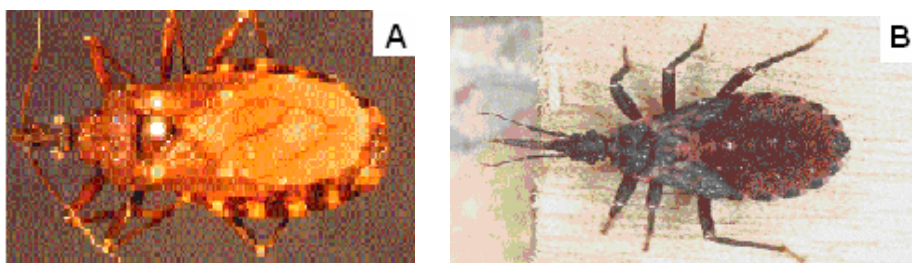


Figura 2 – Duas das espécies mais comuns de triatomíneos, transmissores do *T. cruzi*: A) *Triatoma infestans* e B) *Panstrongylus megistus*.

[<http://www.biosci.ohio-state.edu/~parasite>, acesso em 15/04/06].

1.1.2 - *Trypanosoma cruzi*

O *Trypanosoma cruzi* (figura 3) foi descoberto em 1909, em Lassance, Minas Gerais, por Carlos Chagas, um cientista brasileiro que lá se encontrava trabalhando no combate à malária que atingia aquela região por ocasião da construção de uma ferrovia [NEVES *et al.*, 2000]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 16-18 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo *T. cruzi* e cerca de outras 120 milhões correm o risco de se infectarem. Este protozoário pertence à classe *Mastigophora*, ordem *Kinetoplastida* e família *Trypanosomatidae* [MONCAYO, 1999].

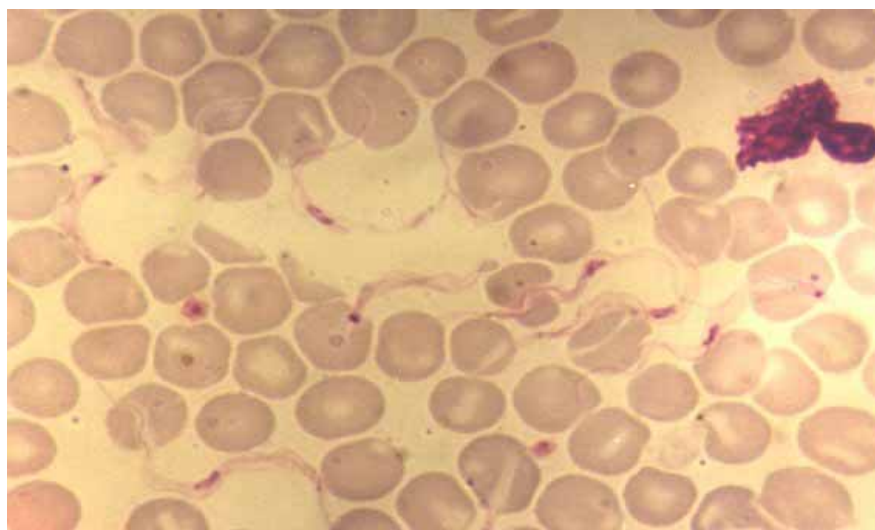


Figura 3 - *Trypanosoma cruzi* - forma sanguínea tripomastigota.

[<http://www.ufrgs.br/para-site/Imagensatlas/Protozoa>, acesso em 15/04/06].

O ciclo de vida deste parasita é complexo (figura 4), do tipo heteroxênico, ou seja, parte do ciclo se passa no hospedeiro mamífero e parte no inseto-vetor, sendo que sua morfologia varia dependendo do hospedeiro e da fase evolutiva. No hospedeiro mamífero são encontradas duas formas principais: amastigotas, encontradas no interior das células de vários órgãos formando os chamados ninhos parasitários; e tripomastigotas, encontradas no sangue circulante. No inseto-vetor encontram-se as formas: epimastigotas (formas de multiplicação), no intestino posterior presas às paredes ou livres na luz intestinal; e tripomastigotas metacíclicos (formas infectantes) na luz do reto.

Embora nos últimos anos o conhecimento da composição química e da bioquímica do *T. cruzi* tenha progredido, seu estudo ainda é bastante incompleto. O conhecimento das vias metabólicas do parasita é extremamente importante pois poderá orientar a descoberta de substâncias químicas que interfiram com seu metabolismo, levando este parasita à morte.

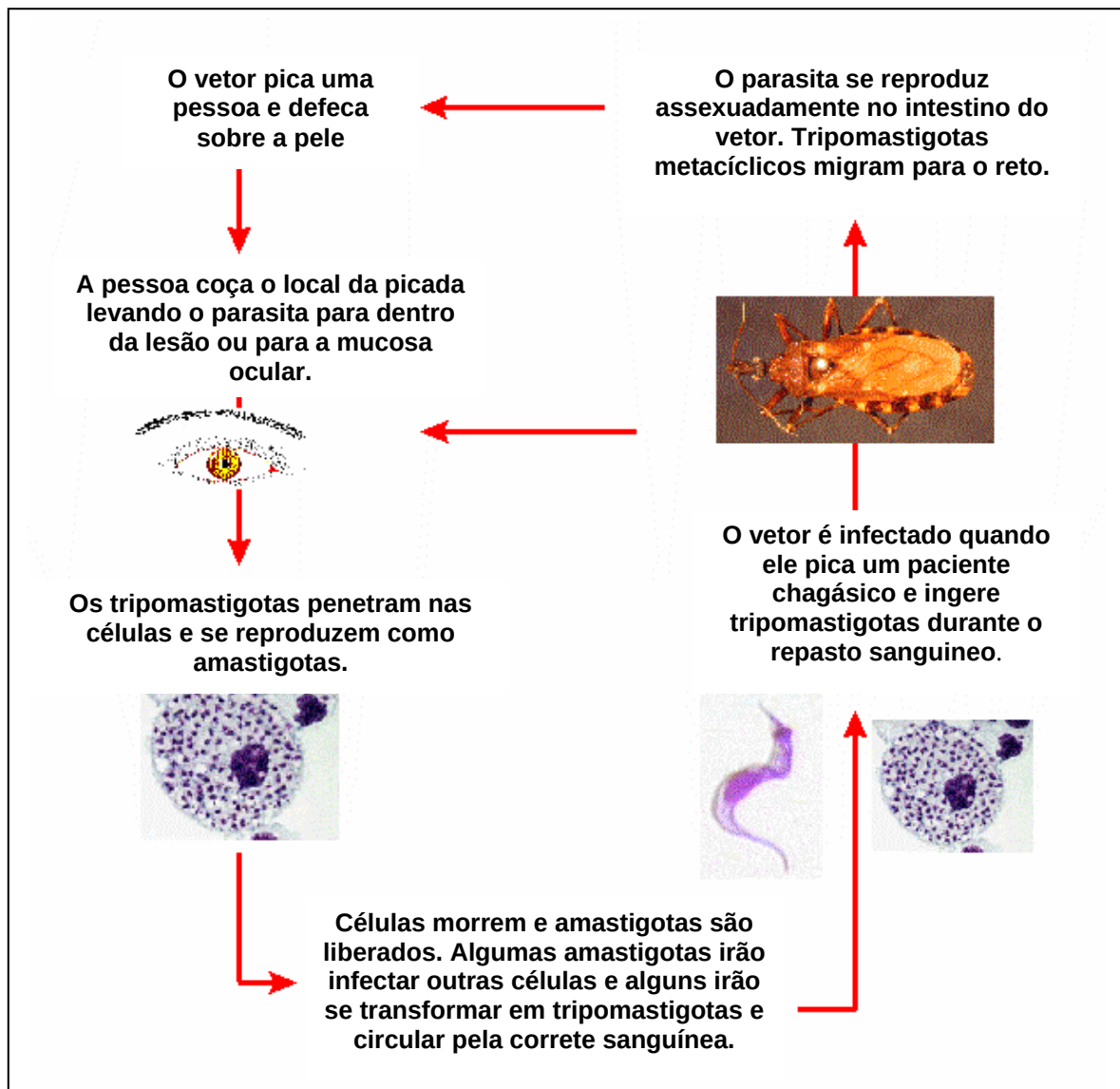


Figura 4 – Ciclo de vida do parasita *Trypanosoma cruzi*.

[<http://homepages.uel.ac.uk/4803k/>, acesso em 15/04/06].

1.1.3 – Quadro Clínico

O quadro clínico da doença de Chagas é caracterizado por manifestações da penetração do agente, tais como: reação eritematosa com edema, quando ocorre penetração pela pele (chagoma de inoculação); edema palpebral (sinal de Romaña - figura 5), quando ocorre penetração pela conjuntiva ocular. Após o quadro local, ocorre parasitemia com acometimento de vários órgãos, como

fígado, baço, coração, sistema nervoso e esôfago. Embora, em geral, após a parasitemia, o indivíduo permaneça assintomático por vários anos, segundo Moncayo (1999), dados levantados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [VERONESI, 1991], mostram que a forma crônica da doença pode evoluir principalmente com alterações cardíacas (cerca de 27% dos pacientes infectados) o que pode levar à morte súbita. Outras alterações são distúrbios digestivos (megavísceras - figura 6) atingindo cerca de 6% dos pacientes infectados e outros 3% são acometidos por danos ao sistema nervoso periférico.

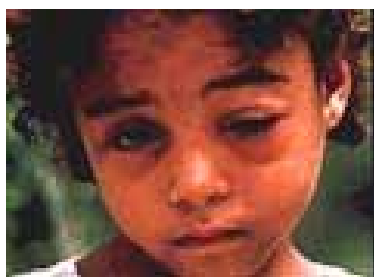


Figura 5 – Sinal de Romaña, característico da fase aguda da doença de Chagas.

[<http://www.who.int/ctd/chagas/geo.htm>, acesso em 15/04/06].

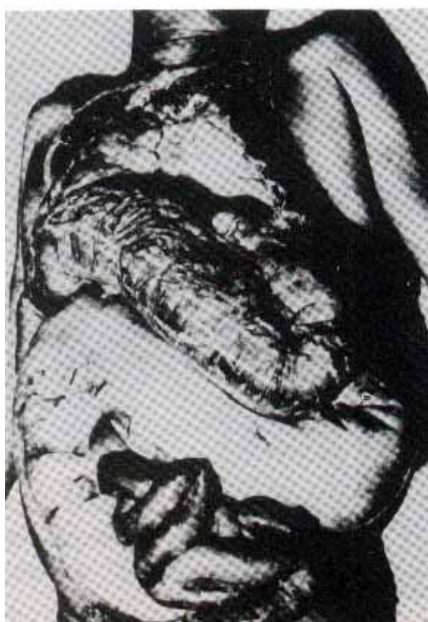


Figura 6 – Comprometimento do Aparelho Digestivo – aumento do calibre do esôfago e do intestino.

A doença de Chagas, devido a sua grande difusão, à gravidade das manifestações que pode ocasionar, ao fato de não ter até hoje uma quimioterapia efetiva para o tratamento dos pacientes infectados e pela complexidade da sua profilaxia, representa um grave problema sanitário, inutilizando anualmente milhares de pessoas em idade produtiva. A incidência da infecção está próxima a um milhão de casos por ano, sendo que cerca de 45.000 pacientes infectados pelo *T. cruzi* morrem anualmente como consequência direta da doença de Chagas. [MONCAYO, 1993].

1.1.4 – Tratamento

Atualmente o tratamento da doença de Chagas é mais sintomático do que etiológico. O tratamento sintomático procura amenizar as múltiplas manifestações da doença, assim, por exemplo, utilizam-se diuréticos para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva; amiodorana para o tratamento da extra-sístolia ventricular; e implantação de marcapasso cardíaco artificial para as bradiarritmias. Para o tratamento etiológico, três drogas têm sido utilizadas, porém, sem sucesso, até recentemente: o nifurtimox e o benzonidazol (figura 7), que atuam através do *stress* oxidativo; e o alopurinol (figura 7), uma droga experimental no tratamento da doença de Chagas, que atua através da inibição da síntese protéica.

O nifurtimox (Lampit, da Bayer), tem sido administrado na dose de 10-15 mg/kg de peso corpóreo por dia durante 60, 90 ou 120 dias, dependendo da tolerância; e o benzonidazol (Rochagan, da Roche), na dose de 5-10 mg/kg de peso corpóreo/dia durante 60 dias. Ambos apresentam sérios efeitos colaterais como: hiporexiaⁱ, perda de peso, náuseas, vômitos, alergia cutânea e neuropatia periféricaⁱⁱ [VERONESI, 1991].

A eficácia destas drogas ainda é duvidosa, uma vez que os resultados dos tratamentos de infecções agudas não têm sido homogêneos em muitos países, provavelmente devido às diferenças de sensibilidade à estas drogas pelas diversas

ⁱ Diminuição da concentração de oxigênio nos tecidos.

ⁱⁱ Doença que afeta a um (mononeuropatia) ou vários nervos (polineuropatia).

cepas de *T. cruzi* [CINQUE *et al.*, 1998], e encontra-se ainda sob intensa avaliação [NETO, 1999].

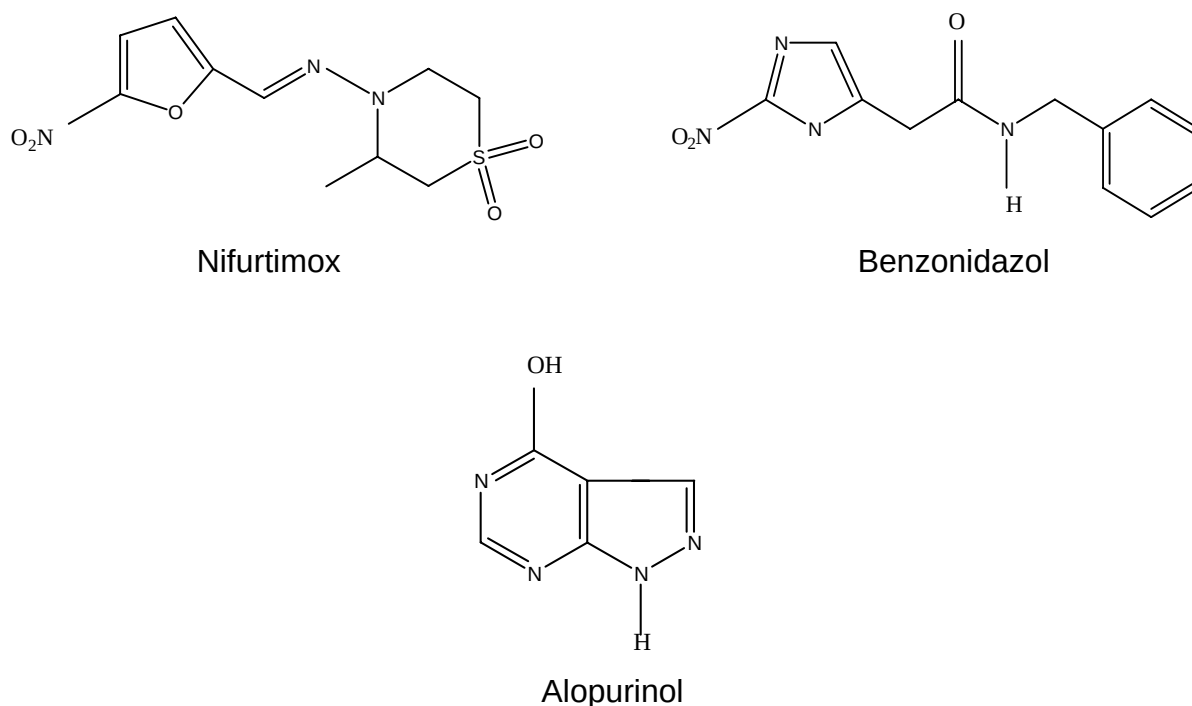


Figura 7 – Fórmula estrutural de três drogas utilizadas no tratamento etiológico da doença de Chagas.

Apesar de inúmeros estudos [MUNIZ *et al.*, 1946; PIZZI, 1957; FERNANDES, 1970; BUA *et al.*, 1991; ARAUJO e MOREIN, 1991], não existe até hoje uma vacina eficaz contra a doença de Chagas.

Como agente quimioprolático, para a prevenção da transmissão da doença de Chagas via transfusão sanguínea, a única droga disponível até o momento é a violeta genciana, cloreto de hexametil-pararosanilina, (figura 8) [CINQUE *et al.*, 1998]. Entretanto, esta droga se mostrou carcinogênica em estudos com animais, sendo que seu uso tem sido contra-indicado por questões de segurança [DOCAMPO e MORENO, 1985].

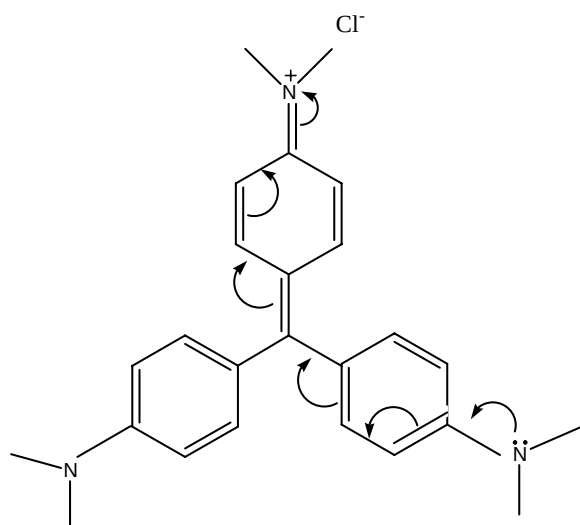


Figura 8 – Fórmula estrutural da droga violeta genciana.

1.2 – Situação da Doença de Chagas no Estado de Alagoas

Em relação à Doença de Chagas, de acordo com o Sistema Nacional de Informação de Agravos e Notificações (Sinan), a situação parece estabilizada. Nos últimos três anos, foram notificados apenas 144 casos em todo o Estado. Na década de 90, o Ministério da Saúde constatou uma redução no número de casos da doença. Mas não há estimativa total de casos existentes por se tratar de uma doença que, no início, é assintomática.

Apesar de ser uma endemia rural, Maceió registrou nos últimos três anos 32 casos da doença, seguido de União dos Palmares, com 15 casos, e São José da Tapera, com 12. A prevenção da doença consiste basicamente em investimentos em saneamento, no combate ao agente transmissor e na melhoria das condições de habitação, uma vez que o inseto costuma se abrigar nas frestas de paredes de barro ou madeira [<http://gazetaweb.globo.com/gazeta/Frame.php?f=Materia.php&c=25130&e=334>, acesso em 20/05/06].

A luta contra os barbeiros vem sendo assumida em nosso país por programas governamentais, na busca ativa da presença de vetores da doença de Chagas ou de vestígios deles. A finalidade desses programas é indicar onde estão

presentes os vetores da doença, o grau, densidade, circunstâncias e importância dessa presença [<http://www4.prossiga.br/Chagas/doenca/sec/dc-cd-571/dc-cd-571-01.html>, acesso em 15/04/06].

No próximo capítulo será discutido a fundamentação teórica da técnica envolvida neste trabalho, passando pelo conceito de raios X e a interação do mesmo com o cristal.

CAPÍTULO II

2.1 - Introdução à Cristalografia

A Cristalografia é a ciência dos cristais que estuda sua origem, crescimento, forma exterior, estrutura interna e suas propriedades. O termo cristal é de origem grega – Krystallos – e foi primeiramente utilizado em relação à substância hoje conhecida como quartzo. Os filósofos naturais observaram nas montanhas a presença de um material branco ou vítreo com reflexões da luz visível em suas facetas. Pensava-se tratar da forma permanente do gelo obtido pelo frio constante presente nas montanhas. Passaram a chamar tal material de cristal cujo significado é gelo transparente, que havia sido resfriado a tal ponto que não podia voltar a se fundir.

Dessa forma, a palavra cristal quando se difundiu associou-se a quase tudo que era transparente. A bola da cartomante ficou conhecida como bola de cristal e a parte transparente do olho foi determinada de cristalino. Ainda hoje usamos na nossa linguagem do cotidiano resquício dessa idéia. É comum ouvir expressões do tipo: “claro como um cristal ou águas cristalinas”, por causa da permanência da idéia de transparência que é associada ao termo em questão.

No meio científico, o conceito de cristal foi evoluindo com o passar do tempo. Os primeiros cientistas naturalistas observaram que algumas rochas apresentavam aspecto externo irregular e outras, no entanto, apresentavam faces regulares e perfeitamente definidas. Ao tipo de material que apresentava tal característica passou a se chamar de cristal. Assim sendo, a condição para uma substância ser considerada cristal estava no fato da mesma apresentar um aspecto externo regular e bem definido e não na sua transparência **[KLEIN e HURKBUT, 1985]**.

Um dos primeiros trabalhos explorando as características externas dos cristais foi feito em 1669, por Niels Stensen que, após realizar as primeiras

observações dos ângulos definidos por faces cristalinas dos cristais de quartzo (figura 9), descobriu a primeira lei básica da cristalografia – a lei da constância dos ângulos.



Figura 9 – Figuras de Steno, obtida por seccionamento do prisma hexagonal dos cristais de quartzo.

Em 1772, após realizar um grande número de medidas, De l' Isle generalizou a lei de Stensen para um grande número de substâncias e observou que, as faces correspondentes em diferentes cristais da mesma substância, independentemente da sua forma e desenvolvimento, à temperatura constante, definem ângulos diedros iguais, ou seja, tais ângulos são característicos da substância em estudo e não da forma da mesma **[BORGES, 1980]**.

Hoje, com o avanço das pesquisas feitas em diversas áreas, o termo cristal é utilizado para qualquer sólido que tenha o arranjo interno ordenado e periódico. Esse novo conceito de cristal só foi possível graças à descoberta dos raios X por Roentgen. Tal radiação tornou-se uma ferramenta poderosa para diversos pesquisadores, uma vez que ela penetrando no interior da matéria, revela importantes informações inerentes à substância em estudo.

Desta forma, o conceito de cristal evoluiu de uma conotação de transparência para uma propriedade geométrica, passando pela predominância da regularidade da forma externa e, finalmente, voltando-se para o aspecto regular de caráter puramente interno **[KLEIN e HURKBUT, 1985]**.

2.2 – Raios X

2.2.1 – Introdução

Em 8 de novembro de 1895, Wilhelm Conrad Roentgen descobriu os raios X, além de fazer a primeira radiografia da história. Isto ocorreu quando Roentgen estudava o fenômeno da luminescência produzida por raios catódicos num tubo de Crookes. Este dispositivo foi envolvido por uma caixa de papelão negro e guardado numa câmara escura. Próximo à caixa, havia um pedaço de papel recoberto de platino cianeto de bário.

Conrad Roentgen percebeu que, quando fornecia corrente elétrica aos eletrodos do tubo, este, emitia uma radiação que velava a chapa fotográfica. Intrigado, resolveu intercalar entre o dispositivo e o papel fotográfico corpos opacos à luz visível. Desta forma obteve provas de que vários materiais opacos à luz, diminuía sem, no entanto, eliminar a emissão desta estranha radiação.

Isto indicava que a energia atravessava facilmente os objetos, e se comportava como a luz visível. Após exaustivas experiências, Roentgen resolveu pedir para sua esposa pôr a mão entre o dispositivo e o papel fotográfico. A foto revelou a estrutura óssea interna da mão humana, com todas as suas formações ósseas. Foi a primeira chapa de raios X (figura 10), nome dado pelo cientista à sua descoberta [<http://www.geocities.com/capecanaveral/7754/raio-x.htm>, acesso em 14/08/06].



Figura 10 - Radiografia feita por Röntgen.

Do ponto de vista cristalográfico, a propriedade dos raios X de capital interesse está no fato destes, por apresentarem um caráter ondulatório, sofrerem o fenômeno da difração quando atravessam redes ou retículos cujas distâncias entre planos sejam de mesma ordem do comprimento de onda incidente. Os retículos que se enquadram na condição anteriormente mencionada são os retículos cristalinos [CULLITY e STOCK, 2001]. Dessa forma, a difração de raios X pelos cristais é um fenômeno de fundamental importância para vários campos de pesquisas porque pode ser utilizado para obter-se informações sobre as posições relativas dos átomos num sólido.

Os resultados advindos da utilização da técnica em questão fornecem dados valiosos para compreensão da estrutura molecular e como esta pode estar relacionada com as propriedades físicas e químicas peculiares da substância em estudo.

Sabe-se hoje que os raios X são radiações eletromagnéticas da mesma natureza que a luz visível, diferindo desta apenas por possuir um comprimento de onda bem menor. A figura 11 mostra a posição dos raios X em relação às demais radiações constituintes do espectro eletromagnético.

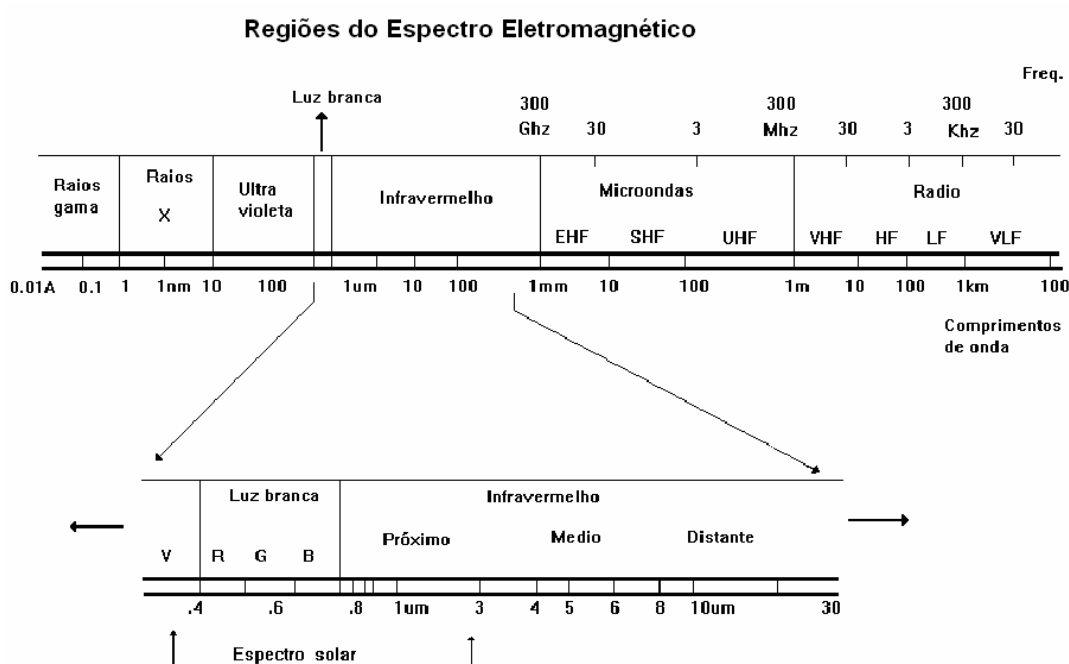


Figura 11 – Espectro da radiação eletromagnética em freqüência e em comprimento de onda [http://www.dpi.inpe.br/spring/usuario/sensorr.htm, acesso em 15/04/06]

Pelo fato dos raios X apresentarem um comprimento de onda pequeno – variando entre (0,1 a 10) Å – eles são dotados de elevadas energias e devido a esta característica são também altamente penetrantes, ou seja, apresentam a propriedade de atravessar corpos opacos a outras radiações, a não ser que a densidade eletrônica dos átomos constituintes da amostra em estudo seja bastante elevada. Dessa forma, a transparência aos raios X é, em primeira aproximação, função inversa do número atômico **[KLEIN e HURKBUT, 1985]**.

Uma vez conhecida a natureza dos raios X, serão dadas algumas informações a respeito de como tais raios são gerados e o dispositivo utilizado para este propósito, isto é, o tubo de raios X. Características de um espectro de raios X, bem como a maneira de detectá-los, serão também comentados.

2.2.2 – Geração de Raios X

2.2.2.1 – Tubos de Raios X

O dispositivo onde o raio X é gerado é denominado de tubo de raios X. A invenção que estabeleceu os modernos tubos de raios X foi patenteada, em 1916, por Coolidge.

O tubo de raios X é formado por quatro partes principais: o filamento, o alvo, a câmara de refrigeração e a janela de saída da radiação. A figura 12 mostra um esquema de tal dispositivo. Tem a forma de um cilindro de aproximadamente 5 cm de diâmetro por 30 cm de comprimento.

Todo o espaço interno do tubo fica sob alto-vácuo. O filamento, normalmente feito de fio de tungstênio, recebe uma corrente elétrica de alguns poucos amperes. O filamento se aquece por efeito Joule e atinge altas temperaturas, promovendo, assim, a emissão termiônica de elétrons. Entre o filamento e o alvo é aplicada uma grande diferença de potencial (tipicamente em torno de 40kV), possibilitando os elétrons emitidos do filamento a se acelerarem contra o alvo. Desse

modo, o alvo é bombardeado por um feixe de elétrons que “voam” através do vácuo e cuja energia cinética será função da diferença de potencial aplicada [CULLITY e STOCK, 2001].

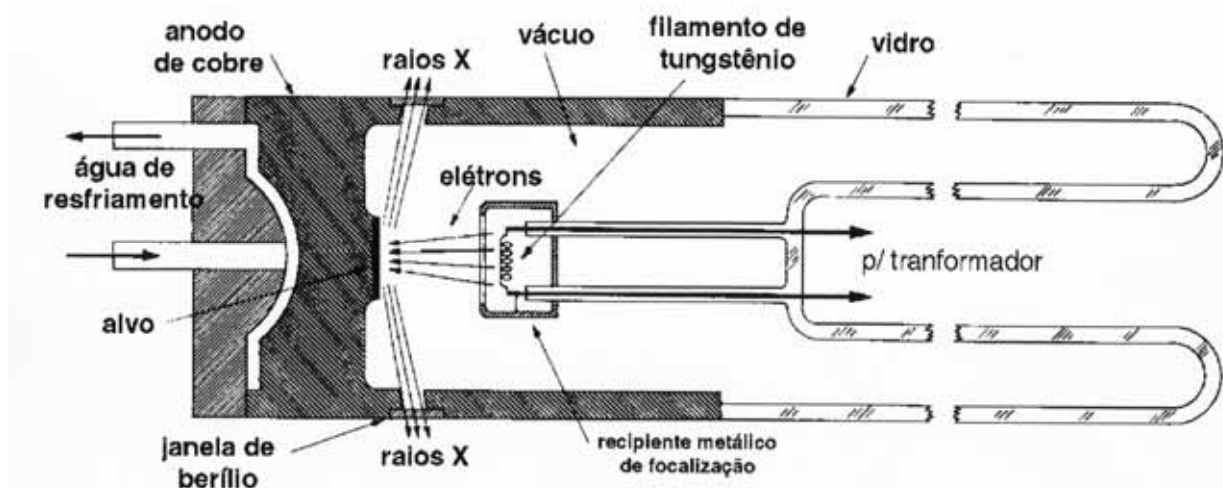


Figura 12 - Tubo moderno de raios X.

Quando certas condições são preenchidas, raios X são produzidos como resultantes de colisão no ânodo dos elétrons provenientes do cátodo. A eficiência do processo em questão é algo em torno de 1%, ou seja, a maioria da energia envolvida no choque dos elétrons com o alvo resulta na produção de calor. O alvo é escolhido de maneira tal que seja constituído de um material de alta capacidade calorífica. Isso se faz necessário para evitar que a grande quantidade de calor envolvida com o processo cause fusão do mesmo. O alvo é montado sobre um suporte e este, por sua vez, é completamente refrigerado. Deve-se tomar cuidados com a água de refrigeração uma vez que ela é fundamental para a vida útil do tubo.

2.2.2.2 – O Espectro Contínuo

Quando os raios provenientes do alvo são analisados, observa-se que eles são constituídos de um conjunto de vários comprimentos de onda e que a variação da intensidade da radiação com o comprimento de onda depende da voltagem aplicada ao tubo. Pelo fato de existirem diferentes comprimentos de onda, tal conjunto de radiação é denominado de heterocromática, contínua ou radiação branca.

Variando a composição do metal alvo, os valores mostrados em tal espectro são alterados, mas seu aspecto qualitativo se mantém. Analisando a figura 13 observa-se que a intensidade da radiação é nula até que a voltagem aplicada ao tubo atinja um valor. Em outras palavras, enquanto os elétrons não adquirirem suficiente energia, o choque com o alvo não resultará na produção de raios X.

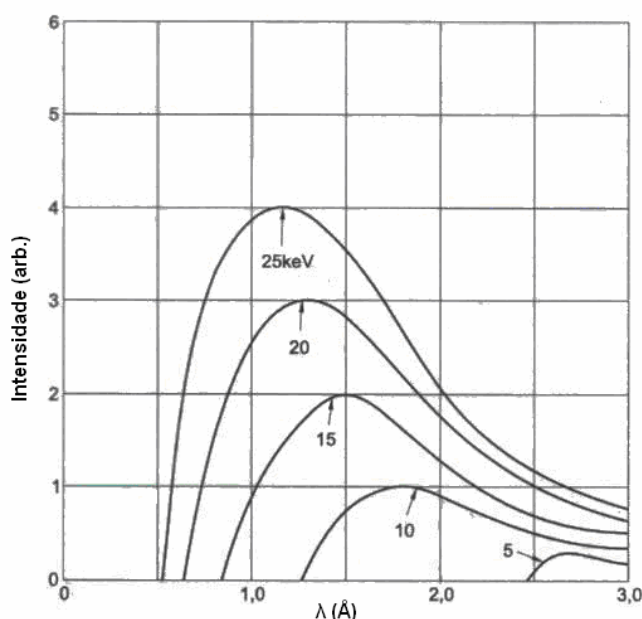


Figura 13 – Espectro de emissão contínuo resultante do fenômeno de espalhamento (Alvo de Mo).

Como já foi dito, os raios X são produzidos quando elétrons, altamente energéticos, chocam-se com um metal alvo. No entanto, nem todos os elétrons são desacelerados de maneira idêntica, ou seja, alguns são freados em um único impacto e darão origem a fótons de energia máxima (E_M), ou seja, raios X de comprimento de onda mínimo (λ_m). Uma partícula de carga e submetida a uma diferença de potencial V , adquire uma energia eV (energia do elétron antes do choque). Para o processo de transferência energética em um único estágio, podemos escrever:

$$eV = E_M = h\nu_M = hc / \lambda_m \quad (2.1)$$

sendo:

e = carga de elétrons (1.6×10^{-19} C)

V = diferença de potencial aplicado ao tubo, KV

h = constante de Planck ($6,626 \times 10^{-27}$ ergs)

c = velocidade da luz no vácuo ($3 \times 10^{10} \text{ cm.s}^{-1}$).

Substituindo seus valores e escrevendo a equação (2.1) em função de λ , temos:

$$\lambda_m (\text{\AA}) = \frac{12,4 \times 10^3}{V} \quad (2.2)$$

A equação (2.2) expressa o comprimento de onda em função da voltagem aplicada ao tubo. Dessa forma, fica claro que enquanto a voltagem de trabalho não atingir um determinado valor, não haverá a produção de raios X no tubo.

Caso os elétrons não sejam completamente freados de uma única vez, então apenas parte de sua energia eV é emitida como radiação e, assim sendo, o fóton produzido tem energia menor que a energia do processo anterior, ou seja, um comprimento de onda maior que o comprimento de onda denominado mínimo λ_m . A totalidade dos comprimentos de onda resultantes dos diversos choques constitui a região contínua ou heterocromática do espectro dos raios X [WARREN, 1969].

2.2.2.3 – O Espectro Característico

Quando a voltagem aplicada ao tubo de raios X atinge certos valores críticos característicos de cada alvo metálico, aparecem picos em certos comprimentos de onda e superpostos ao espectro contínuo. As frequências destes picos são típicas do alvo, e os picos associados são denominados de “linhas características”, formando o espectro característico do metal usado como alvo.

Este espectro aparece quando o potencial aplicado ao tubo fornece aos elétrons uma energia da mesma ordem de grandeza que a diferença energética de níveis de energia dos elétrons que constituem o alvo [KLEIN e HURKBUT, 1985]. Estes elétrons absorvem energia através do choque e realizam um salto eletrônico, deixando uma vacância em certo nível. Ao retornarem para o estado inicial, o elétron emite fótons de radiação x. O comprimento de onda depende dos níveis de energia envolvidos no salto eletrônico e, por essa razão, a sua energia é bem definida, ou

seja, com um comprimento de onda bem caracterizado e dependente apenas do átomo constituinte do metal utilizado como alvo.

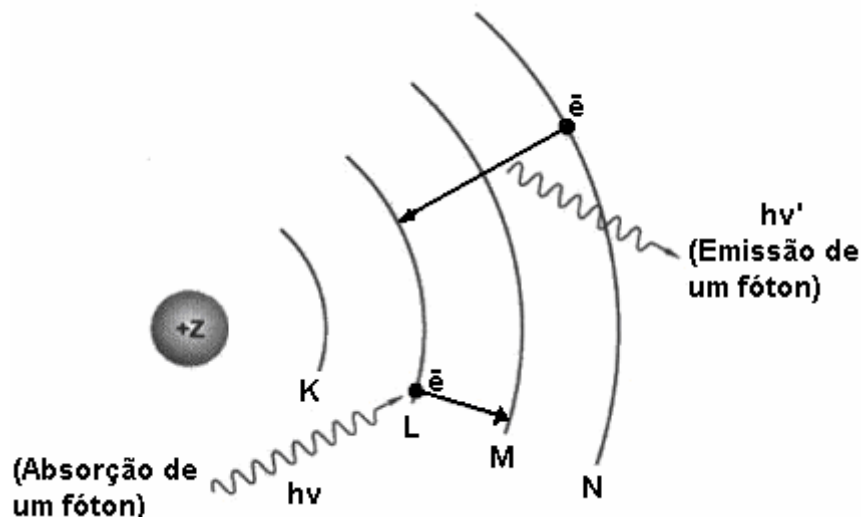


Figura 14 – Esquema de transição entre camadas eletrônicas de um átomo.
Absorção e emissão de fótons.

Normalmente, as transições de camadas superiores para as camadas K e/ou L geram fótons de raios X. Portanto os elétrons usados para bombardear os átomos devem ter energia suficiente para promover elétrons das camadas K e/ou L.

Cada átomo excitado internamente decairá para o seu estado fundamental ao longo do tempo, e cada transição que ocorrer fornecerá um fóton de determinado comprimento de onda. Essas transições são específicas para cada elemento químico e, por isso, o espectro emitido identifica esse elemento. Daí o nome espectro característico.

Assim, um dado alvo, sob bombardeamento de elétrons, torna-se fonte de radiação. Porém, apenas comprimentos de onda discretos são gerados por esse processo de transição eletrônica. Cada comprimento de onda emitido terá uma certa intensidade, porque cada transição tem uma probabilidade específica de ocorrer, regida pelas leis da física atômica. A figura 15 mostra um esquema de transições eletrônicas possíveis, onde aparece a nomenclatura usada na espectroscopia para designar cada linha de emissão. A notação, basicamente, é representada por uma

letra latina maiúscula, que indica a camada da qual o elétron transiciona, e uma letra grega minúscula, que indica o orbital do qual o elétron decaiu. Tomemos como exemplo a linha de emissão $K_{\alpha 1}$, que é gerado pela transição do orbital LIII para K; $K_{\beta 3}$ denota a linha resultante da transição de MII para K; $L_{\beta 4}$ representa MII para LI; e assim por diante.

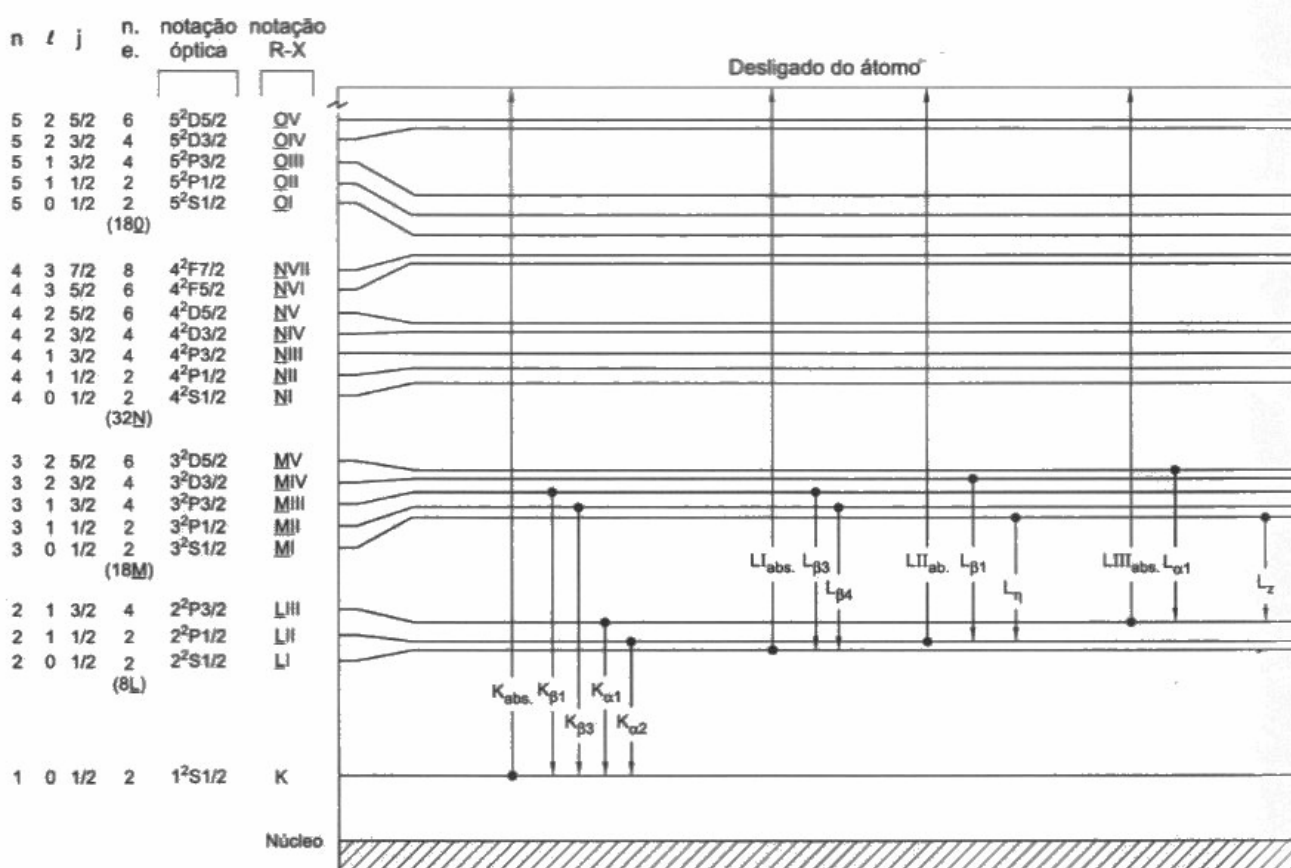


Figura 15 – Esquema de transições eletrônicas possíveis num determinado átomo.

A figura 16 mostra uma parte do espectro característico de um alvo de molibdênio, no qual se vê as linhas espectrais K_{α} e K_{β} . O espectro mostrado está simplificado, pois a linha chamada K_{α} é uma linha média, ponderada entre as linhas verdadeiras $K_{\alpha 1}$ e $K_{\alpha 2}$. Essas duas linhas são tão próximas, em termos de comprimento de onda, que, para determinados propósitos, o uso de K_{α} não causa maiores problemas. O mesmo vale para K_{β} .

Façamos uma discussão envolvendo as figuras 15 e 16. No esquema de energia da figura 15, pode-se observar que o fóton emitido da linha K_{β} é mais

energético do que o fóton da $K\alpha$. É por isso que a linha de $K\beta$ aparece com menor comprimento de onda à esquerda da linha $K\alpha$ na figura 16. Isso significa, portanto, que a probabilidade de ocorrer as transições LIII, para K, e LII, para K, é muito maior do que para as transições MII, para K, e MIII, para K. Isso compensa a menor energia de cada fóton $K\alpha$. Em outras palavras, por unidade de tempo, são emitidos muito mais fótons de baixa energia $K\alpha$ do que fótons de alta energia $K\beta$.

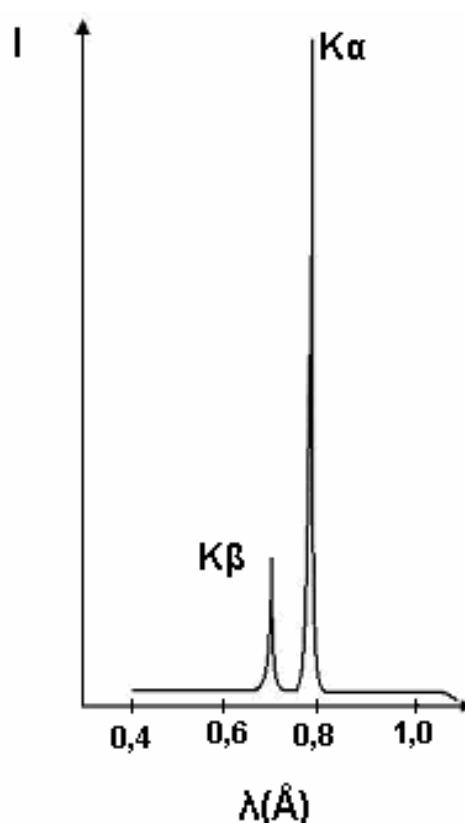


Figura 16 – Parte de um espectro característico de um alvo de molibdênio.

A figura 17 mostra o espectro de emissão total, que é a superposição do espectro contínuo ao espectro característico. Nesse espectro, o mínimo comprimento de onda emitido, λ_m , é função da energia cinética dos elétrons incidentes. As posições das várias linhas características dependem do elemento químico que constitui o alvo [CULLITY e STOCK, 2001].

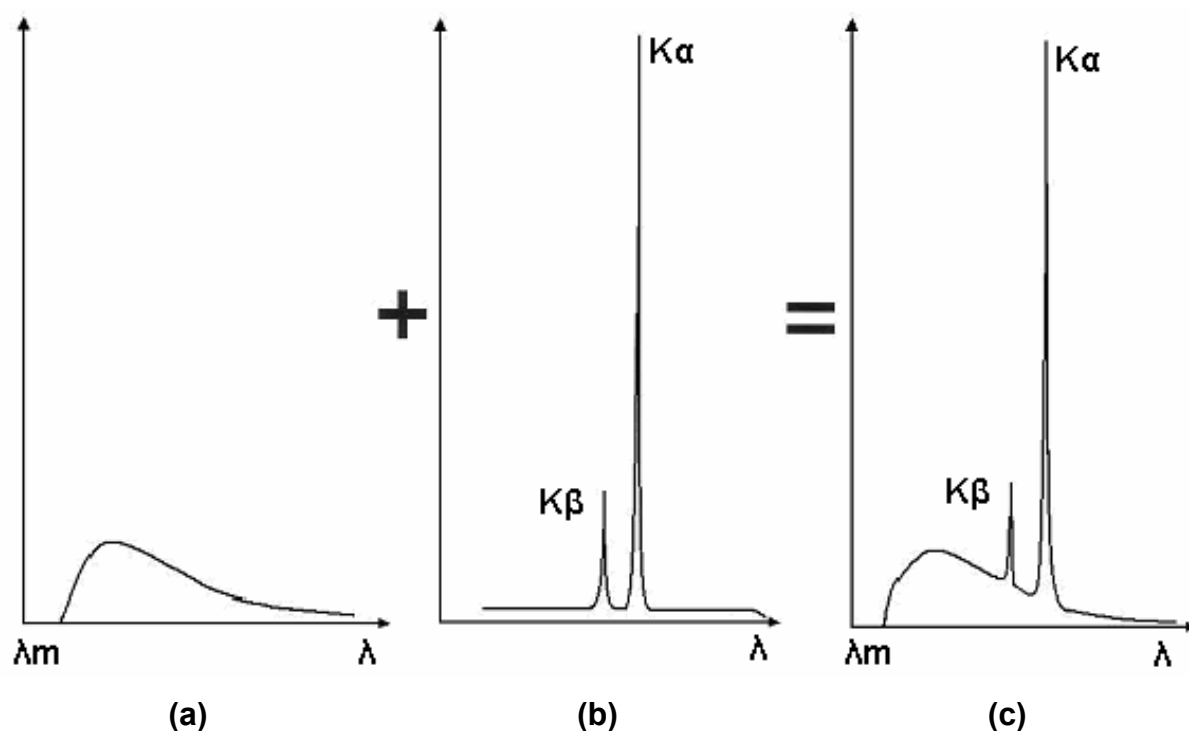


Figura 17 – Espectro contínuo (a), espectro característico (b) e espectro de emissão total (c).

2.2.3 - Detecção de Raios X

Uma vez conhecendo algumas propriedades dos raios X, bem como a maneira de gerar tais radiações, será feito a seguir um breve comentário a respeito de como detectá-los. Os meios mais utilizados para a detecção de raios X são: telas fluorescentes, filmes fotográficos, contadores e detectores.

Telas Fluorescentes

São constituídas de camadas finas de sulfeto de zinco com traços de níquel montadas num suporte de papelão. Sob a ação dos raios X tal dispositivo floresce na região do visível, isto é, emite luz visível. Todavia, na maioria dos casos, muitos feixes difratados, são demasiadamente fracos para serem detectados e, por isso, as telas fluorescentes são freqüentemente usadas, em trabalhos de difração, para localizar a posição dos feixes de raios X quando os aparelhos estão sendo ajustados ou para verificar se os referidos feixes estão bem direcionados sobre o cristal em estudo.

Filmes Fotográficos

São afetados por raios X da mesma forma como são por luz visível. Filmes utilizados em raios X diferem dos filmes comuns apenas por serem mais espessos, uma vez que camadas de emulsão são colocadas em ambos os lados do filme. Os tamanhos dos grãos constituintes da emulsão também são maiores. Essas correções são necessárias visando aumentar o poder de absorção dos filmes.

Após a revelação dos filmes em questão usa-se um densitômetro óptico para medir a intensidade dos raios difratados através do grau de enegrecimento das manchas registradas no referido filme. Na falta de tal equipamento as intensidades em questão podem ser estimadas visualmente e a elas são atribuídos valores relativos.

Contadores

Relacionam a intensidade dos feixes de raios X com a extensão da ionização que eles produzem no gás. Quando os raios X penetram num dispositivo contendo um ânodo, um cátodo e um gás, então ocorre a ionização e os íons positivos se direcionam para o cátodo enquanto os elétrons buscam o ânodo. Dessa forma uma corrente é gerada em tal dispositivo proporcionalmente a intensidade da radiação incidente. Em contadores do tipo Geiger ou proporcional, a corrente pulsa e o número de pulso por unidades de tempo é proporcional a intensidade dos raios X incidentes.

Portanto, as telas fluorescentes são usadas para a detecção da posição dos feixes de raios X, enquanto filmes e detectores são utilizados não só para detecção de raios X mais também para medida de suas intensidades. Filme tem a vantagem de registrar um número grande de feixes difratados de uma única vez bem como as suas posições no espaço. Os contadores mais antigos mede as intensidades rapidamente, portanto, mais útil em trabalhos quantitativos com a desvantagem de gravar um único feixe difratado de cada vez **[BORGES, 1980]**.

Detectores

Atualmente têm-se os detectores de área CCD que registram um número grande de feixes difratados, enquanto, os detectores pontuais detectam uma radiação difratada de cada vez. O tempo de medida dos detectores pontuais é na ordem de um minuto por reflexão.

Com o avanço tecnológico os detectores pontuais vão sendo substituídos pelos detectores de área que permitem a detecção de vários feixes difratados simultaneamente, diminuindo assim o tempo de coleta. Isto contribuiu bastante nos estudos cristalográficos, pois determinadas amostras poderiam se deteriorar durante a coleta por ficarem muito tempo expostos aos raios X [ENRAF NONIUS, 2001].

2.3 - Cristal

2.3.1 – Evolução do Conceito, Periodicidade e Simetria.

Como já foi visto a palavra cristal quando difundiu-se estava associado com a idéia de transparência. Com o passar do tempo e com o desenvolvimento do estudo dos minerais e o incremento na especulação sobre a estrutura da matéria sólida, o interesse deslocou-se para uma outra característica notável nos minerais transparentes: sua forma geométrica bem definida. Essa forma era para os primeiros naturalistas a característica mais significativa e, ao mesmo tempo, mais enigmática dos cristais [FLINT, 1997].

Começava-se a pensar que este aspecto geométrico externo bem definido só poderia ser fruto da existência de uma ordem interna que os cristais deveriam apresentar, caso contrário, como poderia um arranjo interno desordenado resultar num cristal com faces planas bem definidas? O filósofo naturalista francês René Just Haüy, por volta de 1784, afirmava que as características anteriormente

mencionadas podiam ser entendidas se os cristais fossem constituídos por uma repetição regular de blocos pequenos e idênticos (figura 18).

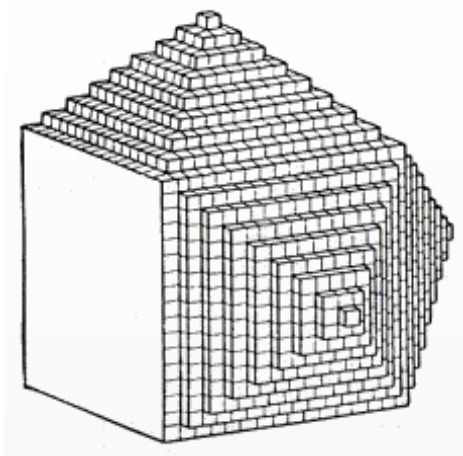


Figura 18 – A estrutura dos cristais, sugerida por Hauy.

Estudos posteriores – clivagem, propriedades ópticas, adicionadas às formas externas – levaram os cientistas a reforçarem a idéia de uma ordem interna [AMIGO *et al.*, 1981]. Em outras palavras, todas as observações indicavam que os cristais deveriam apresentar um arranjo regular interno. No entanto, tudo isto estava no plano hipotético. A pergunta crucial de então se resumia em saber como pode a ordem interna de um cristal ser confirmada? Essa indagação ficou sem resposta por mais de um século. Uma outra situação que deixava os cientistas perplexos era o problema da definição da natureza dos raios X.

Aos defensores da natureza ondulatória dos raios X caberia realizar um experimento em que tais raios mostrassem alguma propriedade característica do comportamento de ondas. Uma das propriedades apresentadas pelos sistemas ondulatórios consiste no fenômeno da difração. Para que tal fenômeno aconteça faz-se necessário que se tenha uma grade ou rede de difração.

A dificuldade consistiria em encontrar tal grade, ou seja, algo que tivesse um espaçamento pequeníssimo entre seus constituintes, uma vez que se esperava um comprimento de onda mínimo para os raios X. Cabe salientar que por essa época – 1912 – ainda persistia nos cientistas dúvida em relação à regularidade interna dos cristais. Max von Laue imaginava que se os cristais fossem realmente internamente ordenados e se os raios X apresentassem um caráter ondulatório

então seria possível realizar um experimento de difração. Laue, mentor dessa hipótese, propôs tal idéia aos físicos Walter Friedrich e Paul Knipping que aceitaram realizar o experimento que aconteceu na universidade de Munique. Esquema da experiência em questão está ilustrado na figura 19 [CASTELLAN, 1978].

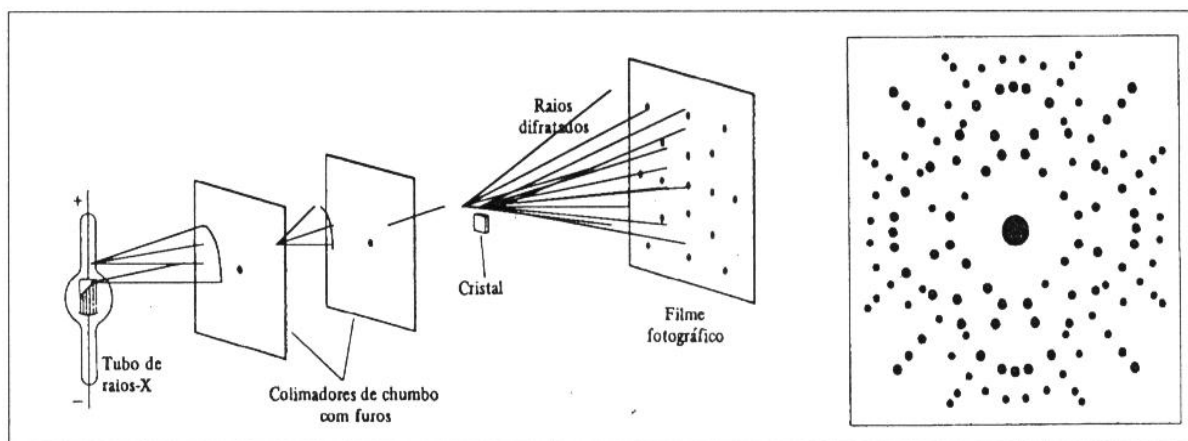


Figura 19 – Esquema da difração de raios X e um lauegrama.

Os resultados obtidos nesta experiência confirmaram a existência de uma *ordem interna* nos cristais bem como a natureza ondulatória dos raios X. Desse modo, a definição atual de *cristal* está baseada neste fato experimental, ou seja, é um sólido que possui, internamente, um arranjo ordenado e periódico. Tal experiência é considerada o marco inicial da cristalografia estrutural utilizando a difração de raios X por amostras cristalinas.

De fato, já no ano seguinte, William Henry Bragg – pai - e William Lawrence Bragg – filho – determinaram a primeira estrutura cristalina, a do cloreto de sódio (figura 20) utilizando a técnica anteriormente mencionada. Os trabalhos dos Bragg neste campo de pesquisa lhes renderam a conquista de um Prêmio Nobel, no ano de 1915. Além desta, cerca de 20 outras estruturas foram resolvidas pela mesma dupla, utilizando o método já mencionado. Tais cientistas desenvolveram o espectrógrafo de raios X, possibilitando assim a determinação de comprimentos de onda dos mesmos, bem como estabeleceram a lei básica que rege o fenômeno da difração, que é conhecida como lei de Bragg [ALBERTY, 1996].

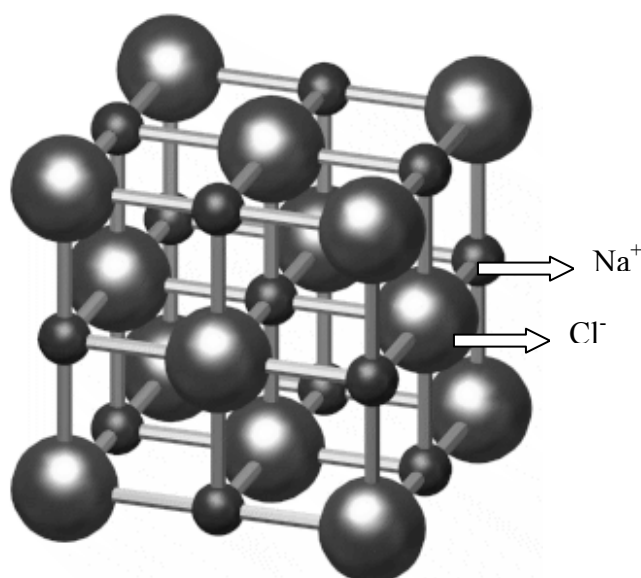


Figura 20 - A estrutura do cloreto de sódio.

Como já mencionado, ordem interna e periodicidade são características fundamentais dos sólidos cristalinos. O fato de apresentarem a periodicidade acarreta a existência de uma propriedade conhecida na literatura como simetria.

Simetria é a repetição de uma determinada característica que um objeto ou um conjunto deste pode apresentar. É ela que permite que a determinação estrutural se torne um processo, se não impossível, pelo menos não tão extenso. Elucidar a estrutura de um cristal nada mais é do que determinar as posições de suas espécies constituintes.

A título de informação, cabe salientar que num cristal de cobre de dimensões em torno de 0,1 nm teria cerca de 400.000 átomos de tal elemento ao longo de uma de suas aresta. Fica claro que posicionar corretamente todos os constituintes da amostra em questão seria, senão impossível, um trabalho longo, árduo e, felizmente, desnecessário. Graças ao fenômeno da simetria a estrutura cristalina do cobre, independente das dimensões do cristal em estudo, fica perfeitamente elucidada com a determinação de apenas quatro átomos de cobre. Na figura 21 mostramos alguns exemplos de simetria do cotidiano onde é perfeitamente visível o aspecto simétrico que os seus constituintes apresentam.

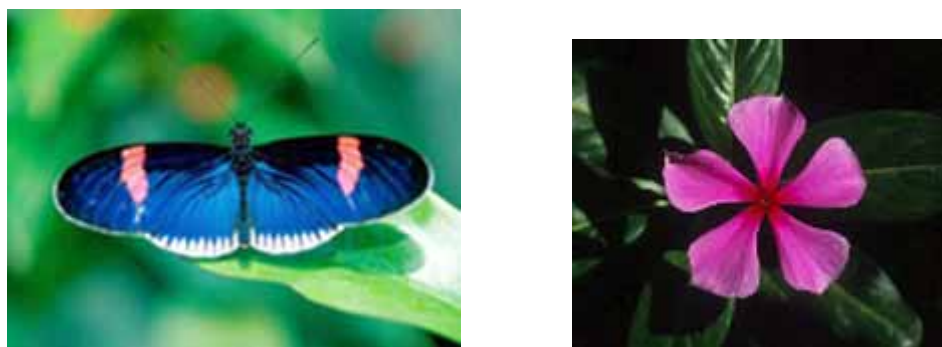


Figura 21 – Ilustração de simetria no cotidiano.

Num estudo cristalográfico sob o ponto de vista de difração de raios X não se faz necessário conhecer o cristal como um todo. Tudo se resume em conhecer detalhadamente apenas uma porção mínima do cristal que se estende em todas as suas direções. Esta fração do cristal a que nos referimos é comentada logo a seguir.

2.3.2 – Cella Unitária, Sistemas Cristalinos e Retículo de Bravais.

Um arranjo geometricamente regular de pontos no espaço é chamado **retículo espacial**. Dessa forma, pela definição atual de cristal, denomina-se o seu arranjo interno de **retículo cristalino**. Tal retículo pode ser imaginado como sendo um arranjo espacial onde pontos são ocupados por átomos, íons, moléculas, ou grupos destes. Esse arranjo repete-se periodicamente, em três dimensões até os limites físicos de cada cristal.

A unidade repetitiva dentro do retículo é cristalograficamente denominada **cela unitária**, e é uma pequena fração do retículo que pode ser usada para gerar ou construir o retículo inteiro, movendo-a de acordo com certas regras. Dessa forma, a estrutura de um cristal como um todo pode ser vista como resultante de um conjunto de celas unitárias justapostas. Assim sendo, a determinação de uma estrutura cristalina exige que se conheça uma unidade repetidora - **sua cela unitária** - e a maneira como seus constituintes estão arranjados dentro dessa cela unitária.

Propriedades observadas para a cela unitária são válidas para o cristal como um todo. Por exemplo, a densidade calculada para a cela unitária de um

determinado cristal não difere da densidade do mesmo obtida por qualquer método experimental de determinação. O conceito de retículo cristalino, destacando a idéia de cela unitária, é mostrado na figura 22.

Uma cela unitária é caracterizada por três parâmetros lineares (a , b , c) localizados ao longo das direções X , Y e Z de um sistema de referência e três parâmetros angulares (α , β , γ). O conjunto dos parâmetros lineares e angulares é denominado **parâmetros cristalográficos**.

Variações em tais parâmetros geram diferentes tipos de celas conhecidas na literatura como os 7 sistemas cristalinos (triclínico, monoclínico, ortorrômbico, tetragonal, romboédrico, cúbico e hexagonal). Todas as variações possíveis dos parâmetros cristalográficos com o respectivo sistema cristalino estão sumarizadas na tabela 1.

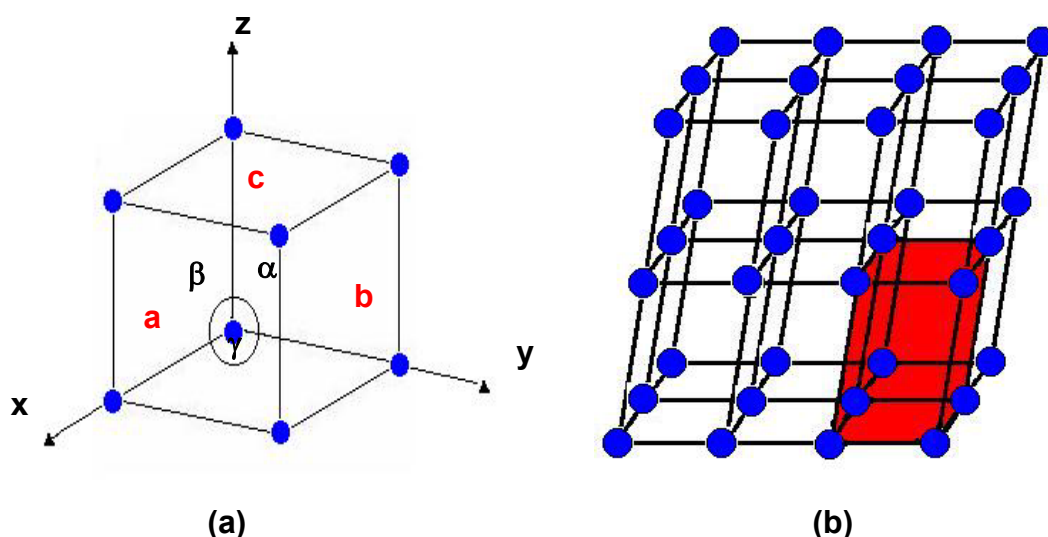


Figura 22 - a) Cela unitária; b) Conceito de retículo.

Tabela 1 – Os sete sistemas cristalinos.

SISTEMAS	COMPRIMENTO DAS	ÂNGULOS
----------	-----------------	---------

	ARESTAS	
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ \gamma = 120^\circ$

As celas unitárias também diferem no seu conteúdo. Uma cela que possui apenas pontos nos vértices é denominada de **primitiva** ou **P**. Se além deste ponto ela possuir mais um no seu centro, é dita **cela corpo centrada** ou **I**. Se existem pontos nas faces opostas ela é denominada **A**, **B** ou **C**, dependendo de qual par de faces está centrada. No entanto, se todas as faces são simultaneamente centradas ela é denominada de **cela de faces centrada** ou **F**. Finalmente, existe um tipo de cela unitária denominada **romboédrica** que é primitiva, mas identificada pelo símbolo **R**. [CULLITY e STOCK, 2001].

Adicionando estes tipos de celas aos sistemas cristalinos obteremos 14 combinações que são conhecidas como os 14 retículos de Bravais, ilustrados na figura 23.

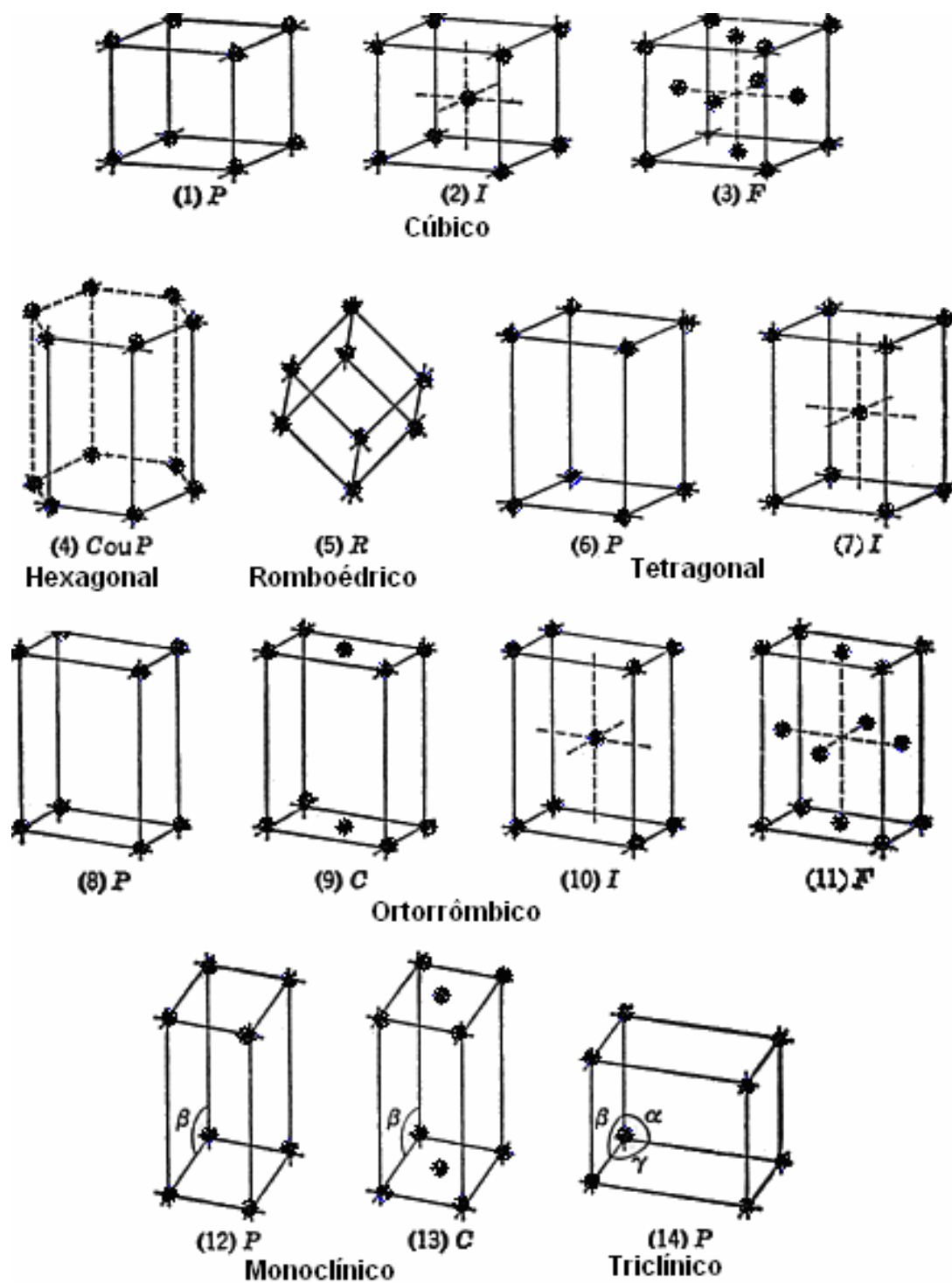


Figura 23 – Os catorze retículos de Bravais.

2.4- Índices de Miller

Como foi discutido anteriormente, a cela unitária deve ser analisada do ponto de vista tridimensional e, dessa forma precisa-se de um sistema de três eixos para defini-la.

Em cristalografia de raios X é fundamental conhecer não só a intensidade dos feixes difratados como também a direção em que a difração ocorreu. W.H. Miller elaborou um sistema racional de símbolos para a designação das faces (ou planos) por meio de índices. Os índices de Miller são definidos como o inverso do intercepto fracionário que o plano faz com os eixos cristalográficos. Por exemplo, se os índices de Miller de um plano são (hkl) e se o comprimento dos eixos são a , b e c , então o plano intercepta a em h partes, b em k partes e c em l partes, como mostra a figura 24.

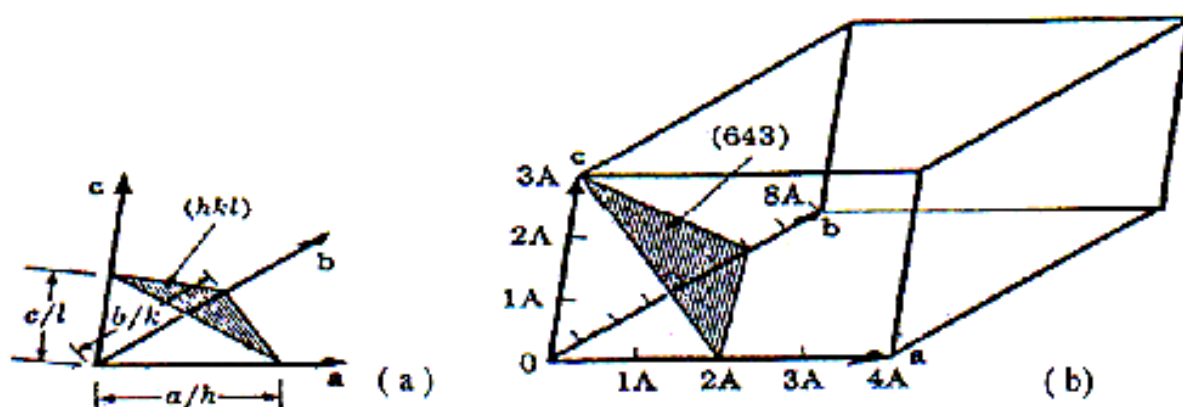


Figura 24 – Posição de um plano em relação aos três eixos de uma cela unitária.

Os números (hkl) posicionam um determinado plano em relação aos três eixos cristalográficos que definem a cela unitária. Esta forma de simbolizar os planos é conhecida em Cristalografia como índices de Miller, ficando claro que são os inversos dos interceptos medidos em função dos parâmetros da cela unitária reduzidos aos menores números inteiros.

Analisando a figura 24b podemos determinar os índices de Miller, de acordo com as etapas a seguir:

- 1º) Determina-se o comprimento de cada eixo: 4A, 8A, 3A.
- 2º) Determina-se o intercepto do plano em cada eixo: 2A, 6A, 3A.
- 3º) Toma-se o inverso dos interceptos fracionários: 2, 4/3, 1.
- 4º) Multiplica-se por um fator a fim de obter os menores índices inteiros.
- 5º) Índice de Miller para este plano: (6 4 3)

Um plano determina uma direção na cela unitária, dessa forma, utilizamos os números entre parênteses (hkl) para designar os índices de Miller. A dedução de Miller também nos auxilia na localização de determinadas direções cristalográficas. Para determinar a direção dos feixes difratados os números devem aparecer entre colchetes. **[CULLITY e STOCK, 2001]**

Após os relatos a respeito de raios X e cristal, em seguida será dado um conceito básico, mas altamente útil nos trabalhos de determinação estrutural, utilizando a técnica de **difração de raios X**.

2.5 – Interação dos Raios X com o Cristal

Quando raios X incidem num cristal, cada elétron, no percurso dos raios absorvem parte de sua energia e então, reemite em todas as direções. Assim, cada átomo é uma fonte geradora de ondas secundárias e os raios são tidos, então como espalhados pelos átomos.

Antes de nos referirmos ao assunto propriamente dito acima, vamos entender o fenômeno de difração. Tomaremos como exemplo uma radiação passando através de um arranjo com fenda dupla cujos diâmetros S1 e S2 são da mesma ordem de grandeza que o comprimento de onda da radiação incidente como ilustra a figura 25.

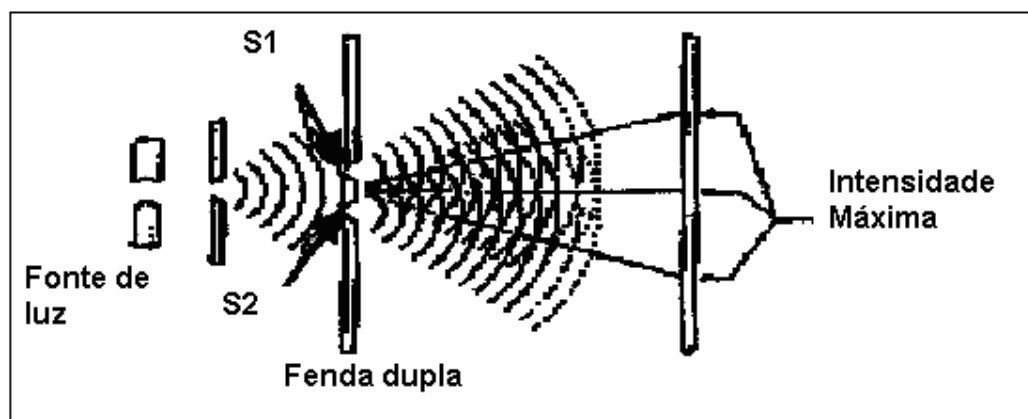


Figura 25 – Experimento de difração de fenda dupla.

Neste caso, as referidas fendas passariam a ser geradoras de um conjunto de ondas concêntricas que se propagariam em todas as direções. Estas ondas secundárias interferem umas com as outras, podendo em certas direções se reforçarem (interferência construtiva) ou se cancelarem mutuamente (interferência destrutiva), como pode ser observado na figura 26. Dessa forma se as ondas atingem suas amplitudes máximas no mesmo ponto e ao mesmo tempo, dizemos que estão em *fase*, e a **interferência é construtiva**.

Entretanto se as ondas interagem de maneira tal que uma alcança sua amplitude máxima positiva ao mesmo tempo em que a outra atinge sua amplitude máxima negativa, então se diz que elas estão completamente *fora de fase*. Nesta situação, os campos elétricos e magnéticos das duas ondas se cancelam e a intensidade da radiação tomada como proporcional ao quadrado de sua amplitude anula-se. Temos, então, neste caso uma **interferência destrutiva**. Quando as duas ondas não estão completamente fora de fase, há uma diluição parcial dos campos elétricos e magnéticos envolvidos e as intensidades não desaparecem por completo, mas diminuem.

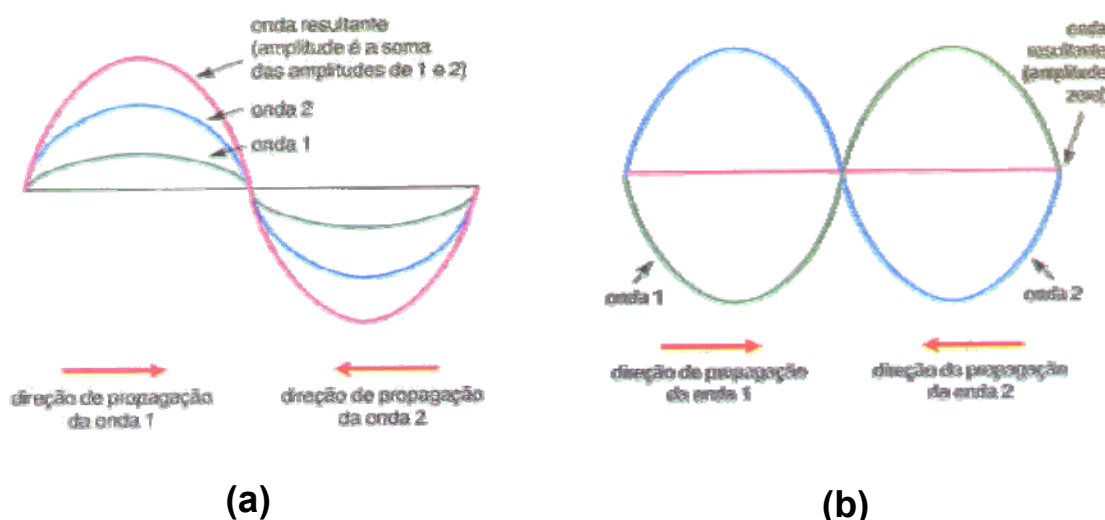


Figura 26 - (a) Interferência construtiva (ondas em fase); (b) Interferência destrutiva (ondas fora de fase).

Para o nosso caso específico, como já mencionado, a radiação utilizada é o raio X e a fenda em questão pode ser vista como sendo o espaçamento entre dois planos constituintes do cristal em estudo. Se a distância entre dois planos for da mesma ordem de grandeza do comprimento de onda da radiação incidente, teremos como resultado da interação dos raios X com o cristal, o fenômeno da difração.

A difração de raios X por cristais é um fenômeno importante porque pode ser usada para determinar, dentro de uma cela unitária, as posições relativas dos átomos de um sólido. Assim, os resultados dos estudos de difração de raios X contribuem para o nosso entendimento geral da estrutura molecular e de como esta se relaciona com as propriedades químicas e físicas [MAHAN, 1997]. Mas para ocorrer o fenômeno de difração deve obedecer uma condição que será explicada no próximo item.

2.6 – A Lei de Bragg

Em 1913, Willian Lawrence Bragg e Willian Henry Bragg trataram o fenômeno de difração de raios X como se o processo fosse uma reflexão

semelhante à da luz por um espelho plano. Nesta abordagem, os raios X que penetram no cristal são tratados como sendo refletidos por camadas sucessivas de partículas dentro da substância, como mostrado na figura 27.

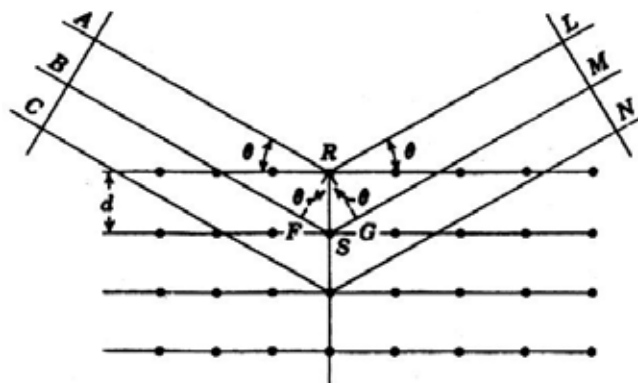


Figura 27 – Difração de raios X por um cristal

As linhas horizontais representam planos separados por uma distância d . O plano **ABC** é perpendicular ao feixe incidente de raios X monocromático paralelo, e o plano **LMN** é perpendicular ao feixe refletido. A medida que o ângulo θ é alterado, uma reflexão será obtida apenas quando as ondas estiverem em fase no plano **LMN**, isto é, quando a diferença de distância entre os planos ABC e LMN, medida ao longo dos raios refletidos de diferentes planos, é um múltiplo de um número inteiro do comprimento de onda [ALBERTY, 1996]. Isto ocorre quando:

$$FS + SG = n \lambda \quad (2.3)$$

Uma vez que $\sin \theta = FS / d = SG / d$,

$$2d \sin \theta = n \lambda \quad (2.4)$$

sendo:

θ - ângulo entre o raio incidente (ou raio refletido) e os planos cristalinos;

d - distância entre os planos;

λ - comprimento de onda do raio X incidente;

n - número inteiro (fisicamente significa um número de onda).

Essa relação (equação 2.4) que expressa matematicamente o fenômeno de difração é conhecida como **equação de Bragg** e θ o **ângulo de Bragg**. Esta importante equação 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 , isto é, todas as ondas dos raios X espalhados estão em fase. Se λ for maior do que $2d$, não há solução para n e a difração não ocorre. Se $\lambda \ll d$, os raios X são difratados a pequenos ângulos (o que é inconveniente). A equação de Bragg não fornece as intensidades dos diferentes feixes difratados. As intensidades dependem da natureza e do arranjo dos átomos de cada cela unitária [ALBERTY, 1996].

A reflexão onde $n = 1$ para uma referida série de planos é chamada reflexão de primeira ordem; a reflexão onde $n = 2$ de segunda ordem; e assim por diante. Cada ordem sucessiva apresenta um maior ângulo de Bragg.

O local geométrico de todos os possíveis raios difratados é representado por um cone cujo eixo central é a linha dos centros espalhadores. Devido ao fato dos feixes espalhados estarem também em fase no mesmo ângulo θ , mas do outro lado do feixe incidente, então haverá um outro cone similar, porém, invertido em relação ao primeiro. Quando n assumir valor zero, o cone transforma-se num círculo que contém o feixe não difratado [KLEIN e HURKBUT, 1985] A figura 28 ilustra o conjunto de cones gerados para diversos valores de n .

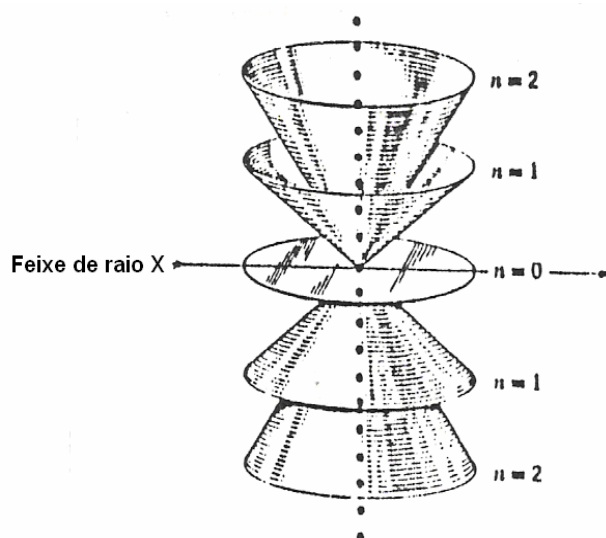


Figura 28 - Cones de difração para uma linha de centros espalhadores

A dedução anterior foi feita para uma linha constituída de centros espalhadores. No entanto, o cristal é um sistema tridimensional e, dessa forma, haverá outros centros espalhadores em outras duas direções. Cones de difração de quaisquer centros espalhadores dispersos em três linhas não coplanares podem ou não se interceptarem.

No entanto, um feixe difratado será produzido apenas quando os três cones em questão se interceptarem numa linha comum, como mostrado na figura 29. A direção desta linha representa a direção de um feixe difratado que pode ser gravado em um filme ou registrado eletronicamente.

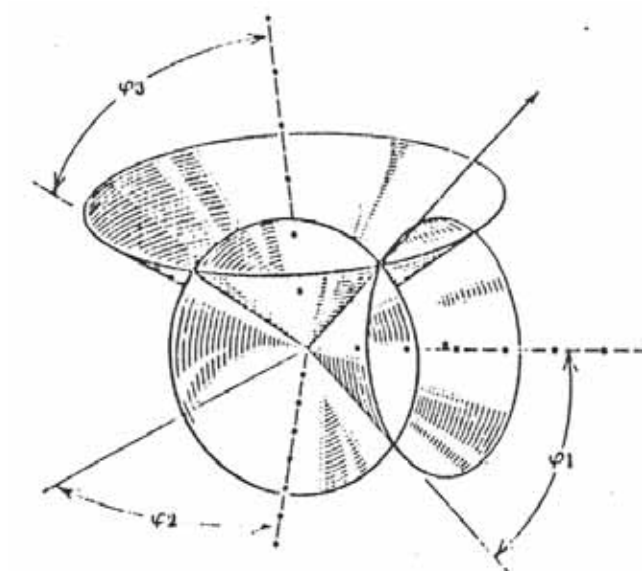


Figura 29 - Cones de difração para três linhas de centros espalhadores não coplanares, interceptando numa linha em comum.

Cada direção tem sua equação de difração correspondente, ou seja,

$$h\lambda = 2d\sin \varphi_1$$

$$k\lambda = 2d\sin \varphi_2$$

$$l\lambda = 2d\sin \varphi_3$$

que são conhecidas como equações de Laue, e quando as três equações são satisfeitas simultaneamente, os três cones irão se interceptar segundo uma linha e uma difração de ordem hkl irá ocorrer.

2.7 – Fator de Espalhamento Atômico

Quando um feixe de raios X incide sobre um cristal, ele faz os elétrons constituintes da amostra vibrarem na mesma frequência da radiação incidente. Esses elétrons vibrantes absorvem parte da energia dos raios X e emitem ou espalham essa energia como radiação x de mesma frequência e comprimento de onda da radiação incidente. De uma maneira geral, as ondas espalhadas interferem destrutivamente, mas em certas direções específicas, elas se reforçam mutuamente, ou seja, interferem construtivamente resultando no feixe difratado [ALBERTY, 1996].

A figura 30 ilustra um modelo atômico e um feixe de raios X incidente sobre ele. Podemos ver que para o caso em que a onda transmitida está na direção do feixe incidente, frente X-X', a diferença de caminho é nula, ou seja, não existe diferença de fase entre as ondas, uma vez que, elas percorrem a mesma distância antes e depois da interação com os elétrons.

No entanto, para outras direções, como a frente Y-Y', haverá uma diferença de fase causada pela diferença de caminho percorrida pelas duas ondas. Conseqüentemente, ocorrerá uma interferência entre as ondas difratadas, de modo que, a amplitude resultante é menor que a amplitude daquela produzida na direção do feixe incidente.

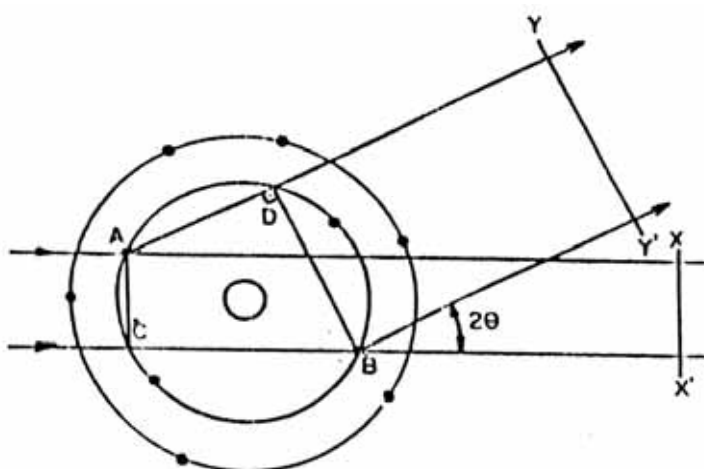


Figura 30 - Modelo atômico simplificado e os raios espalhados por um átomo.

Cada espécie química possui seu número atômico, dado pelo número de próton. Com isto podemos dizer que quanto maior o número atômico maior o poder de difração. Mas para que ocorra a difração é necessário que o ângulo entre o raio incidente e difratado seja igual a 2θ , garantindo assim que estes raios se encontrem em fase.

Portanto, a figura 30 mostra que, do feixe incidente numa dada direção em relação ao cristal, raios X de mesmo comprimento de onda incidente sairão do cristal, sendo que uma parte será transmitida na mesma direção e outra parte será difratada, fazendo um ângulo 2θ com o feixe transmitido. O feixe difratado também pode ser chamado de feixe espalhado. O ângulo θ é chamado *ângulo de Bragg*.

Sabendo que a diferença de caminho é uma função do comprimento de onda do raio incidente e da disposição espacial dos elétrons difratantes, podemos concluir que a amplitude das ondas espalhadas além de ser afetada por esses fatores, também é afetada pelo número de elétrons difratantes. Dessa maneira, as considerações acima podem ser representadas pela equação.

$$f \propto \frac{Z \cdot \sin \theta}{\lambda} \quad (2.5)$$

onde f , é o fator de espalhamento atômico, que descreve a eficiência de espalhamento de um átomo numa dada direção em função do ângulo. O fator de espalhamento atômico é definido como a razão das amplitudes:

$$f = \frac{\text{Amplitude da onda espalhada por um átomo}}{\text{Amplitude da onda espalhada por um elétron}} \quad (2.6)$$

Essas considerações são feitas para um átomo estacionário, porém sabemos que o átomo vibra em torno de uma posição de equilíbrio. Com isso a amplitude dessa vibração depende da temperatura, da massa do átomo, bem como de sua interação com os demais átomos da estrutura. Dessa forma, a amplitude da onda espalhada também é afetada por tais fatores.

Em geral, a elevação da temperatura, aumenta a vibração, levando a uma ampliação do volume da nuvem eletrônica, causando uma diminuição rápida do fator de espalhamento do átomo real, em relação ao fator de espalhamento do modelo do átomo estacionário. Dessa maneira, o fator de espalhamento é afetado por um termo $\exp[-B(\sin^2\theta) / \lambda^2]$, onde B, está relacionado com a amplitude quadrática média de vibração atômica, u^2 , através da expressão:

$$B = 8\pi^2 \overline{u^2} \quad (2.7)$$

Assim, o fator de espalhamento para um átomo real, é dado pela expressão:

$$f = f_0 \exp\left[\frac{-B(\sin^2\theta)}{\lambda^2}\right] \quad (2.8)$$

sendo f_0 , é o fator de espalhamento de um átomo estacionário e isolado. A figura 31 ilustra o gráfico do fator de espalhamento de um átomo em função de $\sin \theta/\lambda$, para diferentes valores de B.

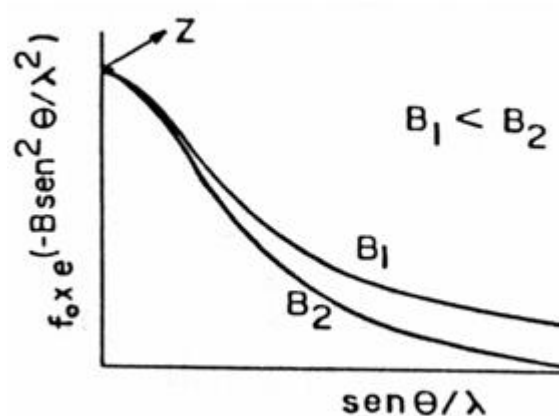


Figura 31 – Curvas típicas de fatores de espalhamento atômico.

2.8 - O Fator de Estrutura

Como já mencionado, na interação dos raios X com o cristal, as unidades difratantes são os elétrons. No entanto, quando se trata de estruturas cristalinas, é mais adequado considerar os átomos como sendo as unidades espalhadoras, uma vez que estamos procurando determinar a posição que os mesmos ocupam na cela unitária. Cada átomo, para uma determinada direção, tem uma resultante de ondas espalhadas cuja amplitude é proporcional ao fator de espalhamento atômico. A resultante de j ondas espalhadas na direção da reflexão hkl pelos j átomos da cela unitária é chamada de fator de estrutura (F_{hkl}) [CULITTY e STOCK, 2001]. Então, antes de derivarmos uma expressão geral para o fator de estrutura, devemos considerar como somamos N ondas a fim de determinarmos a sua resultante, como ilustrado na figura 32.

Sejam N ondas de amplitude e fase, respectivamente, $f_1, \phi_1, f_2, \phi_2, \dots, f_N, \phi_N$. As componentes do vetor resultante, como mostradas nas figura 32, são dadas por:

$$x_r = f_1 \cos \phi_1 + f_2 \cos \phi_2 + \dots + f_N \cos \phi_N = \sum_{1}^N f_N \cos \phi_N \quad \text{e} \quad (2.9)$$

$$y_r = f_1 \sin \phi_1 + f_2 \sin \phi_2 + \dots + f_N \sin \phi_N = \sum_{1}^N f_N \sin \phi_N$$

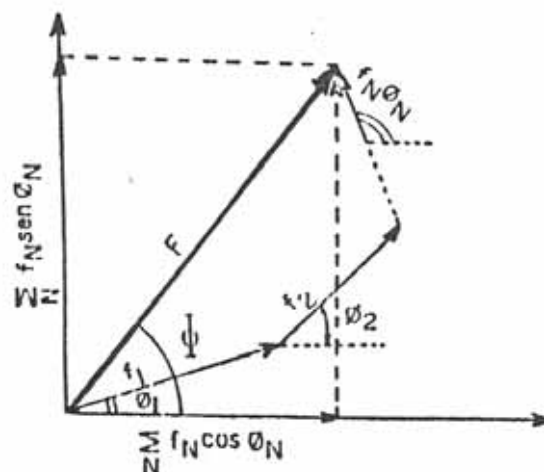


Figura 32 - A resultante de N ondas

O valor absoluto da resultante F e sua fase são dados por:

$$|F_{hkl}| = (x^2 + y^2)^{1/2} = \left\{ \left[\sum_1^N f_N \cos \phi_N \right]^2 + \left[\sum_1^N f_N \sin \phi_N \right]^2 \right\}^{1/2} \quad (2.10)$$

e

$$\phi = \tan^{-1} \frac{\sum_1^N f_N \sin \phi_N}{\sum_1^N f_N \cos \phi_N} \quad (2.11)$$

Representando sob a forma complexa, teremos:

$$A e^{i\phi} = A (\cos \phi + i \sin \phi) \quad (2.12)$$

onde A é a amplitude e ϕ é a fase da onda considerada.

A amplitude da onda espalhada é proporcional ao fator de espalhamento atômico (equação 2.8) e a diferença de fase entre raios espalhados por dois átomos, estando um deles na origem, é dada por:

$$\phi_i = \frac{2\pi}{\lambda} \delta_i = 2\pi(hx_i + ky_i + lz_i) \quad (2.13)$$

Teremos, então:

$$A e^{i\Phi} = f \exp [2\pi i (hu + kv + lw)] \quad (2.14)$$

Se a cela unitária contém átomos 1, 2, 3, ... N , com coordenadas fracionárias u_1, v_1, w_1 ; u_2, v_2, w_2 ; ... u_N, v_N, w_N e fatores de espalhamento atômicos $f_1, f_2, f_3, \dots, f_N$, então o fator de estrutura para uma dada reflexão (hkl) será:

$$F = f_1 \exp [2\pi i (hu_1 + kv_1 + lw_1)] + f_2 \exp [2\pi i (hu_2 + kv_2 + lw_2)] + \dots \quad (2.15)$$

Logo:

$$F_{hkl} = \sum_1^N f_N \exp [2\pi i (hu_N + kv_N + lw_N)] \quad (2.16)$$

sendo F , o fator de estrutura, expressando a amplitude e a fase da onda resultante espalhada por N átomos na direção $[hkl]$.

A intensidade (I) do feixe difratado é proporcional a $|F|^2 = F \cdot F^*$ sendo F^* o complexo conjugado de F . Da equação 2.12, temos:

$$|A e^{i\phi}|^2 = A e^{i\phi} \cdot A e^{-i\phi} = A^2 \quad (2.17)$$

Da mesma forma que o fator de espalhamento atômico, F é definido como a razão das amplitudes:

$$F = \frac{\text{Amplitude da onda espalhada por todos os átomos da cela unitária}}{\text{Amplitude da onda espalhada por um elétron}}$$

2.9– Densidade Eletrônica

Conhecendo a estrutura cristalina podemos, por meio dos fatores de estrutura, calcular as intensidades das reflexões. O inverso também é válido, isto é, os valores das intensidades medidas de um cristal de estrutura desconhecida possibilitam-nos calcular as posições atômicas.

Enquanto o espalhamento por um único átomo é função do seu arranjo eletrônico, o espalhamento por uma coleção de átomos dependerá do arranjo dos mesmos. Dessa forma, as posições dos constituintes de um objeto difratante caracterizam seu modelo de difração e, através dos feixes difratados, podemos prever a distribuição dos átomos num cristal aos quais associam-se regiões de densidade eletrônica relativamente altas.

A função densidade eletrônica de um cristal é discreta e periódica já que a periodicidade tridimensional é característica do estado cristalino. Devido a esta periodicidade, a referida função pode ser representada matematicamente por meio de uma série de Fourier como:

$$\rho_{(u,v,w)} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} F_{(hkl)} e^{-2\pi i(s.r)} \quad (2.18)$$

sendo:

V = volume da cela unitária.

$\mathbf{s} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ (vetor espalhamento no espaço recíproco)

$\mathbf{r} = u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c}$ (vetor posicional no espaço direto).

$F_{hkl} = |F_{hkl}| \exp i\phi_{hkl}$

Fazendo tais substituições na equação 2.18, obtém-se:

$$\rho_{(u,v,w)} = \frac{1}{V} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} |F_{(hkl)}| \exp(i\phi_{hkl}) \exp[-2\pi i(hu + kv + lw)] \quad (2.19)$$

Vemos então, que as séries de Fourier fornecem uma forma matemática de usarmos os dados experimentais de difração de raios X (as intensidades medidas - proporcionais ao quadrado da amplitude) para resolvermos estruturas cristalinas. Dessa forma, a coleta e a medida das intensidades é um passo fundamental na determinação de estruturas, pois, a partir delas podemos deduzir a distribuição da densidade eletrônica e, conseqüentemente, as posições dos átomos constituintes de um retículo cristalino.

Da análise do mapa de densidade eletrônica identifica-se as posições dos constituintes da estrutura em estudo. No caso de apenas um fragmento da referida estrutura ser identificado os demais constituintes são localizados através do uso de uma síntese de Fourier diferença, ou seja, utilizando na equação 2.19 os fatores de estrutura observados e calculados como coeficientes, obteremos duas equações cuja diferença nos fornece **[ALBERTY, 1996]**:

$$\Delta\rho = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l [F_o - |F_C|] \exp(i\phi_C) \exp[-2\pi i(hx + ky + lz)] \quad (2.20)$$

sendo :

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

V = volume da cela unitária;

$|F_o|$ = fator de estrutura observado;

$|F_c|$ = fator de estrutura calculado.

Com a inclusão de mais átomos ao fragmento inicial, faz-se um refinamento dos parâmetros atômicos e repete-se o processo de utilização da equação 2.20 até que toda estrutura seja revelada.

Obtido o modelo de estrutura, este deve ser ajustado ao real que é descrito através das medidas das intensidades observadas. Este ajuste, ou refinamento, é feito através de cálculos iterativos de mínimos quadrados, utilizando-se equações construídas a partir dos dados experimentais. Em termos de parâmetros atômicos, a função a ser minimizada é:

$$R = \sum_{hkl} \omega (|F_o| - |F_c|)^2 \quad (2.21)$$

sendo ω um peso atribuído a cada reflexão.

Para acompanhar a evolução do processo de refinamento e avaliar a concordância entre o modelo proposto e os dados experimentais é definido o índice de discordância R como:

$$R = \frac{\sum (K |F_o| - |F_c|)}{\sum K |F_o|} \quad (2.22)$$

sendo F_o o fator de estrutura observado, F_c o fator de estrutura calculado e K o fator de escala. R deve assumir valores mínimos para que o modelo encontrado seja satisfatório.

A fim de obtermos uma maior confiança nos dados obtidos também utilizamos R, o índice de discordância, relacionado aos “pesos” (R_w) das intensidades [GIACOVAZZO *et al.*, 1995]:

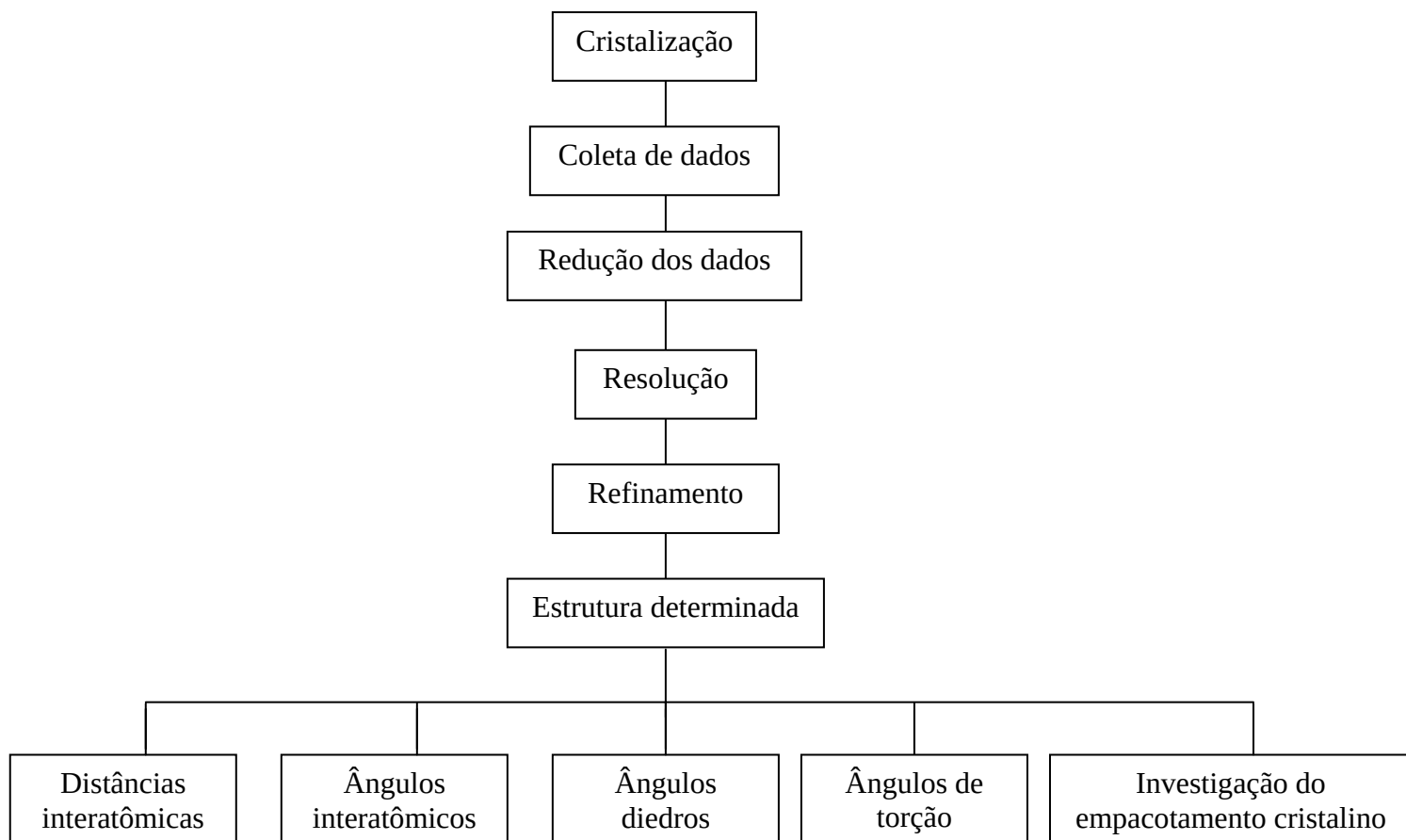
$$R_w = \frac{\sum_i w_i \Delta F_i}{\sum_i w_i |F_i^0|} \quad (2.23)$$

CAPÍTULO III

3.1 – Considerações Gerais sobre Resolução Estrutural

O primeiro passo para a determinação de uma estrutura molecular e cristalina, através da técnica de difração de raios X, é a obtenção de monocristais da amostra a ser estudada. Considerando o número de variáveis envolvidas neste processo (concentração, temperatura, tipo de solvente, agitação mecânica e manuseio da amostra), encontrar as condições ideais de recristalização pode levar um tempo razoável.

Após a obtenção do monocristal, há várias etapas envolvidas na estrutura cristalina: coleta das intensidades dos feixes difratados, redução dos dados, resolução e refinamento da estrutura, determinação do arranjo cristalino com as possíveis interações intermoleculares e intramoleculares. Essas etapas são apresentadas no fluxograma a seguir.



3.2 – Cristalização

A obtenção de monocristais adequados à técnica de difração de raios X é um dos problemas encontrados na área de cristalografia estrutural. Cristais obtidos de substâncias extraídas de produtos naturais, ou obtidos destas através de sínteses apropriadas, são em sua maioria, muito pequenos e mal formados, podendo ter a aparência de agulhas finas e alongadas, placas de espessura ínfima ou simplesmente estão na forma de pó, tornando-se, assim, inadequados para o estudo utilizando a técnica cristalográfica de difração por amostras monocristalinas.

Desta forma a primeira etapa do trabalho consiste no processo de recristalização das amostras, Muitas vezes o problema é agravado pela pouca quantidade de substância disponível. Para a resolução de estrutura utilizando a difração de raios X, faz-se necessário que a amostra esteja na forma de um monocristal de dimensões adequadas, ou seja, em torno de (0,2 x 0,2 x 0,2) mm. Dessa forma, é necessário utilizar a técnica denominada recristalização na tentativa de obtenção de monocristais em condições de difratarem os raios X **[STOUT e JENSEN, 1989]**.

A recristalização consiste basicamente na preparação de soluções com características variadas, onde fatores, tais como tipo de solvente, temperatura e concentração são continuamente avaliados, para que seja detectado o melhor meio e a melhor condição para se obter monocristais. Abaixo serão relatados alguns métodos de recristalização mais utilizados no nosso laboratório:

Método 1: Evaporação lenta do solvente

Este método consiste em se preparar soluções da mesma amostra e mesmo solvente em diferentes concentrações (figura 33). Cada solução é colocada em um Becker, que é vedado e posteriormente é feito um pequeno furo de agulha na extremidade vedada do primeiro becker, dois furos no segundo, três no terceiro e assim sucessivamente, a fim de possibilitar a evaporação do solvente de forma bem

lenta e diferenciada em cada experimento visando encontrar a condição ideal para formação de cristais adequados. Caso não se tenha êxito na obtenção de monocristais com um determinado solvente, o processo é refeito utilizando-se outro tipo de solvente. Inicialmente o processo é realizado em temperatura ambiente utilizando-se os diversos tipos de solventes como dimetilformamida, etanol, metanol, hexano, clorofórmio, etc. Caso a recristalização não tenha êxito nesta temperatura o procedimento deve ser todo refeito a baixa temperatura, colocando-se agora os beakers na geladeira para evaporação [STOUT e JENSEN, 1989].

EVAPORAÇÃO LENTA DO SOLVENTE ATRAVÉS DE PEQUENOS ORIFÍCIOS FEITOS NA VEDAÇÃO DO BECKER

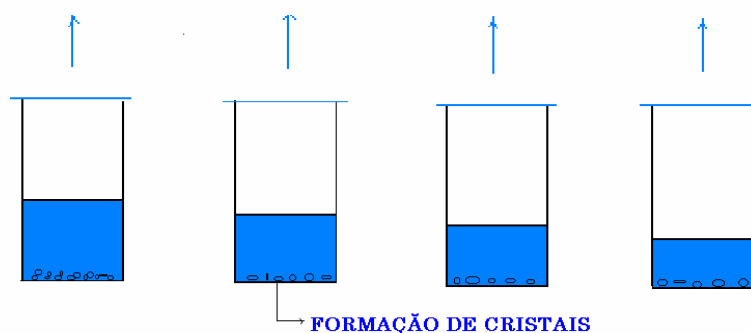


Figura 33 - Técnica de evaporação lenta do solvente.

Método 2: Difusão de vapor

Este procedimento consiste em se preparar uma solução da amostra utilizando-se como solvente o clorofórmio. O becker contendo esta solução é mantido aberto e é colocado dentro de um becker maior. No becker maior é colocado como solvente éter de petróleo num nível um pouco inferior ao nível da solução contida no becker menor. Em seguida o becker maior deve ser vedado para evitar a saída dos vapores dos solventes, conforme ilustrado na figura 34. Após esta preparação o sistema deve ser colocado em uma posição imóvel durante o tempo de espera da formação de cristais, que serão obtidos através da difusão dos vapores [STOUT e JENSEN, 1989].

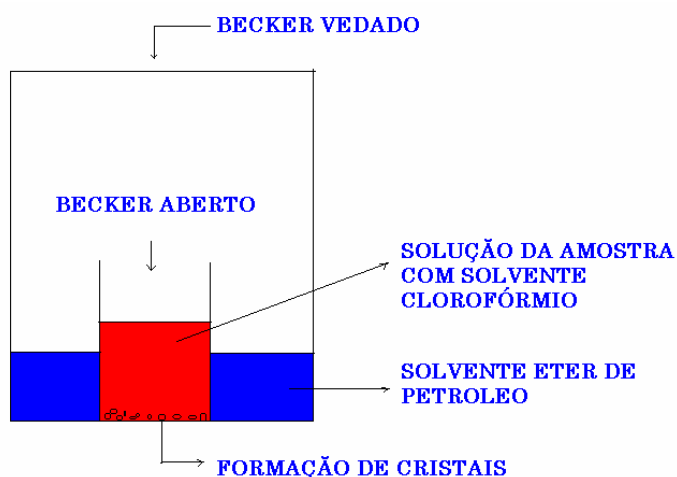


Figura 34 - Técnica de difusão de vapor.

Método 3: Difusão de líquidos

Este método consiste em se preparar uma solução da amostra utilizando-se clorofórmio como solvente. Esta solução é colocada até a altura de um terço de um tubo de ensaio pequeno. Em seguida o tubo de ensaio é completado até a sua extremidade com éter de petróleo, de forma bem lenta, fazendo-se com que o éter de petróleo escorra cuidadosamente pelas laterais do tubo até se completar, evitando a mistura dos dois solventes. Em seguida o tubo de ensaio é vedado e mantido fixo no suporte através de uma garra e todo o conjunto deve permanecer sem nenhum movimento durante o tempo de espera de cristalização, como mostra a figura 35 [STOUT e JENSEN, 1989].

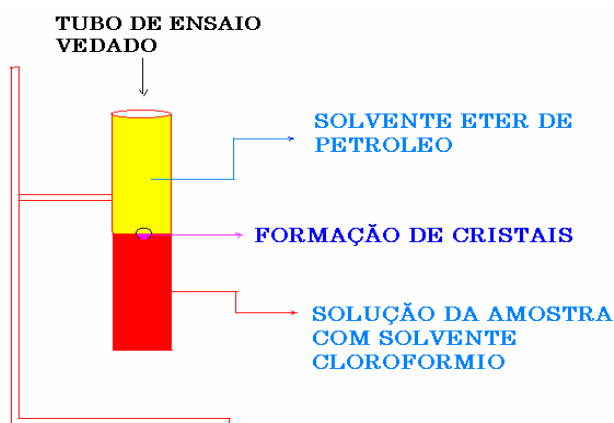


Figura 35 - Técnica de difusão de líquidos.

3.3 – Coleta de Dados

Uma vez de posse de monocristais adequado à técnica de difração de raio X, passou-se para a coleta dos dados que no caso, foi feita utilizando-se um difratômetro automático do tipo kappa CCD da Enraf-Nonius (figura 36), no qual a radiação X foi monocromatizada pelo uso de um cristal de grafite [ENRAF NONIUS, 2001].



Figura 36 - Vista do difratômetro automático *KappaCCD* do laboratório de cristalografia e modelagem molecular do IQB-UFAL.

O equipamento utilizado para a coleta de dados é composto, basicamente, de uma fonte de raios X, um instrumento mecânico para a centragem e rotação do cristal com relação ao feixe de raios X, de forma que diversos planos cristalinos possam satisfazer as condições de difração, e de um detector de imagens para a medição das posições e intensidades dos feixes difratados.

Os monocristais adequados aos experimentos de difração são colocados numa cabeça goniométrica, que é fixada no goniômetro do difratômetro

entre o colimador do gerador de raios X e o detector de imagens, e, após o alinhamento do cristal, inicia-se o processo de coleta de dados.

A cabeça goniométrica com o cristal está montada no eixo Φ do goniômetro que se encontra apoiado no bloco Kappa (k). Este bloco pode girar em torno do eixo kappa, o qual é suportado pelo bloco ω , e este pode girar ao redor do eixo ω , suportado pela base do difratômetro, como pode ser visto na figura 37.

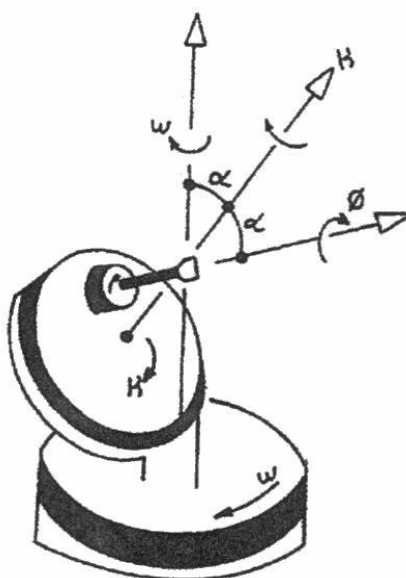


Figura 37 – Representação esquemática do goniômetro kappa.

O plano que passa pelo centro do difratômetro, é perpendicular ao eixo ω , é conhecido como “plano horizontal”, e é sobre este plano que se mede as intensidades e posição dos raios difratados. O feixe incidente encontra-se sobre o plano horizontal, apontando para o centro do goniômetro.

A orientação de um vetor de espalhamento S_i é descrita com base em um sistema de coordenadas cartesianas que possui a origem no centro do goniômetro onde os eixos dos quatro círculos se interceptam.

O objetivo, nesta fase inicial de trabalho, consiste na determinação da cela unitária reduzida, isto é, aquela que tem como arestas as três menores

translações não coplanares da rede, apresenta os ângulos interaxiais mais próximos de 90° e que conserva a maior simetria do cristal [STOUT e JENSEN, 1989].

Após a montagem do cristal, centrado na interseção dos eixos da cabeça goniométrica, procede-se à determinação da orientação absoluta do sistema cristalino recíproco $\mathbf{a^*b^*c^*}$ em relação ao sistema $\mathbf{XYZ}$ fixado na cabeça goniométrica. Para isto faz-se necessário o alinhamento e armazenamento das posições angulares de um conjunto de reflexões iniciais. Partindo destas reflexões obtêm-se um conjunto de valores ($\mathbf{V}$), em coordenadas $\mathbf{XYZ}$, no qual encontram-se incluídos os vetores espalhamento ($\mathbf{S_i}$) calculados para cada uma das reflexões, adicionado dos vetores soma e diferença ($\mathbf{S_i \pm j}$), com todas as combinações possíveis entre os $\mathbf{S_i}$ tomados de dois em dois.

Do conjunto de vetores $\mathbf{V}$ selecionam-se 3 deles de acordo com o seguinte critério:

$\mathbf{S_1}$: menor vetor do conjunto $\mathbf{V}$

$\mathbf{S_2}$: segundo vetor menor do conjunto e que ainda é o mais perpendicular a $\mathbf{S_1}$.

$\mathbf{S_3}$: terceiro menor vetor e que é o mais perpendicular possível ao plano formado por $\mathbf{S_1}$ e $\mathbf{S_2}$.

Estes três vetores compõem as colunas da matriz de orientação primária $\mathbf{S(3,3)}$. Se os requisitos são satisfeitos, calcula-se os índices preliminares para as reflexões, usando a seguinte equação:

$$\mathbf{S(3,3)} \begin{vmatrix} x_i \\ y_i \\ z_i \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} h_i \\ k_i \\ l_i \end{vmatrix}$$

Os índices assim calculados são geralmente fracionários, mas por meio de sucessivos refinamentos, das posições angulares de reflexões achadas, vai-se calculando novos vetores base até se obter uma cela unitária tentativa.

A análise do tensor métrico associado permite obter a transformação da cela unitária daquela que apresenta a simetria máxima do sistema [ROOF, 1969]. Isto deve ser cuidadosamente analisado, pois a cela unitária (tentativa) calculada tende a ser uma cela reduzida [Int. Tables, 1962].

Todas estas etapas são efetuadas com ajuda de um conjunto de programas que permitem uma ampla e rápida interação do operador com o sistema [ENRAF NONIUS, 2001].

Uma vez determinada a cela unitária reduzida e, assim, conhecido o sistema cristalino, programa-se a seqüência da coleta de dados das intensidades, que é realizada varrendo-se unicamente a parte assimétrica da cela unitária [STOUT e JENSEN, 1989]. As intensidades obtidas na coleta de dados são afetadas por alguns fatores tais como: Lorentz, polarização e absorção que serão descritos posteriormente.

3.4 – Redução dos Dados

Na maioria dos casos os dados das intensidades coletados (I), constituem a única informação obtida através de medidas físicas realizadas no cristal. Dessa forma, a determinação de uma estrutura cristalina dependerá de extrair-se informações contidas nestas intensidades observadas.

Uma das grandezas utilizadas na construção do mapa de densidade eletrônica $\rho(xyz)$ é o módulo do fator de estrutura, que pode ser derivado das intensidades medidas. A transformação do valor da intensidade em módulo do fator de estrutura é feita através de um procedimento conhecido na literatura específica como **redução dos dados**. A relação existente entre a quantidade medida, ou seja, a intensidade (I) e o fator de estrutura (F), é dada pela equação:

$$I \propto |F|^2 \quad (3.1)$$

Considerando-se então os fatores que afetam as intensidades [STOUT e JENSEN, 1989], a equação (3.1) assume a seguinte forma:

$$I = K A L p \left| F \right|_0^2 \quad (3.2)$$

sendo:

K, a constante de proporcionalidade;

A, é o fator de absorção e

Lp, são os fatores de Lorentz e polarização;

3.4.1 – O Fator de Lorentz (L)

O Fator de Lorentz corrige o erro introduzido pelo fato dos pontos da rede recíproca (pr) terem um certo tamanho finito e a esfera de reflexão ter uma certa largura. Em outras palavras, leva em conta o fato dos pr atravessarem com velocidades diferentes a esfera de Ewald [GIACOVAZZO *et al.*, 1995]. Se o ponto está em posição de difração por um período mais longo, a intensidade da reflexão correspondente será proporcionalmente maior. Este fator de correção não seria importante se o método utilizado para medir as intensidades garantisse que todos os pr estivessem em posição de reflexão durante o mesmo tempo. Mas este não é o caso e dependendo do equipamento utilizado para medir as intensidades dos feixes e da posição do pr, os tempos utilizados pelos diferentes pr's serão diferentes.

$$L = 1/(\sin 2\theta) \quad (3.3)$$

Esta é a expressão do fator de Lorentz utilizada no caso de ser usado um difratômetro, mas ela dependerá do método utilizado na coleta dos dados (uma tabela completa de expressões pode ser encontrada em Buerger, 1967).

3.4.2 – O Fator de Polarização (p)

A correção por polarização é devida a natureza do feixe de raios X. Na maioria dos arranjos experimentais utilizados em difração de raios X os feixes são não-polarizados. Entretanto no caso do difratômetro CAD-4 a radiação incidente é

parcialmente polarizada pois é utilizado um cristal de grafite para monocromatizar o feixe incidente e o grau de polarização dependerá da qualidade deste cristal, assim o fator de polarização (p), para este equipamento:

$$p = \left[(PERF) \frac{\cos^2 2\theta_m + \cos^2 2\theta}{1 + \cos^2 2\theta_m} + (1 - PERF) \frac{\cos 2\theta_m \cos^2 2\theta}{1 + \cos 2\theta_m} \right] \quad (3.4)$$

sendo θ o ângulo de Bragg para uma dada reflexão; θ_m é o ângulo de Bragg do cristal monocromador para a radiação utilizada; PERF é um fator que leva em consideração a perfeição do cristal monocromador.

Finalmente, as correções para os fatores de Lorentz e polarização são feitas simultaneamente usando uma combinação das equações (3.3) e (3.4):

$$Lp = \frac{1}{\sin 2\theta} \left[(PERF) \frac{\cos^2 2\theta_m + \cos^2 2\theta}{1 + \cos^2 2\theta_m} + (1 - PERF) \frac{\cos 2\theta_m \cos^2 2\theta}{1 + \cos 2\theta_m} \right] \quad (3.5)$$

3.4.3 – O Fator de Absorção, (A)

O fator de absorção está relacionado com a progressiva diminuição da intensidade dos raios X quando estes atravessam um material, ou seja, os feixes incidentes que atravessam o cristal são parcialmente absorvidos. Este fator leva em consideração a forma do cristal e a absorção dos raios-X pelos átomos presentes no cristal. No início do processo de determinação de uma estrutura que contenha somente átomos leves, ou seja, carbono, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio, este fator é tomado como unitário, desde que o cristal não exceda as dimensões adequadas que geralmente variam entre 0,2 e 0,5 mm para as três dimensões [STOUT e JENSEN, 1989].

3.5 – Resolução de Estruturas

3.5.1 – O Problema da Fase

O objetivo no processo da determinação de estruturas é obter a distribuição da densidade eletrônica na cela unitária, ou seja, as posições atômicas, partindo das intensidades medidas, o que significa resolver a seguinte equação:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V_c} \sum_h \sum_k \sum_l F(hkl) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (3.6)$$

sendo que os máximos desta função corresponderão as posições atômicas. Através do procedimento experimental utilizado, é possível medir-se as intensidades dos feixes difratados, que como já foi visto na equação (3.1) estas são proporcionais ao quadrado dos fatores de estrutura. Como os fatores de estrutura são quantidades complexas ao fazer o produto deles com o seu complexo conjugado toda informação contida na parte imaginária é perdida. Precisamente, é a fase do fator de estrutura que é perdida, de modo que será necessário algum método que permita recobrar as fases, e desse modo resolver a equação (3.6), ou seja, encontrar a estrutura que deu origem ao conjunto de feixes difratados.

Este é chamado problema da fase: identificar as posições atômicas partindo somente dos módulos $|F(hkl)|$. Não existe uma solução geral para o problema, mas existem métodos matemáticos que podem ser aplicados com sucesso para a resolução deste problema. Dentre os métodos existentes destacam-se aqui os Métodos Diretos que foram utilizados para a resolução das estruturas deste trabalho, mas em função da complexidade matemática que o envolve, será feita uma pequeníssima abordagem do mesmo.

3.5.2 – Métodos Diretos

O nome Métodos Diretos deriva do fato de tentar obter fases a partir dos fatores de estrutura observados (Fobs) fazendo uso de relações matemáticas e não levando em conta a natureza da espécie química envolvida no processo.

Para que estes métodos possam ser utilizados deve-se observar as condições implicadas nas relações entre a amplitude e a fase da onda de raios X difratada, que é dada em função das propriedades da densidade eletrônica. Então duas propriedades importantes da função densidade eletrônica devem ser consideradas [GIACOVAZZO *et al.*, 1995]:

- A densidade eletrônica só pode ser positiva ou nula, isto é $\rho(r) \geq 0$ (positividade);
- É composta por átomos pontuais (atomicidade).

As relações entre os valores da positividade e da fase podem ser compreendidas imaginando – se a computação da densidade de uma estrutura centrosimétrica como uma série de Fourier, primeiro com todos os sinais corretos e posteriormente com todos os sinais invertidos: o primeiro mapa sempre será positivo ou zero, enquanto o segundo será negativo ou zero e, portanto, fisicamente inaceitável.

3.6 – Refinamento da Estrutura

Na determinação de estruturas, por qualquer método escolhido, o que se obtém, nos primeiros estágios, é um modelo que deve ser comparado com os dados da estrutura verdadeira. Refinar significa ajustar este modelo até que seja alcançada uma diferença mínima entre o modelo proposto e a estrutura real.

Primeiramente, foi feito o refinamento só do fator de escala. Em seguida, à medida que os átomos iam sendo identificados, através de sucessivas sínteses de Fourier diferença, os seus parâmetros posicionais e térmicos eram refinados.

O refinamento do modelo inicial foi feito pelo método de mínimos quadrados com matriz completa e cálculos de Fourier diferença utilizando o programa já disponível no pacote WinGX [SHELDRICK, 1997].

A última etapa do refinamento consistiu no posicionamento dos átomos de hidrogênio, o que foi feito de acordo com a geometria dos átomos a que eles estavam ligados.

CAPÍTULO IV

4.1 – Origem e Importância das Amostras em Estudos

Quinonas são compostos orgânicos que podem ser considerados como produtos da oxidação de fenóis; da mesma forma, a redução de quinonas pode originar os correspondentes fenóis. Sua principal característica é a presença de dois grupos carbonílicos que formam um sistema conjugado com pelo menos duas ligações duplas C=C [THOMSON, 1971], como mostra a figura 38.

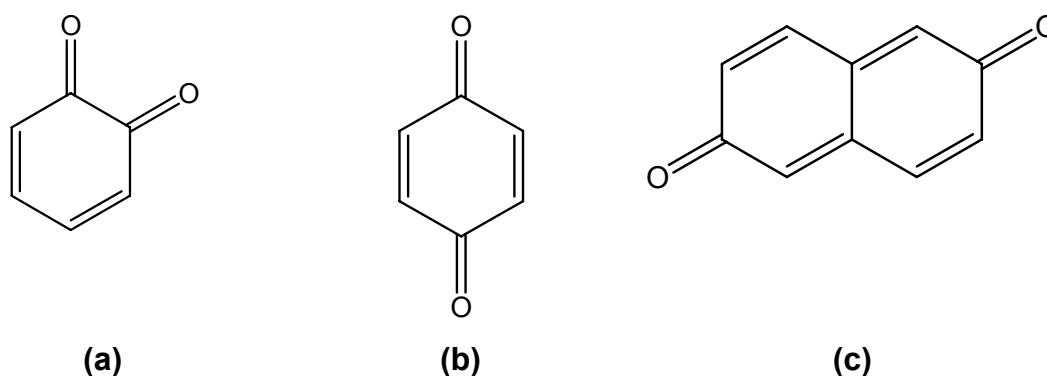


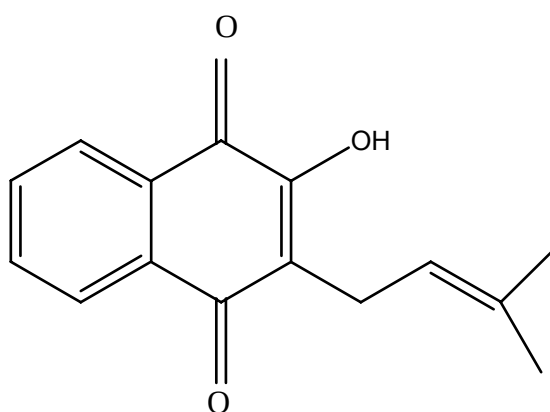
Figura 38 – Esqueleto básico das quinonas: **a** - orto quinona, **b** - para quinona e **c** - naftaleno-2,6-diona.

Até a última década do século XX eram conhecidas na natureza mais de 1500 quinonas, encontradas em bactérias, fungos, líquens, gimnospermas e angiospermas [THOMSON, 1991]. No reino animal também já foram encontradas quinonas em ouriços-do-mar e certos artrópodes como cochonilhas (insetos produtores de corante carmim) e os chamados besouros-bombardeadores [THOMSON, 1971].

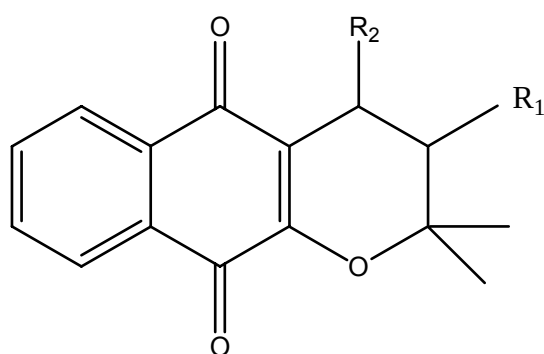
Lopes e colaboradores [LOPES *et al.*, 1978] estudando a ação de várias substâncias de origem natural extraídas de vegetais brasileiros, bem como produtos obtidos por sínteses, verificaram que derivados naftoquinônicos eram capazes de inibir o crescimento do *Trypanosoma cruzi*. Dentre as naftoquinonas naturais, destaca-se o lapachol, um dos principais representantes do grupo de

quinonas das tabebuias. É conhecido desde 1858 como constituinte de várias plantas das famílias Bignoniaceae, Verbenaceae e Proteaceae. Sua ocorrência é maior na família **Bignoniaceae**, e particularmente no gênero *Tabebuia* (*Tecoma*), juntamente com outras quinonas heterocíclicas. O lapachol é de fácil extração da serragem da madeira de várias espécies de ipê, plantas do Brasil e da fronteira com a Argentina [MILTON *et al.*, 2003].

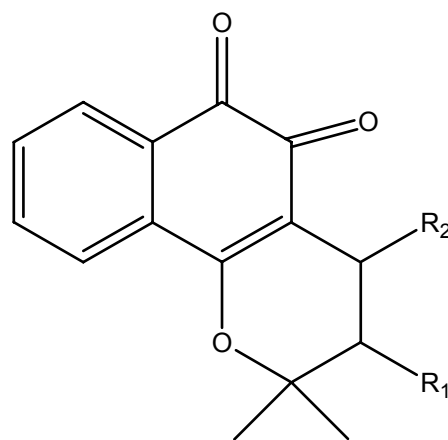
O lapachol vem sendo estudado desde o século XIX quando pesquisadores tais como Paternó e Hooker desenvolveram estudos visando determinar a estrutura desta substância ou a sua conversão, através da utilização da cadeia lateral, em derivados α e β lapachonas conforme a figura 39 [PINTO *et al.*, 1982].



LAPACHOL



α - LAPACHONAS



β - LAPACHONAS

Figura 39 – Lapachol e lapachonas

Pesquisadores de diversas regiões têm despertado interesse em relação ao lapachol e derivados pelo fato de tais compostos possuírem atividades farmacológicas *in vivo* e *in vitro*. Tais atividades apresentam-se como antineoplásica, antimicrobiana e antiparasitária [DRISCOLL *et al.*, 1974; PINTO *et al.*, 1977; LOPES *et al.*, 1978; LINARD *et al.*, 1975; LIMA, *et al.*, 1956].

Alguns dos trabalhos dos pesquisadores mencionados anteriormente estão voltados para transformação de algumas espécies da família **Bignoniaceae** – em naftoquinonas naturais do mesmo grupo que são menos abundantes, mas que são potencialmente ativas [PINTO *et al.*, 1975, 1980, 1982]. Entre tais pesquisadores, destacam-se o Dr. Antônio Ventura Pinto, do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro e que gentilmente nos tem enviado derivados de lapachol para serem estudados do ponto de vista estrutural através da utilização do método de difração de raios X.

A importância de tal estudo reside no fato de que o conhecimento da estrutura cristalina de uma determinada substância fornecerá dados que contribuirão para a determinação de sítios ativos, permitindo, assim, um avanço específico na produção sintética de novos derivados em escala adequada à realização de testes de atividade biológica e a manufatura de medicamentos, portadores da parte ativa e protegida da forma tóxica aos seres superiores.

4.2 - Determinação da Estrutura Molecular e Cristalina do 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-1,4-naftoquinona (nor-lapachol ou nl)

Cristais oriundos de produtos naturais, ou obtidos destes através de sínteses, são, em sua maioria, muito pequenos e mal formados tornando-se, assim, pouco adequados para serem estudados do ponto de vista estrutural, utilizando-se técnicas de difração de raios X. Além do mais, a fraqueza de suas ligações intramoleculares e a existência, em alguns casos, de grupos longos e leves fazem

com que as moléculas tenham uma grande liberdade de movimento que se reflete em forma de elevadas vibrações térmicas atômicas.

Os fatos mencionados anteriormente, têm como consequência o enfraquecimento das intensidades dos feixes de raios X difratados, implicando numa má qualidade dos dados experimentais sobre os quais o trabalho irá se desenvolver. Temos então, que a qualidade da amostra a ser submetida à difração de raios X é um fator limitante da técnica mencionada e faz com que o trabalho da determinação estrutural seja, muitas vezes, desgastante e mesmo, em algumas situações, frustrante, conduzindo a resultados que não tem a qualidade desejada **[RODRIGUES, 1979]**.

A maior dificuldade encontrada na realização deste trabalho, por razões especificadas nos parágrafos anteriores, foi a obtenção de monocristais adequados à técnica de difração de raios X, já que as amostras recebidas estavam sob a forma de pó ou de agulhas longas e muito finas e, dessa forma, impróprias para o uso adequado da técnica utilizada.

De fato, foram feitas inúmeras tentativas de obtenção de monocristais. Para a mesma quantidade de soluto - amostra em estudo - preparamos várias soluções, colocadas em temperaturas diferentes, usando-se diversos solventes: metanol, etanol, isopropanol, tetracloreto de carbono, benzeno, hexano, xileno, acetonitrila, clorofórmio, tetrahidrofurano, acetona, ... na tentativa de detectar em que sistema ocorreria a melhor cristalização. Uma vez selecionado o melhor solvente, soluções, a várias concentrações para o mesmo soluto, foram testadas visando o objetivo desejado, ou seja, conseguir monocristais que fossem adequados, ou pelo menos satisfatórios, à técnica de difração de raios X. Em alguns casos, resultados positivos são obtidos quando usa-se uma variante da técnica sol- gel **[DESIRAJU et al., 1977]**.

Uma vez ultrapassada a etapa de recristalização, ou seja, de posse de monocristais adequados à técnica experimental em questão, passou-se à etapa

seguinte do trabalho, ou seja, à coleta das intensidades dos feixes difratados visando a elucidação estrutural.

4.2.1 - Resultados Experimentais e Discussões para ni

Através do uso de um microscópio de polarização, selecionou-se um monocristal, adequado à técnica de difração de raios X, da amostra em estudo e passou-se a coletar os dados de intensidade dos feixes de raios X difratados pela amostra.

Por se tratar de um cristal muito pequeno e contendo na sua estrutura apenas átomos leves não foi necessário efetuar correção por absorção. Dessa forma, as intensidades dos feixes de raios X difratadas foram corrigidas apenas pelos fatores de Lorentz e polarização e, em seguida, transformadas em módulos de fatores de estruturas.

Através de uma análise dos parâmetros de rede e das extinções sistemáticas (hkl , nenhuma condição; $h0l$, $l = 2n$ e $0k0$, $k = 2n$) foi possível determinar o sistema cristalino (monoclínico) e o grupo espacial ($P2_1/c$).

De posse dos fatores de estruturas observados, passou-se à resolução estrutural propriamente dita, ou seja, a escolha de um método conveniente para ultrapassar o problema da fase. Neste caso o método utilizado foi o conhecido na literatura específica como Métodos Diretos utilizando o programa SHELXS86 [SHELDRICK, 1985], através do pacote de programas WinGX [FARRUGIA, 1999].

Por meio da análise de um mapa de densidade eletrônica foi possível identificar quatorze átomos de carbono e três átomos de oxigênio. Tal análise foi feita baseada em valores de distâncias e ângulos interatômicos correspondentes à estrutura prevista para a substância em estudo. Os demais átomos da molécula, exceto os hidrogênios, foram obtidos através do uso de sucessivas Fourier diferença.

As coordenadas dos átomos não hidrogênio identificados, o fator de escala e temperatura isotrópico foram submetidos a um processo de refinamento realizado por meio de cálculos iterativo de mínimos quadrados [CRUICKSHANK, 1970], usando o programa Shelxl-97 [SHELDRICK, 1997]. O refinamento foi feito até o ponto onde não ocorressem variações significativas nos parâmetros em questão (convergência).

A etapa seguinte consistiu em realizar ciclos de refinamento anisotrópicos. Isso corresponde a corrigir o modelo estrutural proposto para uma situação mais realista. Refinar a estrutura de maneira anisotrópica significa dizer que átomos diferentes vibram de maneiras diferentes e que esta vibração depende também da direção considerada. Os ciclos foram realizados até que uma nova convergência fosse atingida.

O átomo do hidrogênio ligado ao oxigênio O3 foi localizado no mapa de densidade eletrônica enquanto que os demais átomos de hidrogênio foram colocados por considerações geométricas. Um cálculo final feito através de uma síntese de Fourier diferença indicou uma densidade residual de 0,474 e $\text{\AA}^{-3}$. Nesse ponto o processo de determinação estrutural foi dado por encerrado e, considerou-se a fórmula molecular definitiva do composto como sendo $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$, correspondendo ao resultado esperado.

Os parâmetros cristalinos da cela unitária bem como outros dados relevantes obtidos na resolução estrutural são mostrados na tabela 2. A representação ORTEP do composto em estudo é mostrada na figura 40 enquanto uma visão da planaridade da molécula é mostrado na figura 41. Um esquema das ligações de hidrogênio é mostrada na figura 42 e o empacotamento das moléculas na cela unitária, destacando um tipo de interação secundária, é visto na figura 43 [FARRUGIA, 1997]

Tabela 2 – Principais dados cristalográficos da molécula **nl**

Código de identificação	nl
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₂ O ₃
Massa Molecular	228,24
Temperatura	293(2) K
Comprimento da onda (k _α (Mo))	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> [Å]	4,3564(2); 16,4069(8); 15,8598(7)
β [graus]	94,793(2)
Volume [Å ³]	1129,62(9)
Z	4
Densidade Calculada	1,342 g/cm ³
Coeficiente de absorção	0,094 mm ⁻¹
F(000)	480
Tamanho do cristal	(0,20 x 0,18 x 0,10) mm
Intervalo de θ para a coleta	2,58 a 27,50°
Intervalo de indexação	-5 ≤ <i>h</i> ≤ 5, -19 ≤ <i>k</i> ≤ 21, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Número de reflexões coletadas	4661 [R(int) = 0,0405]
Número de reflexões independentes	2585
Número de reflexões usadas no refinamento	2585
Número de parâmetros refinados	154
S	1,044
Índice R final [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R = 0,0751; R _w = 0,2113
Índices R para todos os dados	R = 0,1029; R _w = 0,2442
Densidade residual máxima e mínima	0,474 e -0,493 e. Å ³

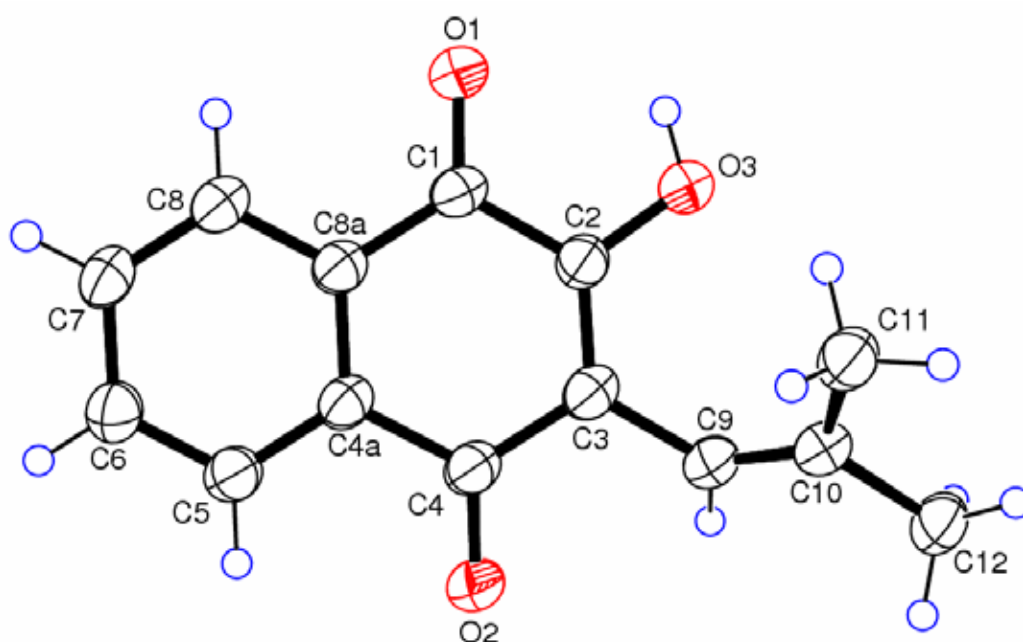


Figura 40 - Representação ORTEP-3 da molécula **nl** com os átomos identificados.

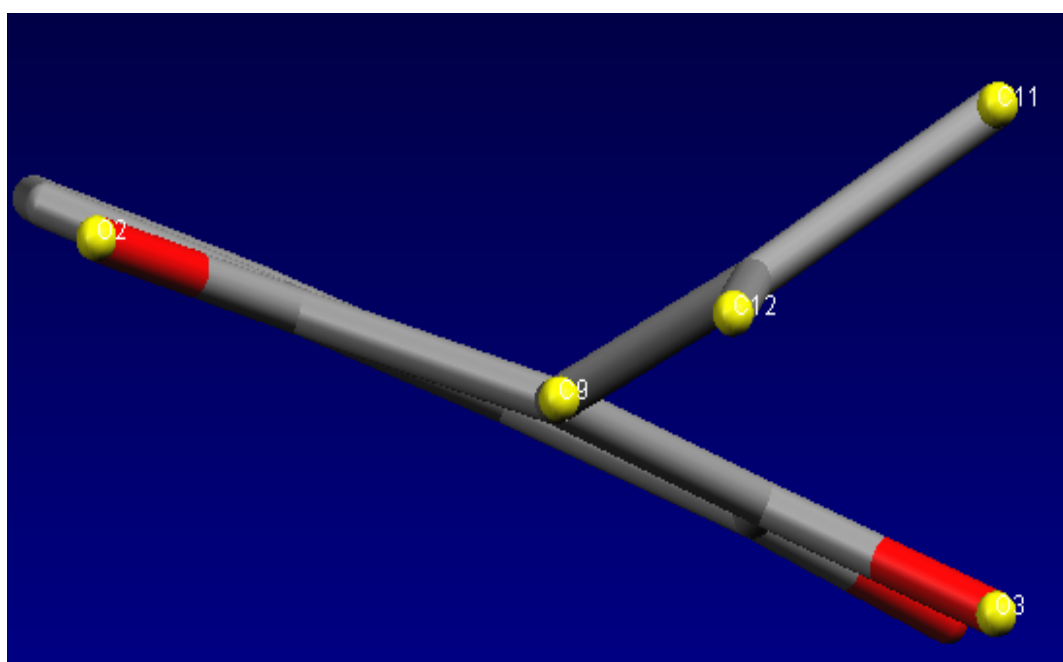


Figura 41 - Representação da molécula **nl**, destacando as regiões planares.

As coordenadas atômicas para os átomos não hidrogênio com os respectivos parâmetros de vibração térmica e isotrópicos estão na tabela 3. A tabela 4 mostra as principais distâncias, enquanto que os ângulos de ligação estão contidos na tabela 5 e os dados das coordenadas dos átomos de hidrogênio com parâmetros térmicos isotrópicos estão na tabela 6. Visando melhor caracterizar a estereoquímica da molécula de **nl** os ângulos de torção foram calculados e são mostrados na tabela 7, enquanto a tabela 8 mostra as distâncias e ângulos de possíveis ligações de hidrogênio e interações secundárias.

Tabela 3 – Parâmetros posicionais em angstrom e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos - excluídos os hidrogênios – do **ln**, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x / a	y / b	z / c	U(eq)
O1	1,2204(5)	0,52142(11)	0,43372(12)	0,0395(6)
O2	0,6590(5)	0,27383(12)	0,26712(13)	0,0472(7)
O3	1,3689(4)	0,37025(12)	0,48362(12)	0,0399(6)
C1	1,0739(6)	0,46625(15)	0,39682(16)	0,0344(7)
C2	1,1441(6)	0,38041(16)	0,42115(16)	0,0341(7)
C3	1,0007(6)	0,31561(15)	0,38156(16)	0,0353(8)
C4	0,7772(6)	0,33083(16)	0,30862(16)	0,0364(8)
C4a	0,6883(6)	0,41654(15)	0,28485(16)	0,0345(8)
C5	0,4664(7)	0,43126(17)	0,21846(17)	0,0394(8)
C6	0,3849(7)	0,51093(17)	0,19703(18)	0,0421(9)
C7	0,5213(7)	0,57609(17)	0,24165(18)	0,0405(8)
C8	0,7470(6)	0,56205(16)	0,30670(17)	0,0379(8)
C8a	0,8315(6)	0,48208(16)	0,32864(16)	0,0339(8)
C9	1,0755(6)	0,23000(16)	0,40282(17)	0,0378(8)
C10	1,0934(6)	0,19610(16)	0,47916(17)	0,0391(8)
C11	1,0196(8)	0,23811(17)	0,55887(18)	0,0444(9)
C12	1,1899(8)	0,10856(17)	0,49065(19)	0,0468(9)

Tabela 4 – Distâncias interatômicas em angstrom para **nl**, com seus respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)	Átomo 1	Átomo 2	Distância (Å)
O1	C1	1,228(3)	C8	C8A	1,399(4)
O2	C4	1,231(3)	C9	C10	1,329(4)
O3	C2	1,344(3)	C10	C11	1,498(4)
O3	H3	0,8200	C10	C12	1,503(4)
C1	C8A	1,470(4)	C4A	C8A	1,398(4)
C1	C2	1,485(4)	C4A	C5	1,390(4)
C2	C3	1,360(4)	C5	C6	1,389(4)
C3	C4	1,470(4)	C6	C7	1,388(4)
C3	C9	1,475(4)	C7	C8	1,384(4)
C4	C4A	1,498(4)			

Tabela 5 - Ângulos de ligação em graus para **nl**, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
C(5)	C(4A)	C(8A)	119,7(2)
C(5)	C(4A)	C(4)	120,2(2)
C(8A)	C(4A)	C(4)	120,1(2)
C(4A)	C(8A)	C(8)	120,1(2)
C(4A)	C(8A)	C(1)	119,5(2)
C(8)	C(8A)	C(1)	120,4(2)
O(3)	C(2)	C(3)	121,4(2)
O(3)	C(2)	C(1)	115,5(2)
C(3)	C(2)	C(1)	123,0(2)
O(1)	C(1)	C(8A)	122,2(2)
O(1)	C(1)	C(2)	119,2(2)
C(8A)	C(1)	C(2)	118,6(2)
C(6)	C(5)	C(4A)	119,8(3)
C(2)	C(3)	C(4)	118,6(2)

Tabela 5 - Ângulos de ligação em graus para **nl**, com os respectivos desvios padrão entre parênteses (Continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
C(2)	C(3)	C(9)	123,7(2)
C(4)	C(3)	C(9)	117,5(2)
O(2)	C(4)	C(3)	120,8(2)
O(2)	C(4)	C(4A)	119,4(2)
C(3)	C(4)	C(4A)	119,9(2)
C(10)	C(9)	C(3)	127,0(3)
C(7)	C(6)	C(5)	120,7(3)
C(7)	C(8)	C(8A)	119,8(3)
C(9)	C(10)	C(11)	125,2(3)
C(9)	C(10)	C(12)	120,3(3)
C(11)	C(10)	C(12)	114,5(2)
C(8)	C(7)	C(6)	120,0(3)

Tabela 6 – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom para os átomos de hidrogênio do **nl**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H3	1,43139	0,41494	0,50065	0,0598
H5	0,37286	0,38794	0,18849	0,0473
H6	0,23743	0,52071	0,15233	0,0505
H7	0,46106	0,62914	0,22784	0,0485
H8	0,84234	0,60567	0,33576	0,0454
H9	1,11433	0,19607	0,35795	0,0454
H11a	1,05162	0,20108	0,60565	0,0666
H11b	0,80849	0,25553	0,55349	0,0666
H11c	1,15142	0,28465	0,56856	0,0666
H12a	1,19172	0,09409	0,54933	0,0702
H12b	1,39250	0,10150	0,47214	0,0702
H12c	1,04723	0,07420	0,45780	0,0702

Tabela 7 – Ângulos de torção em graus para as ligações interatômicas do nl.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo (°)
C(5)	C(4A)	C(8A)	C(8)	1,3(4)
C(4)	C(4A)	C(8A)	C(8)	-179,6(2)
C(5)	C(4A)	C(8A)	C(1)	-177,8(2)
C(4)	C(4A)	C(8A)	C(1)	1,3(4)
C(4A)	C(8A)	C(1)	O(1)	175,3(2)
C(8)	C(8A)	C(1)	O(1)	-3,7(4)
C(4A)	C(8A)	C(1)	C(2)	-4,2(4)
C(8)	C(8A)	C(1)	C(2)	176,7(2)
O(3)	C(2)	C(1)	O(1)	0,2(4)
C(3)	C(2)	C(1)	O(1)	-177,6(2)
O(3)	C(2)	C(1)	C(8A)	179,7(2)
C(3)	C(2)	C(1)	C(8A)	2,0(4)
C(8A)	C(4A)	C(5)	C(6)	-1,1(4)
C(4)	C(4A)	C(5)	C(6)	179,8(3)
O(3)	C(2)	C(3)	C(4)	-174,4(2)
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	3,2(4)
O(3)	C(2)	C(3)	C(9)	0,1(4)
C(1)	C(2)	C(3)	C(9)	177,7(2)
C(2)	C(3)	C(4)	O(2)	174,6(3)
C(9)	C(3)	C(4)	O(2)	-0,2(4)
C(2)	C(3)	C(4)	C(4A)	-6,1(4)
C(9)	C(3)	C(4)	C(4A)	179,0(2)
C(5)	C(4A)	C(4)	O(2)	2,3(4)
C(8A)	C(4A)	C(4)	O(2)	-176,8(2)
C(5)	C(4A)	C(4)	C(3)	-177,0(2)
C(8A)	C(4A)	C(4)	C(3)	3,9(4)
C(2)	C(3)	C(9)	C(10)	51,1(4)
C(4)	C(3)	C(9)	C(10)	-134,3(3)
C(4A)	C(5)	C(6)	C(7)	-0,5(4)
C(4A)	C(8A)	C(8)	C(7)	0,1(4)
C(1)	C(8A)	C(8)	C(7)	179,2(2)

Tabela 7 – Ângulos de torção em graus para as ligações interatômicas do **nl** (Continuação).

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo (°)
C(3)	C(9)	C(10)	C(11)	4,2(5)
C(3)	C(9)	C(10)	C(12)	-176,6(3)
C(8A)	C(8)	C(7)	C(6)	-1,6(4)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	1,8(4)
C(4A)	C(5)	C(6)	C(7)	-0,5(4)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	1,8(4)
C(6)	C(7)	C(8)	C(8A)	-1,6(4)
C(7)	C(8)	C(8A)	C(1)	179,1(3)
C(7)	C(8)	C(8A)	C(4A)	0,1(4)
C(3)	C(9)	C(10)	C(12)	-176,6(3)
C(3)	C(9)	C(10)	C(11)	4,2(5)

Tabela 8 – Interações de hidrogênio intermoleculares e intramoleculares para **nl**.

H – doador	H...Receptor	H – Doador...Receptor
O3 – H3 = 0,82 Å	H3...O1 = 2,20 Å	O3 – H3...O1 = 116°
O3 – H3 = 0,82 Å	H3...O1* = 2,05 Å	O3 – H3...O1* = 146°
C7 – H7 = 0,93 Å	H7...O2** = 2,43 Å	C7 – H7...O2** = 164°
C11 – H11c = 0,96 Å	H11...O3 = 2,21 Å	C11 – H11c...O3 = 133°

Simetria: (*) $3 - x, 1 - y, 1 - z$; (**) $1 - x, 1/2 + y, 1/2 - z$

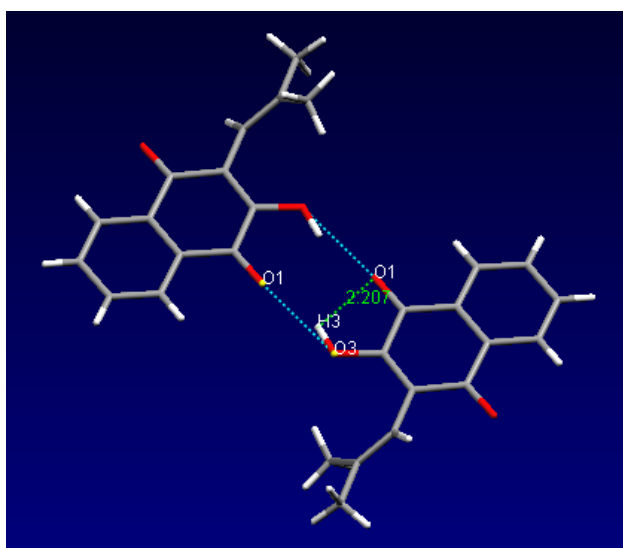


Figura 42 - Esquema de ligações de hidrogênio da **nl**

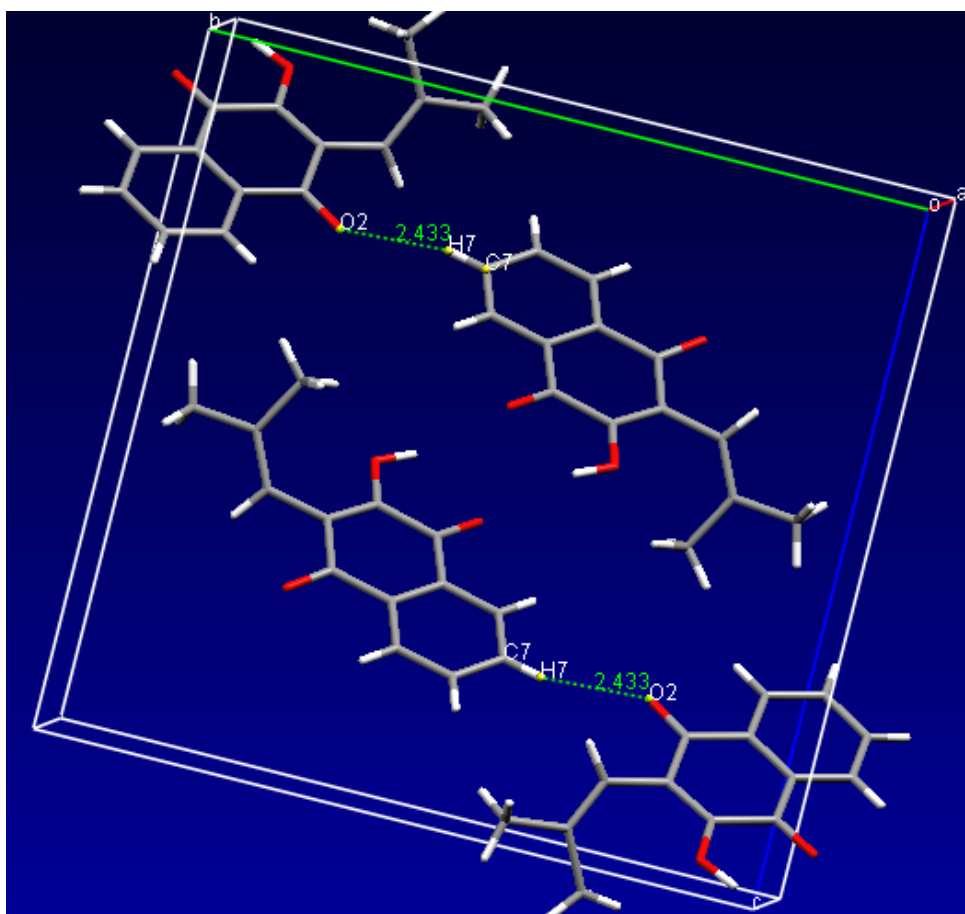


Figura 43 - Empacotamento cristalino da nl

Dados de dois análogos [PEREIRA, 1989 e SCHMALLE, 1984] ao composto estudado aqui são mostrados a fim de comparar com os resultados obtidos nesse estudo. Tais análogos são o lapachol (**L**) e o desoxilapachol (**DOL**), cujas estruturas estão mostradas na figura 44.

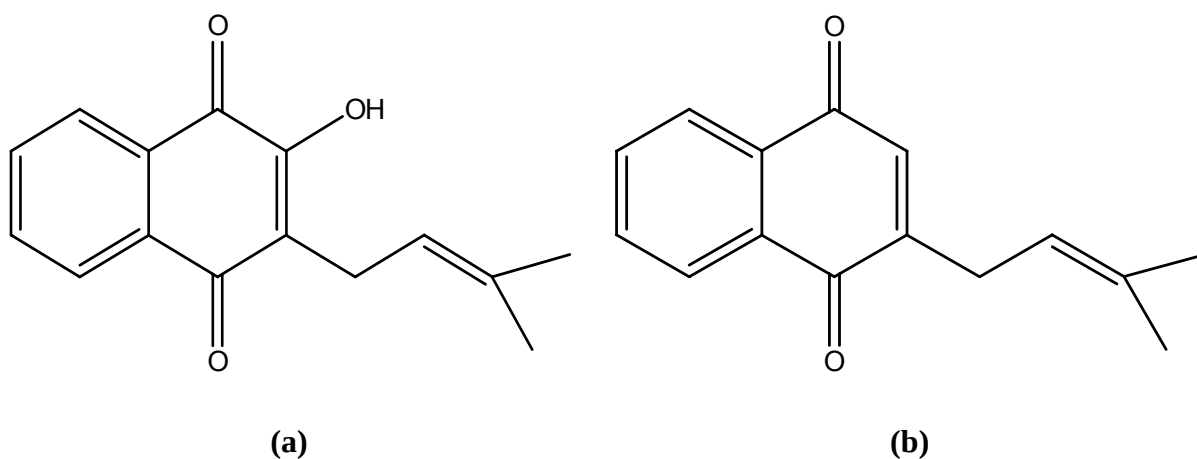


Figura 44 – Lapachol (a) e Desoxilapachol (b)

A distância média C - C para o anel aromático do **nl** é de 1,392 Å, para o **L** é de 1,386 Å, enquanto a referida distância para o **DOL** é de 1,387 Å, portanto dentro dos limites para o anel aromático (a distância C - C média do benzeno é de 1,392 Å) [**COX et al., 1958**].

No **nl** as distâncias envolvendo as ligações carbonílicas C₁ - O₁ e C₄ - O₂ são, respectivamente, 1,228(3) Å e 1,231(3) Å. Tais distâncias no **L** são absolutamente iguais 1,224(3) Å enquanto que no **DOL** apresentam valores ligeiramente diferentes: 1,220 Å e 1,211 Å, respectivamente.

As distâncias das ligações Csp³ - Csp³ no anel quinônico, para os três casos C₁ - C₂; C₃ - C₄; C₄ - C_{4a} e C₁ - C_{8a}, são consideradas normais para ligações simples ressonantes de quinonas (valor médio: **nl** = 1,480 Å; **L** = 1,478 Å e **DOL** = 1,484 Å) embora menores do que o esperado para este tipo de ligação, provavelmente devido às ligações duplas vizinhas.

Quanto às ligações duplas do anel quinônico, estão bem localizadas: C₂ - C₃ e C_{4a} - C_{8a}. Os valores para as distâncias da primeira ligação anteriormente mencionada são: para **nl** 1,360(4) Å; 1,349(3) Å para **L** e 1,330 Å para o **DOL**. Para a segunda ligação em questão temos os seguintes valores: **nl** = 1,398(4) Å e 1,397(3) Å para o **L** e **DOL**. Esta última ligação é mais longa do que a primeira pelo fato de também pertencer ao anel aromático. Os ângulos de ligação do biciclo possuem, nos três casos, valores dentro dos esperados, ou seja, 120,0°.

Na cadeia lateral as ligações estão dentro dos valores encontrados na literatura, ficando a dupla ligação (C₉ - C₁₀) bem caracterizada. O valor de tal ligação para o **nl** é de 1,329(4) Å enquanto que o correspondente valor para o **L** é de 1,335 Å e para o **DOL** 1,333 Å.

Na busca de detectar as regiões planas da molécula, vários planos de mínimos quadrados foram calculados. O anel naftoquinônico para os três casos, **nl**, **L**, **DOL**, são planares dentro do erro experimental. Para o **nl** os oxigênios do anel quinônico (O₁ e O₂) estão ligeiramente acima do plano médio do referido anel

[0,100(2) e 0,108(2)] Å, respectivamente. O oxigênio da hidroxila (O₃) [0,056(2) Å] bem como o primeiro carbono da cadeia lateral (C₉) [-0,009(3) Å] do radical (2- metil – propenil) pertencem ao plano em questão. Isto também pode ser confirmado através dos ângulos de torção: O₁ - C₁ - C_{8A} - C_{4A} = 175,3(2)°; O₂ - C₄ - C₃ - C₂ = 174,6(3)°; O₃ - C₂ - C₁ - C_{8a} = 179,7(2)° e C₉ - C₃ - C₄ - C_{4a} = 179,0(2)°.

Para o **L**, não só o oxigênio da hidroxila (O₂) e o primeiro átomo de carbono da cadeia lateral (C₁₁), como também o oxigênio da carbonila (O₃) acompanham o plano médio do anel quinônico. Os átomos anteriormente mencionados distam (-0,025; -0,025; 0,028) Å do plano em questão e apresentam os seguintes ângulos de torção: O₂ - C₂ - C₃ - C₄ = 179,9(2)°; C₁ - C₂ - C₃ - C₁₁ = 179,3(2)° e O₃ - C₄ - C₁₀ - C₉ = 180,0(3)°. Tais valores confirmam o que foi afirmado anteriormente para o composto aqui denominado de **L**. No entanto, o átomo O₁ da referida substância está ligeiramente acima de tal plano uma vez que dista [0,099(2)] Å do mesmo e apresenta o ângulo de torção O₁ - C₁ - C₉ - C₁₀ no valor de 174,8(4)°. Para o **DOL** o O₁ e O₃ se afastam ligeiramente do plano do anel quinônico em direções opostas (0,075 e - 0,029) Å.

O ângulo diedro entre os planos médios que passam pelos anéis benzeno e quinônico é de 1,9(1)°, ou seja, o ciclo naftoquinônico é também planar. Isto pode ser também comprovado pelos valores dos ângulos diedro entre os planos médios do anel benzeno e do anel naftoquinônico [1,06(1)°] e entre o anel quinônico e naftoquinônico [0,87(1)°]. O mesmo resultado também é observado para o **L** e o **DOL**.

Tanto para o **nl** como para o **L** e **DOL** os átomos da cadeia lateral definem um plano sendo que primeiro átomo de tal cadeia também pertence ao plano do anel naftoquinônico como já foi mostrado anteriormente [C₉ - C₃ - C₄ - C_{4a} = 179,0(2)°]. Os ângulos diedros entre os planos em questão são: 128,2° para o **nl**, 110,8° para o **L** e 117,3° para o **DOL**. O valor de tal ângulo para a **nl** pode ser avaliado na figura 41 que ilustra as regiões planares para o composto anteriormente mencionado.

Em sua estrutura cristalina, o composto **nl** apresenta quatro moléculas por cela unitária. Elas são mantidas através de uma ligação de hidrogênio bifurcada mostrada na figura 42 e duas interações secundárias, mostradas na figura 43. Os dados contidos na tabela 8 são referentes ao tipo de forças que mantêm as moléculas do composto em estudo na sua cela unitária.

4.3 - Determinação da Estrutura Molecular e Cristalina do 2-Acetoxi-3-(3-metil-1-butenil)-1,4-naftoquinona (**ail**).

A coleta de dados dos feixes difratados, a resolução e o refinamento estrutural para a **ail** foram semelhantes aos descritos para a substância denominada **nl** (2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-1,4-naftoquinona). Dessa forma, vamos-nos ater aos resultados e discuti-los.

4.3.1 - Resultados Experimentais e Discussões para **ail**

Os parâmetros cristalinos da cela unitária bem como outros dados relevantes obtidos na resolução estrutural são mostrados na tabela 9. A representação ORTEP da molécula com os átomos identificados é mostrada na figura 45, enquanto a planaridade do anel naftoquinônico é ilustrada na figura 46.

O anel benzeno é plano dentro do erro experimental com o átomo C8 apresentando a maior distância (0,004 Å) ao referido plano. A afirmativa feita acerca da conformação do anel em questão pode ser comprovada pelos seguintes valores dos ângulos de torção: $C_5 - C_6 - C_7 - C_8 = -0,4(4)^\circ$; $C_{4a} - C_5 - C_6 - C_7 = -0,1(4)^\circ$; $C_{8a} - C_{4a} - C_5 - C_6 = 0,4(4)^\circ$ e $C_5 - C_{4a} - C_{8a} - C_8 = -0,1(3)^\circ$.

Os átomos de carbono C1 e C4 que acompanham o plano médio do anel benzeno distam em torno de 0,004 Å e -0,007 Å, respectivamente, do referido plano. Tal afirmativa pode ser comprovada através dos ângulos de torção: $C_1 - C_{8a} - C_{4a} - C_5 = -179,3(2)^\circ$ e $C_4 - C_{4a} - C_{8a} - C_8 = 177,8(2)^\circ$.

Tabela 9 – Principais dados cristalográficos da molécula **ail**.

Código de identificação	ail
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₆ O ₄
Massa Molecular	284,30
Temperatura	293(2) K
Comprimento da onda (k _α (Mo))	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a, b, c [Å]	9,4070(2); 5,4251(1); 28,8110(7)
β [graus]	95,671(10)
Volume [Å ³]	1463,14(5)
Z	4
Densidade Calculada	1,291 g/cm ³
Coeficiente de absorção	0,092 mm ⁻¹
F(000)	600
Tamanho do cristal	(0,20 x 0,15 x 0,10) mm
Intervalo de θ para a coleta	2,18 a 25,03°
Intervalo de indexação	-11 ≤ h ≤ 11, -6 ≤ k ≤ 6, -34 ≤ l ≤ 34
Número de reflexões coletadas	4649 [R(int) = 0,0251]
Número de reflexões independentes	2573
Número de reflexões usadas no refinamento	2573
Número de parâmetros refinados	190
S	1,1480
Índice R final [I > 2σ(I)]	R = 0,0550; Rw = 0,1618
Índices R para todos os dados	R = 0,0786; Rw = 0,1975
Densidade residual máxima e mínima	0,524 e -0,537 e. Å ³

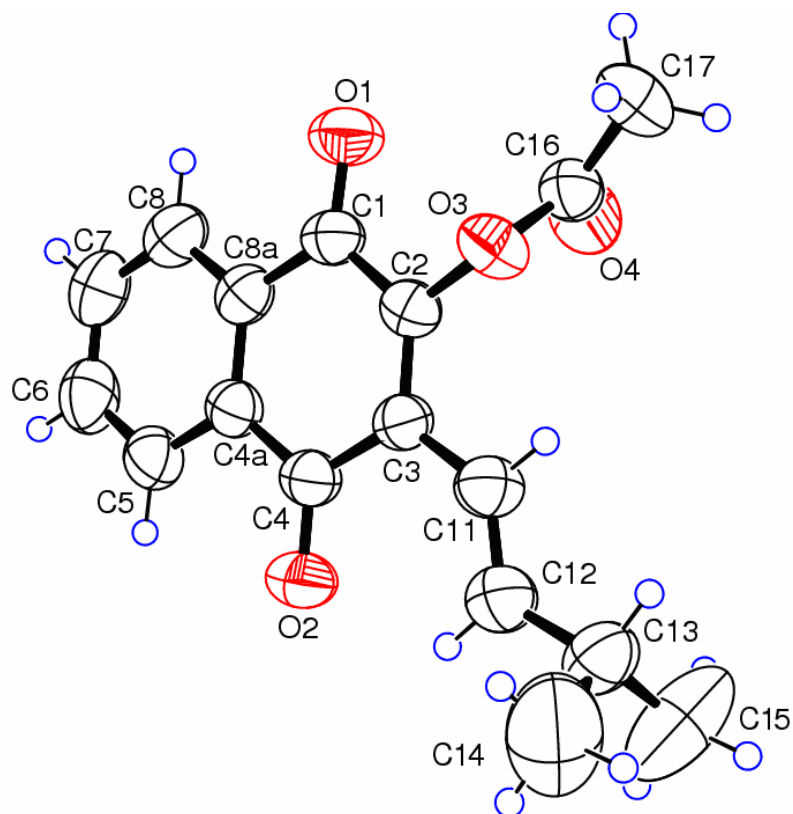


Figura 45 - Representação ORTEP-3 da molécula **ail** com os átomos identificados

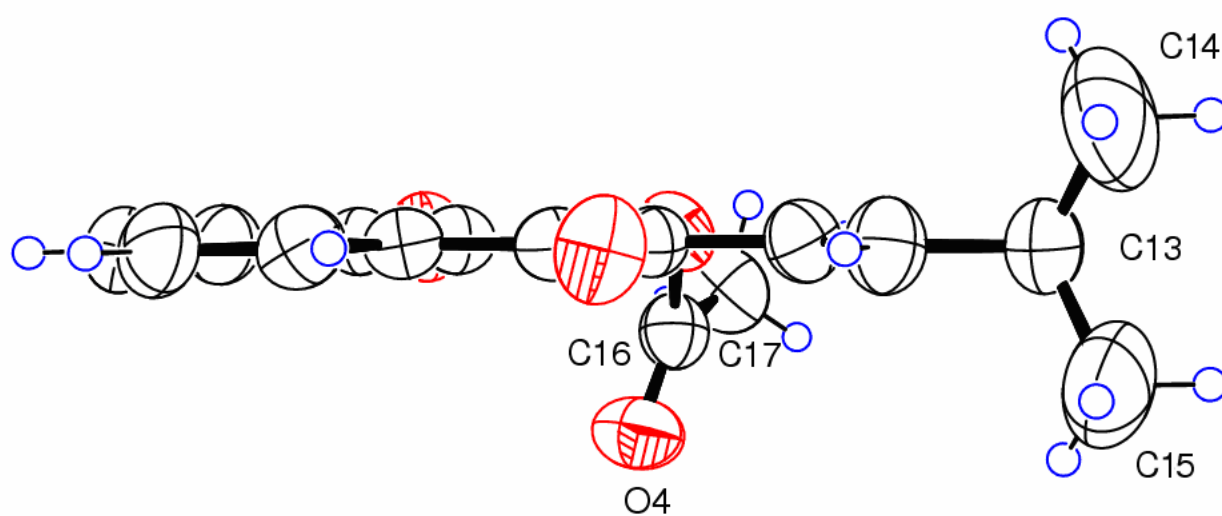


Figura 46 - Representação ORTEP-3 da molécula **ail** destacando regiões planares da molécula.

As coordenadas atômicas para os átomos não hidrogênio com os respectivos parâmetros de vibração térmica e isotrópicos estão na tabela 10. A tabela 11 mostra as principais distâncias enquanto os ângulos de ligação estão contidos na tabela 12. Os dados das coordenadas dos átomos de hidrogênio com parâmetros térmicos isotrópicos estão na tabela 13. A estereoquímica da molécula é obtida através dos ângulos de torção mostrados na tabela 14 e a tabela 15 mostra as distâncias e ângulos de possíveis ligações de hidrogênio e interações secundárias.

Tabela 10 – Parâmetros posicionais em angstrom e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos - excluídos os hidrogênios – do **ail**, com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo	x / a	y / b	z / c	U(eq)
O1	0,14685(17)	0,5298(3)	0,05641(6)	0,0345(5)
O2	0,49576(17)	1,3101(3)	0,05995(5)	0,0344(6)
O3	0,32703(15)	0,5983(3)	0,13213(5)	0,0285(5)
O4	0,11634(17)	0,7386(3)	0,15293(6)	0,0371(6)
C1	0,2241(2)	0,7098(4)	0,05517(8)	0,0270(7)
C2	0,3253(2)	0,7707(4)	0,09659(8)	0,0266(7)
C3	0,4181(2)	0,9606(4)	0,09982(8)	0,0261(7)
C4	0,4173(2)	1,1301(4)	0,05866(8)	0,0264(7)
C4a	0,3177(2)	1,0766(4)	0,01611(8)	0,0273(7)
C5	0,3155(3)	1,2337(4)	-0,02206(8)	0,0317(8)
C6	0,2203(3)	1,1920(5)	-0,06097(8)	0,0355(8)
C7	0,1263(3)	0,9934(5)	-0,06248(8)	0,0358(8)
C8	0,1282(3)	0,8343(4)	-0,02487(8)	0,0319(7)
C8a	0,2239(2)	0,8756(4)	0,01486(8)	0,0277(7)

Tabela 10 – Parâmetros posicionais em angstrom e fatores de vibração térmica isotrópicos equivalentes dos átomos - excluídos os hidrogênios – do **ail**, com os respectivos desvios padrão entre parênteses (Continuação).

Átomo	x / a	y / b	z / c	U(eq)
C11	0,5127(2)	0,9967(4)	0,14290(8)	0,0286(7)
C12	0,6080(2)	1,1715(4)	0,15388(8)	0,0310(7)
C13	0,6960(2)	1,1838(5)	0,20042(8)	0,0324(7)
C14	0,8542(3)	1,1628(7)	0,19453(10)	0,0581(12)
C15	0,6651(4)	1,4186(6)	0,22619(12)	0,0616(11)
C16	0,2061(2)	0,5806(4)	0,15529(8)	0,0280(7)
C17	0,2085(3)	0,3484(5)	0,18239(8)	0,0339(8)

Tabela 11 – Distâncias interatômicas em angstrom para o **ail**, com seus respectivos padrão entre parênteses.

Atomo1	Atomo2	Distância / (Å)	Atomo1	Atomo2	Distância / (Å)
O1	C1	1,220(3)	C13	C14	1,519(3)
O2	C4	1,222(3)	C13	C15	1,517(4)
O3	C2	1,386(3)	C16	C17	1,481(3)
O3	C16	1,378(2)	C5	H5	0,9300
O4	C16	1,200(3)	C6	H6	0,9300
C1	C2	1,488(3)	C7	H7	0,9300
C1	C8A	1,469(3)	C8	H8	0,9300
C2	C3	1,348(3)	C5	C6	1,383(4)
C3	C4	1,500(3)	C6	C7	1,367(4)
C3	C11	1,467(3)	C7	C8	1,384(3)
C4	C4A	1,496(3)	C8	C8A	1,403(3)
C4A	C5	1,390(3)	C11	C12	1,322(3)
C4A	C8A	1,401(3)	C12	C13	1,506(3)

Tabela 12 - Ângulos de ligação em graus para o **ail** com os respectivos desvios padrão entre parênteses.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ângulo (°)
C2	O3	C16	117,1(16)
O3	C16	O4	122,2(2)
O1	C1	C2	119,3(2)
O3	C16	C17	110,1(18)
O1	C1	C8A	124,0(2)
O4	C16	C17	127,7(2)
C2	C1	C8A	116,7(18)
O3	C2	C1	113,7(17)
O3	C2	C3	120,3(19)
C1	C2	C3	125,7(2)
C2	C3	C4	117,5(2)
C2	C3	C11	119,7(2)
C4	C3	C11	122,8(18)
O2	C4	C3	120,6(19)
O2	C4	C4A	120,5(2)
C3	C4	C4A	118,9(18)
C4	C4A	C5	119,2(19)
C4	C4A	C8A	120,9(2)
C5	C4A	C8A	119,8(2)
C4A	C5	C6	119,9(2)
C5	C6	C7	120,7(2)
C6	C7	C8	120,0(2)
C7	C8	C8A	119,8(2)
C1	C8A	C4A	120,3(19)
C1	C8A	C8	119,9(19)
C4A	C8A	C8	119,8(2)
C3	C11	C12	129,7(2)
C11	C12	C13	123,0(2)
C12	C13	C14	110,8(19)
C12	C13	C15	111,0(2)
C14	C13	C15	110,8(2)

Tabela 13 – Coordenadas atômicas fracionárias em angstrom para os átomos de hidrogênio do **aíl**.

Átomo	x	y	z	U(eq)
H5	0,37799	1,36680	-0,02142	0,0380
H6	0,21908	1,29778	-0,08641	0,0427
H7	0,06229	0,96753	-0,08875	0,0430
H8	0,06625	0,70041	-0,02594	0,0383
H11	0,50436	0,87887	0,16592	0,0343
H12	0,62135	1,29253	0,13186	0,0371
H13	0,66944	1,04357	0,21920	0,0389
H14a	0,90816	1,16885	0,22458	0,0870
H14b	0,88223	1,29691	0,17570	0,0870
H14c	0,87219	1,00933	0,17959	0,0870
H15a	0,72141	1,42148	0,25584	0,0923
H15b	0,56552	1,42415	0,23094	0,0923
H15c	0,68862	1,55868	0,20809	0,0923
H17a	0,29323	0,25705	0,17759	0,0509
H17b	0,12579	0,25177	0,17220	0,0509
H17c	0,20813	0,38593	0,21494	0,0509

Tabela 14 – Ângulos de torção em graus para as ligações interatômicas do **ail**.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Átomo 4	Ângulo (°)
C2	O3	C16	O4	-16,4(3)
C16	O3	C2	C1	-68,1(2)
C16	O3	C2	C3	117,1(2)
C2	O3	C16	C17	164,4(18)
O1	C1	C8A	C4A	-179,1(2)
O1	C1	C8A	C8	1,7(3)
C2	C1	C8A	C4A	1,3(3)
O1	C1	C2	O3	4,4(3)
O1	C1	C2	C3	178,9(2)
C8A	C1	C2	O3	-175,9(17)
C8A	C1	C2	C3	-1,5(3)
C2	C1	C8A	C8	-178,0(2)
O3	C2	C3	C11	-5,4(3)
C1	C2	C3	C4	1,7(3)
O3	C2	C3	C4	175,8(18)
C1	C2	C3	C11	-179,4(19)
C2	C3	C4	C4A	-1,7(3)
C2	C3	C4	O2	177,7(2)
C2	C3	C11	C12	-178,2(2)
C4	C3	C11	C12	0,6(3)
C11	C3	C4	O2	-1,1(3)
C11	C3	C4	C4A	179,5(18)
C3	C4	C4A	C5	179,5(2)
O2	C4	C4A	C5	0,1(3)
O2	C4	C4A	C8A	-177,8(2)
C3	C4	C4A	C8A	1,6(3)
C4	C4A	C8A	C1	-1,4(3)
C4	C4A	C8A	C8	177,8(2)

Tabela 14 – Ângulos de torção em graus para as ligações interatômicas do **ail**.
(Continuação)

C8A	C4A	C5	C6	0,4(4)
C5	C4A	C8A	C8	-0,1(3)
C5	C4A	C8A	C1	-179,3(2)
C4	C4A	C5	C6	-177,6(2)
C4A	C5	C6	C7	-0,1(4)
C5	C6	C7	C8	-0,4(4)
C6	C7	C8	C8A	0,7(4)
C7	C8	C8A	C4A	-0,5(3)
C7	C8	C8A	C1	178,8(2)
C3	C11	C12	C13	179,1(2)
C11	C12	C13	C15	-117,9(3)
C11	C12	C13	C14	118,6(3)

A figura 47 mostra o arranjo do empacotamento cristalino, que consiste de quatro moléculas por cela unitária, geradas pelas operações de simetria do grupo espacial $P2_1/c$.

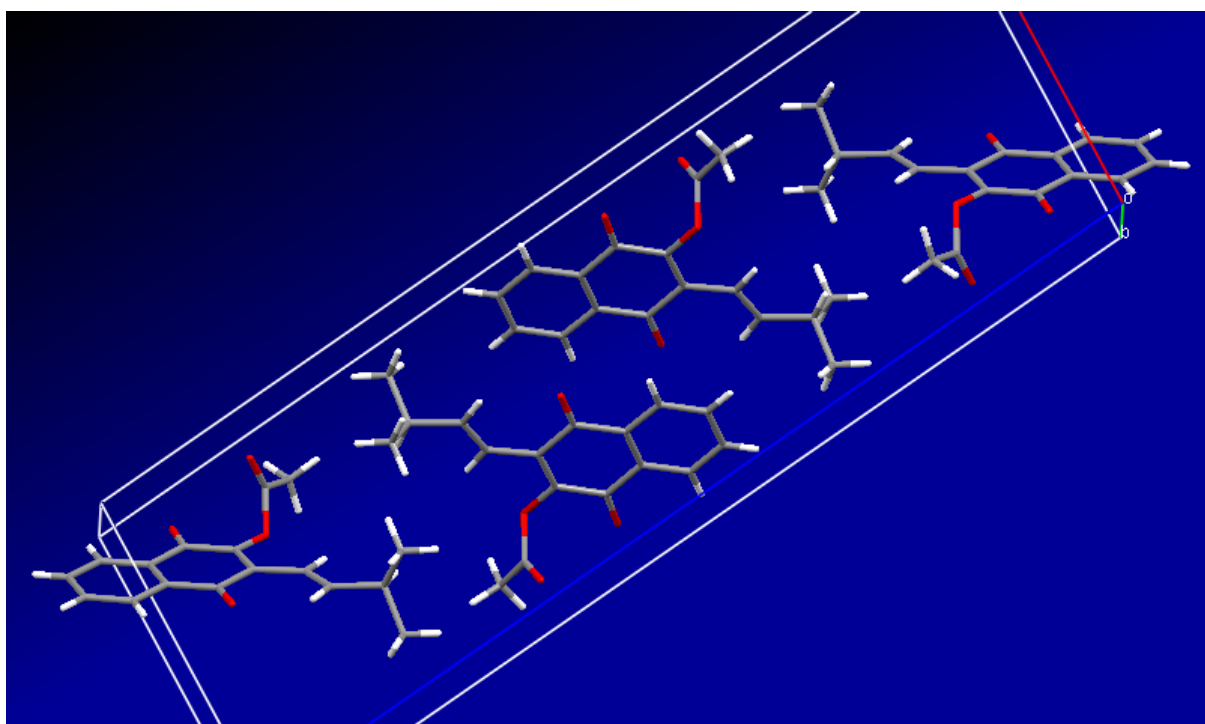


Figura 47 – A cela unitária do **ail**, destacando as quatro moléculas.

As distâncias e ângulos interatômicos estão em boa concordância, dentro do erro experimental, com os valores encontrados na literatura para os compostos naftoquinônicos. O anel benzênico, quinônico, bem como o naftoquinônico são planos com os átomos O1, O2, O3, C11, C12 e C13 acompanhando tal plano uma vez que distam em média 0,02 Å do último plano mencionado. Os ângulos de torção envolvendo tais átomos e o anel naftoquinônico estão em torno de 179,0° conferindo sua planaridade molecular. As moléculas estão mantidas no retículo cristalino por interações secundárias, sendo que as interações intermoleculares formam cadeias e as intramoleculares definem a conformação das moléculas. Os dados referentes às ligações mencionadas são mostrados na tabela 15. Um esquema das interações intermoleculares de hidrogênio é visto na figura 48 e das interações intramoleculares na figura 49.

Tabela 15 – Interações de hidrogênio intermolecular e intramolecular para **ail**.

H – doador	H $\cdots$ Receptor	H – Doador $\cdots$ Receptor
C5 – H5 = 0,93 Å	H5 $\cdots$ O2* = 2,50 Å	C5 – H5 $\cdots$ O2* = 152°
C8 – H8 = 0,93 Å	H8 $\cdots$ O1** = 2,51 Å	C8 – H8 $\cdots$ O1** = 154°
C11 – H11 = 0,93 Å	H11 $\cdots$ O3 = 2,38 Å	C11 – H11 $\cdots$ O3 = 105°
C12 – H12 = 0,93 Å	H12 $\cdots$ O2 = 2,27 Å	C7 – H7 $\cdots$ O2 = 124°

Simetria: (*) 1 – x, 3 – y, – z; (**) – x, 1 – y, – z

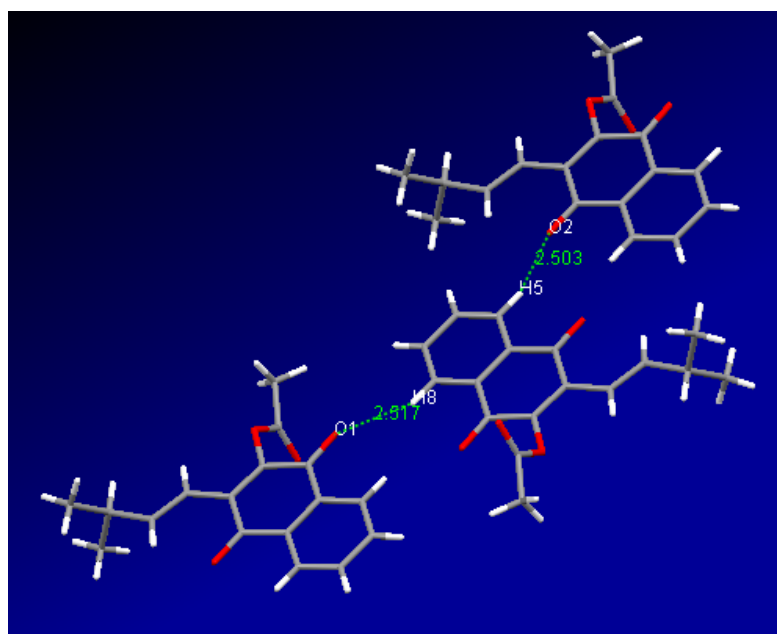


Figura 48 – Interações intermoleculares na molécula (**ail**)

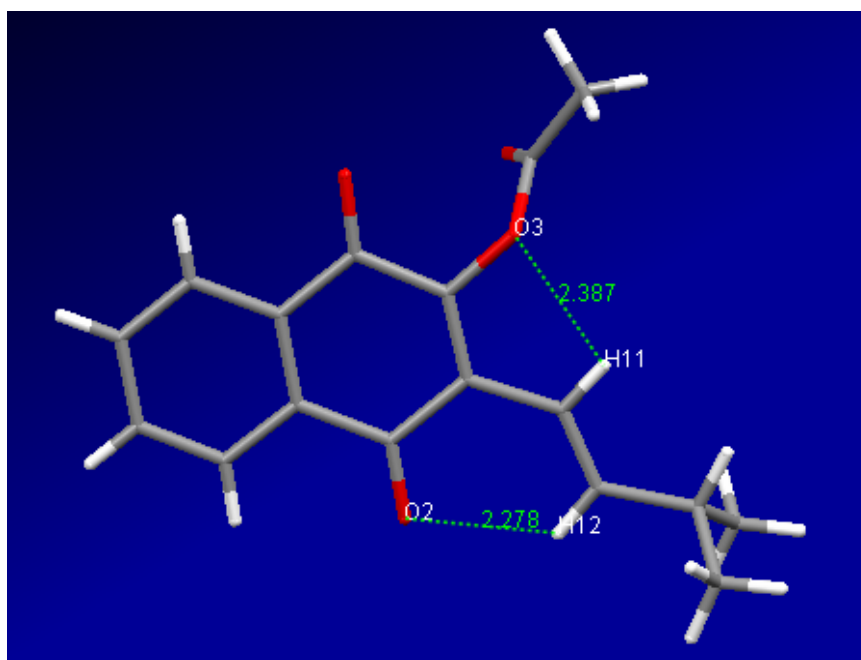


Figura 49 – Interações intramoleculares na molécula (**ail**)

Comparando dados do composto **ail** com o **nl**, **L** e o **DOL**, visto anteriormente, pode-se verificar que a distância média C - C para o anel aromático do **nl**, **L**, **DOL** e **ail** é de 1,392 Å, 1,386 Å, 1,387 Å e 1,388 Å respectivamente, portanto dentro dos limites para o anel aromático (a distância C - C média do benzeno é de 1,392 Å) [COX *et al*, 1958].

No **ail** as distâncias envolvendo as ligações carbonílicas C₁ - O₁ e C₄ - O₂ são, respectivamente, 1,220(3) Å e 1,222(3) Å. Tais distâncias no **nl** são, respectivamente, 1,228(3) Å e 1,231(3) Å, no **L** são absolutamente iguais 1,224(3) Å enquanto que no **DOL** apresentam valores ligeiramente diferentes: 1,220 Å e 1,211 Å, respectivamente.

O valor médio das distâncias das ligações Csp³ - Csp³ no anel quinônico, para os quatro casos C₁ - C₂; C₃ - C₄; C₄ - C_{4a} e C₁ - C_{8a}, são: **ail** = 1,488 Å; **nl** = 1,480 Å; **L** = 1,478 Å e **DOL** = 1,484 Å, enquanto que às ligações duplas do anel quinônico, estão bem localizadas: C₂ - C₃ e C_{4a} - C_{8a}. Os valores para as distâncias da primeira ligação anteriormente mencionada são: para **ail** 1,348(3) Å; **nl** 1,360(4) Å; 1,349(3) Å para **L** e 1,330 Å para o **DOL**. Para a segunda ligação em questão temos os seguintes valores: **ail** = 1,401(3) Å; **nl** = 1,398(4) Å e 1,397(3) Å

para o **L** e **DOL**. Esta última ligação é mais longa do que a primeira pelo fato de também pertencer ao anel aromático.

Na cadeia lateral as ligações estão dentro dos valores encontrados na literatura, ficando a dupla ligação ($C_{11} - C_{12}$) bem caracterizada. O valor de tal ligação para o **ail** é de 1,322(3) Å, enquanto que este mesmo valor para o **nl** é de 1,329(4) Å; **L** é de 1,335 Å e para o **DOL** 1,333 Å.

As distâncias entre os carbonos dos grupos metil para o **ail** e **nl** apresentam valores: 1,519(3) e 1,517(4) Å para as metilas ligadas ao C13 do **ail** e 1,498(4) e 1,503(4) Å para as metilas ligadas ao C10 do **nl**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As determinações das estruturas cristalinas e moleculares das duas substâncias em estudo foram realizadas e apresentaram resultados confiáveis.

As estruturas moleculares dos compostos 2-hidroxi-3-(2-metil-propenil)-1,4-naftoquinona, (nl) e 2-Acetoxi-3-(3-metil-1-butenil)-1,4-naftoquinona, (ail) determinadas pela difração de raios X confirmaram as propostas das referidas estruturas pelas técnicas espectroscópicas realizadas pelo grupo do Prof. Dr. Antônio Ventura.

Todas as duas estruturas ficaram bem caracterizadas tridimensionalmente podendo, portanto fornecer subsídios como coordenadas fracionárias, distâncias e ângulos interatômicos para posteriores estudos de cálculos quânticos bem como as moléculas poderão ser utilizadas para investigações da interação droga-receptor.

Foram determinadas também todas as possíveis interações de hidrogênio nos empacotamentos cristalinos das moléculas, permitindo que fossem estabelecidos os seus respectivos arranjos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AMIGO, J.M., BRIANSO, M.C., BRIANSO, J.L., YLL, R.C., HUGUET, J.S., **Cristalografia**, Editorial Rueda, Madrid (Espanã), 1981.

ARAÚJO, F. G., MOREIN, B. Immunization With Trypanosoma-Cruzi Epimastigote Antiges Incorporated Into Iscoms Protects Against Lethal Challenge In Mice. **Infection and immunity**, 59(9), p.2909-2914, 1991.

BORGES, F.S., **Elementos de Cristalografia**, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1980.

BUA, J., BONTEMPI, E.J., LEVIN, M., ORN, A., VELASCO, D., MORENO, M., LEVIYAYATI, P., ENGSTROM, A., SEGURA, E.L., RUIZ, A.M., Trypanosoma Cruzi – Cellular And Antibody-Response Against The Parasite In Mice Immunized With A 19-Amino Acid Synthetic Peptide. **Experimental Parasitology**, 72: p.54-62, 1991.

CASTELLAN, J. W. **Físico – Química**. 2. ed. Rio de Janeiro, LTC, 1978. 490 p.

CINQUE, G.M., SZAJNMAN, S.H., ZHONG, L., DOCAMPO, R., SCHVARTZAPEL, A.J., RODRIGUEZ, J.B., GROS, E.G. Structure-activity Relationship of New Growth Inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. **J. Med. Chem.**, 41, p.1540-1554, 1998.

COX, E.G. ; CRUICKSHANK, D.W.J. and SMITH, J.A.S. Proc. Roy. Soc., (London), A247, Vol.1, 1958.

CRUICKSHANK, D.W.J. - Least -Squares Refinement of Atomic Parameters.

In: **Crystallographic Computing**, edited by F.R. Ahmed, 187-197, Munksgard - Copenhagen, 1970.

CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements of X – Ray Diffraction**. 3. ed. Prentice Hall, 2001.

DESIRAJU, R.G.; CURTIN, Y.D. and IAIN, C.P. – “Crystal Growth by Nonaqueous Gel Diffusion”. J. Amer. **Chem. Soc.**, 99 (18), 6148, 1977.

DOCAMPO, R.; MORENO, S.N.J. Biochemical Toxicology of Antiparasitic Compounds Used in Chemotherapy and Chemoprophylaxis of American Trypanosomiasis (Chagas' Disease). **Rev. Biochem. Toxicol.**, 7, p.159-204, 1985.

DRISCOLL, J.C .; HAZARD JR., F.R; WOOD JR., H.B. and GOLDIN, A . – Structure - Antitumor Activity Relationships among Quimone Derivates. **Cancer Chemoterapy Reports**, Part 2, 4(2), 1974.

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

FARRUGIA, L. J. WingGX Suite for Small – molecule Single - Crystal Crystallography. **J. Appl. Cryst.** V. 32, p. 837 - 838, 1999.

FARRUGIA, L. J.; ORTEP3 for Windows - **J. Appl. Crystallogr**, 30, 565, 1997.

FERNANDES, J.F. Estado atual da vacinação contra a doença de Chagas. **J. Bras. Med.** 18, p.105-108, 1970.

FLINT, Y. **Essentials in Crystallography**.1. ed.. Moscow, 1997.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D. **Fundamentals of Crystallography**.

2 ed. Oxford Science Publications, p.654, 1995.

INTERNATIONAL TABLES FOR X – RAY CRYSTALLOGRAPHY. Birmingham,IUCR, Vol. I, p.62, 1962.

KLEIN, C.; HURKBUT, C. S. **Manual de Mineralogia.** 20. ed. Rio de Janeiro, LTC, p. 592, 1985.

LIMA, O.G. ; D'ALBUQUERQUE, I.L.; MACHADO, M.P.; SILVA, E.; PINTO, G.P. – Primeiras Observações sobre a Ação Antimicrobiana do Lapachol. **An. Soc. Biol. PE.**, 14 (1/2), 129 – 135, Recife – PE, 1956.

LINARD, M.C.; OLIVEIRA, M.M. and SAMPAIO, M.R.P. – A Lapachol Derivate Active against Mouse Lymphocytic Leukemia p-338. **J. Med. Chem.**, 18, 1159 – 1161, 1975.

LOPES, J.N.; CRUZ, F.S.; DO CAMPO, R.; VASCONCELLOS, M.E.; SAMPAIO, M.C.R.; PINTO, A.V., and GILBERT, B. – In Vitro and In Vivo Evaluation of the Toxicity of 1,4 – Naphthoquinone and 1,2 – Naphthoquinone Derivates Against Trypanosoma-Cruzi. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, 72(9), 523-531, 1978.

MAHAN, B.H. Mahan Química, um **curso universitário**, editora Edgard Blücher Ltda, São Paulo, 1997.

MILTON, N. da S.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. 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. Chagas Disease. In: ANNUAL REPORT OF TROPICAL DISEASES RESERCH, WHO, p.67-75, 1993.

MONCAYO, A. Progress Towards Interruption of Transmission of Chagas Disease.

Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 94, Suppl. I, p.401-404, 1999.

MUNIZ, J., NÓBREGA, G., CUNHA, M. Ensaio de vacinação preventiva e curativa nas infecções pelo *Schizotrypanum cruzi*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 44, p.529-541, 1946.

NETO, V.A. Etiological Treatment for Infection by *Trypanosoma cruzi*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 94, Suppl. I, p.337-339, 1999.

NEVES, J.A.C.; TRABULSI, L.R.; GOMPERTZ, O.F. **Microbiologia**, Editora Atheneu, 3ª Edição, 2000.

PEREIRA, M.A – “Uma Análise Estrutural do Lapachol e Lapachona”. **Tese de Doutorado**, Instituto de Física e Química de São Carlos USP, São Carlos, SP 1989.

PINTO, A.V. e CASADO, M.T.F. – Alquilação do Lapachol. **Ciência e Cultura**, 27 (Supl.), 165, 1975.

PINTO, A.V., PINTO, M. do C.R; GILBERT, B., PELLEGRINO, J. MELLO, R.T. – Schistosomiasis Mansoni: Blockage of cercarial Skin Penetration by Chemical Agents: I– Naphthoquinones and Derivates. **Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, 71(2), 133 – 135, 1977.

PINTO, M. do C.R; PINTO, A.V. E OLIVEIRA, C.G.T. – Síntese de naftoquinonas naturais a partir do lapachol. **Na Acad. brasil. Ciên.** 52 (3), 481-482, 1980.

PINTO, M. do C.R; PINTO, A.V. E OLIVEIRA, C.G.T. Síntese das α e β Nor – Lapachonas, Propriedades em Meio Ácido e Reações com N-bromosuccinimida. **Na. Acad. brasil. Cienc.**, 54(1), 107 –114, 1982.

PIZZI, T. **Inmunologia de la enfermedad de Chagas**. Santiago – Chile. 183 p.

monografia biológica n.7, Univ. Chile. 1957.

RODRIGUES, M.M.M.M. – “Estudo Estereoquímico Comparativo de Algumas Neoligninas”. **Tese de Livre Docência, Instituto de Física e Química de São Carlos USP, São Carlos, SP (1979).**

ROOF, R.B A “Theoretical extension of the reduced cell concept in crystallography”. **Reported of Los Alamos scientific laboratory, U.S.A atomic energy commission, 1969.**

SCHMALLE, H.W. and HAUSEN, B.M. “**The Structure of Deoxylapachol, te Contact Allergen of Tectona grandis L.**” *Naturwissenschaften*, 71(11), 581 – 582, 1984.

SHELDRICK, G.M – SHELXS 86. **Program for the Solution of Crystal Structures.** University of Gottinengen, Germany, 1985.

SHELDRICK, G.M.; SHELX 97; **program for Solutioning Crystal Structures;** University of Gottingen, Germany, 1997.

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

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

THOMSON, R.H. *Naturally occurring quinones.* 2 ed. **London: Academic, 1971.**

VERONESI, R. **Doenças infecciosas e parasitárias – 8ª edição** Editora Guanabara Koogan, 1991.

WARREN, B. E.; **X-Ray Diffraction**. Dover, 1969.