

Análise estrutural de uma hidrazona via metodologia cristalográfica

Igor Lício de Andrade^{1*} (IC), Hamilton Barbosa Napolitano¹ (PQ)

* igorlicioand@gmail.com

¹Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas.

Resumo: O conhecimento do arranjo tridimensional das moléculas possui umas das mais importantes informações para as ciências moleculares, uma vez que estas informações permitem a compreensão de propriedades químicas, físico-químicas e biológicas de compostos químicos. Conhecer essas propriedades é de suma importância, pois alguns compostos podem apresentar um acentuado potencial para diversas aplicações tecnológicas, porém quando obtemos compostos químicos que possuem um possível potencial de inibição biológico torna-se indispensável o conhecimento de tais propriedades, assim como o entendimento da configuração absoluta. A metodologia cristalográfica é imensamente interessante pois permite conhecer o arranjo tridimensional das moléculas, com classificações e interpretações geométricas do modelo obtido, baseada em fundamentos como difração de raios X, Lei de Bragg, transformada de Fourier e simetria. Utilizou-se neste trabalho a metodologia cristalográfica para elucidação, entendimento e análise de uma hidrazona ($C_{21}NO_3F$), derivada de hidrazinas. A estrutura deste trabalho foi resolvida, refinada e classificada em grupos específicos em função dos resultados encontrados.

Palavras-chave: Cristalografia. Análise. Estrutura. Difração. Hidrazona.

Introdução

É grande a busca por novos compostos com potencial de inibição biológica e também para aplicações tecnológicas que têm desempenhando um caminho promissor na ciência atual (KOVALCHUCK, 2011). As hidrazonas são moléculas do tipo base de schiff, sendo derivadas de hidrazinas orgânicas constituídas de grupos de azometina em sua estrutura, são sintetizadas através da reação de condensação de aldeídos ou cetonas com derivados de hidrazina, a reação é catalisada por ácidos ou bases (MANIKANDAN, 2011 ; CAREY, 2007). As hidrazonas são compostos com grandes propriedades, tendo em vista que possuem uma vasta gama de aplicações na química analítica e química medicinal, possui também um extenso perfil de aplicações farmacológica e biológicas, desta forma constitui uma classe importante de compostos, cujo as propriedades tem sido extensivamente estudadas (BERALDO, 2004). Das propriedades conhecidas podemos citar; antioxidante, antiprotozoário, cardioprotetor, antiplaquetária, antiparasitária (ALI, et al. 2012)

antimalárica, antitumoral, anticonvulsivante, anti-inflamatória, antitrombótica e analgésica (DESPNE, ANGEL et al. 2010).

As hidrazonas são compostos com grandes possibilidades de se tornarem futuros fármacos, com isto podemos destacar que o conhecimento da configuração absoluta e as conformações desse tipo de molécula são extremamente importantes para o entendimento de suas respectivas propriedades: químicas, físico-químicas e biológicas. Existem uma variedade de técnicas para descrição de tais propriedades, destacando a cristalografia de raios X que recebe contribuições de caráter multidisciplinar.

Material e Métodos

O trabalho de determinação da estrutura tridimensional através da metodologia cristalográfica envolve as seguintes etapas: (1) Cristalização, (2) Coleta e processamento de dados, (3) Resolução da estrutura, (4) Refinamento, (5) Validação e análise e (6) Depósito no banco de dados apropriado.

(1) Cristalização

Uma amostra cristalina pode ser obtida através de várias formas. De modo geral uma amostra é formada pela lenta formação de uma solução saturada do sólido. As técnicas mais utilizadas são a simples evaporação e a difusão a vapor entre dois solventes líquidos de diferentes polaridades (CUNHA, 2008).

(2) Coleta e processamento de dados

O composto em estudo e já em estado cristalino é colocado em um difratômetro de raios X. Em seguida, o cristal recebe uma radiação raio X monocromática. Após certo número de reflexões, um computador acoplado ao difratômetro calcula parâmetros para a cela unitária e da matriz de orientação, baseando-se em reflexões centradas e indexadas. Com a matriz de orientação a coleta de dados é iniciada e a informação contida no padrão de distribuição das intensidades eletrônicas permitem calcular parâmetros de rede e da métrica, possibilitando a obtenção dos dados de simetria (STOUT & JENSEN, 1989)

(3) Resolução da estrutura

A etapa da solução da estrutura está baseada na construção dos mapas de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, de acordo com a equação 01, a partir do melhor conjunto de fases que é indicado pelas figuras de mérito (Giacovazzo et al. 2011).

Os mapas de densidade eletrônica são resultado da síntese de Fourier, utilizando em sua série os fatores de estrutura já normalizados. Os cálculos para resolução da estrutura são realizados através de softwares, os mais utilizados são SHELXS (SHELDRICK, 1990(a)) e SHELXT (SHELDRICK, 2015 (b)).

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_h |F(\mathbf{h})|^{-2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r} + i \phi(\mathbf{h})} \quad (01)$$

(4) Refinamento

O refinamento é o procedimento que consiste na minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observáveis e calculados. A ferramenta matemática utilizada no refinamento é o dos mínimos quadrados, em que a soma dos erros ao quadrado é atenuada através da função M, conforme a Equação 02 (SHELDRICK, 1990(b)).

$$M = \sum_h w_h \left[|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{h})|_{cal}^2 \right]^2 \quad (02)$$

Esta etapa também é realizada utilizamos alguns softwares como o SHELXL (SHELDRICK, 2015(a)) e também SIR2014 (BURLA et al. 2015), ambos são disponíveis na plataforma WinGX (FARRUGIA, 1999, 2012)

(5) Validação e análise

Nesta etapa é detectado os possíveis erros referentes ao modelo cristalográfico construído, avaliando-se a exatidão e a precisão dos resultados, desta forma garantindo a qualidade e confiabilidade da estrutura solucionada. Os testes de validação da estrutura são executados pelo programa PLATON (SPEK, 2003), sendo realizados na finalização do arquivo *Crystallographic Information File* (CIF) para verificação (NAPOLITANO et al. 2007)

(7) Depósito no banco de dados apropriado

Ao término de todas as etapas descritas anteriormente, o modelo obtido e em formato CIF poderá ser depositado nos bancos de dados apropriados. Para pequenas moléculas utiliza-se *Cambridge Structural Database* (CSD), mantido pelo *Crystallographic Data Centre* (CCDC) e para proteínas e macromoléculas biológicas utiliza-se o *Protein Data Bank* (PDB) (FERNANDES et al. 2010).

Resultados e Discussão

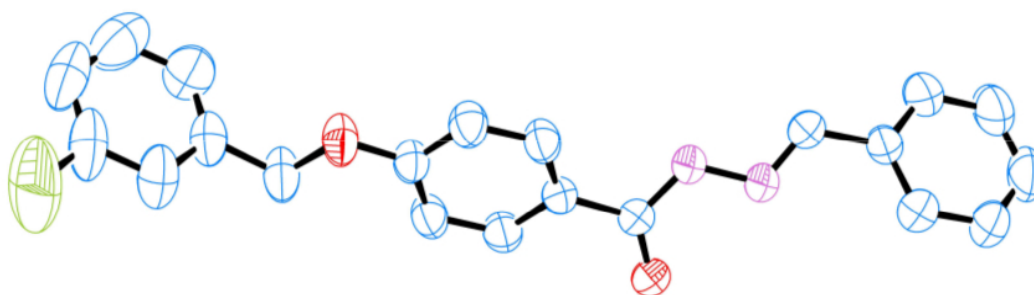
Derivada de hidrazinas, a hidrazona – $C_{21}NO_3F$, foi determinada via cristalografia de raios X, sua solução foi obtida via Métodos diretos, o refinamento realizado através do Software SHELXL que faz parte do pacote de programas da plataforma WinGX (FARRUGIA, 1999). Os Dados cristalográficos podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1: Dados cristalográficos da hidrazona (E)-4-(3-fluorobenzyloxy)-N'-enzylidenebenzohydrazide.

Formula Molecular	C ₂₁ NO ₃ F
Comprimento de onda (Å)	1,54178
Tipo Radiação	CuK α
Temperatura (K)	273,150
Volume Cella Unitária (Å ³)	866,01(8)
Parâmetros de Cella (Å)	A = 8,5766(5)
Parâmetros de Cella (Å)	b = 5,1893(3)
Parâmetros de Cella (Å)	c = 19,7867(10)
Parâmetros de Cella (Å)	α = 90,0°
Parâmetros de Cella (Å)	B = 100,451(2)°
Parâmetros de Cella (Å)	γ = 90,0°
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
θ MÍN	4,545
θ MÁX	68,445
F(000)	434
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	1,723
Reflexões coletadas	10408
Índices limites	-10 $\leq$ h $\leq$ 10
Índices limites	-6 $\leq$ k $\leq$ 5
Índices limites	-23 $\leq$ l $\leq$ 23
Goodness-of-Fit	1,141
R factor all	0,0539
R factor obs	0,0436

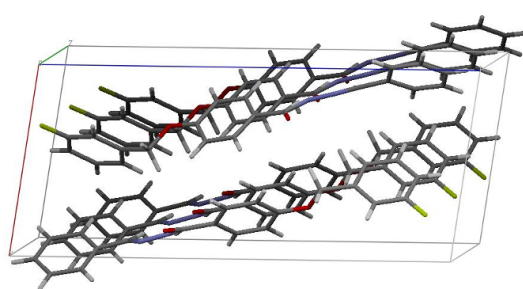
A representação ORTEP do composto mostra a unidade assimétrica do composto sendo representada por elipsóides configurados 50% de probabilidade. Sua estrutura cristalina apresenta duas moléculas independentes em sua unidade assimétrica (Figura 01).

Figura 1: Representação ORTEP com elipsoides configurados a 50% de probabilidade para o composto $C_{21}NO_3F$.

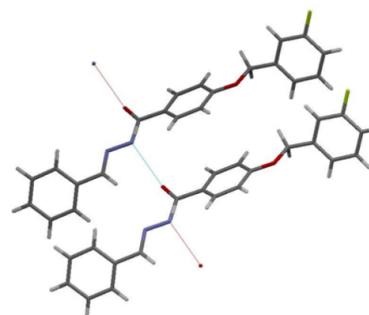


A estrutura apresenta duas unidades assimétricas por cela unitária, e quatro moléculas na cela unitária conforme a figura 02(a). As interações relacionadas por parâmetros de geometria são indicados na figura 02(b).

Figura 2: (a) Empacotamento do par de confômeros do composto $C_{21}NO_3F$ na cela unitária.
(b) Interações no composto $C_{21}NO_3F$.



(a)



(b)

Utilizamos alguns softwares para analisar os contatos, interações e representações gráficas como, Mercury e ORTEP ambos disponíveis na plataforma WinGX (FARRUGIA, 1999).

Considerações Finais

Derivado de hidrazinas, as hidrazonas podem possuir uma ampla gama de aplicações tanto na química analítica quanto na química medicinal, revelando a importância do estudo como potencial de inibição biológica. Até o momento, foi feita uma elucidação estrutural detalhando suas principais características permitindo então entender as propriedades químicas, físico-químicas e biológicas. Para obtenção dos resultados foi aplicado a metodologia cristalográfica, sendo assim, as principais perspectivas deste trabalho envolvem estudo das interações através das superfícies de Hirshfeld e posteriormente uma possível discussão mais aprofundada da mesma.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo apoio financeiro e ao grupo de química teórica e estrutural de Anápolis – QTEA.

Referências

ALI, Md.; MARELLA, A.; ALAM, M.; NAZ, R.; AKHTER, M.; SHAQUIQUIZAMANN, M.; SAHA, S.; TANWAR, O.; HOODA, J.; Review of Biological Activities of Hydrazones. *Journal Pharmaceutical Indonesian.*, v.23, p.194-202, 2012.

BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Quim Nova*, v.27, n.3, p. 461-471, 2004.

BURLA, M. C.; CALIANDRO, R.; CARROZZINI, B.; CASCARANO, G. L.; CUOCCI, C.; GIACOVAZZO, C.; MALLAMO, M.; MAZZONE, A.; POLIDORI, G. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. *Journal of Applied Crystallography*, v. 48, n. 1, p. 306–309, 2015.

CAREY, F. A.; SUNDENBERG, R. J.; *Advanced organic chemistry : structure and mechanisms (Part A)*. 5.ed. New York, 2007.

CUNHA, S.; Método simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raio-X. *Química Nova*, v.31, n.4, p.906-909, 2008.

DESPAIGNE, R. A.; VIEIRA, F. L.; MENDES, C. I.; COSTA, B. F.; SPEZIALI, L. N.; Organotin(IV) Complexes with 2-Acetylpyridine Benzoyl Hydrazones: Antimicrobial Activity. *Journal Brazilian Chemistry*, v.1756, p.1247-1257, 2010.

FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *Journal of Applied Crystallography*, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.

FARRUGIA, L. J.; WinGX - suite for small molecule single crystal crystallography". *J. Appl. Cryst.*, 1999, v. 32, p. 837-838.

FERNANDES, William B. et al. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. *Processos Químicos*, Anápolis, Goiás, v. 4, n. 7, p.19-32, jan. 2010.

GIACOVAZZO, C; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M.; "Fundamentals of Crystallography." ed. Giacovazzo, Oxford: IUCr - Oxford University Press, 3^a ed., 2011.

KOVALCHUCK, M. V.; Crystallography as a Methodology for Scientific Development in the 21st Century: a Review. *Crystallography Reports*, v.56, n.4, p.539-552, 2011.

MANIKANDAN, R.; VISWANATHAMURTHI, P.; MUTHUKUMAR, M.; *Spectrochim. Acta*, Part A 83 (2011) 297.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; MASCARENHAS, Y. P.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C.; Análise da difração de Raio X. *Revista Processos Químicos*, v.1, p.35-45, 2007.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C*, v. 71, n. 1, p. 3–8, jan. 2015 (a).

SHELDRICK, G. M. Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. *Acta Crystallographica Section A*, v. 46, n. 6, p. 467–473, jun. 1990 (b).

SHELDRICK, G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A*, v. 71, n. 1, p. 3–8, jan. 2015 (b).

SHELDRICK, G. M.; SHELXS-97: Program for the solution of crystal structures. Germany : University of Gottingen, 1990 (a)

STOUT, G.; JENSEN, L. H.; *X-Ray Structure Determination*. 2.ed. New York, 1989, p-467.

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