

Análise cristalográfica de uma nitrochalcona plana

*Luiz F. N. Naves¹ (IC), Hamilton B. Napolitano¹ (PQ).

*luinnu@gmail.com

¹Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, Brasil.

Resumo: As chalconas são um grupo de substâncias que vem ganhando atenção de pesquisadores nos últimos anos devido à possibilidade de apresentarem atividade biológica, serem fáceis de se sintetizar e por apresentarem vários análogos possíveis, muitos ainda inéditos. Para o estudo dessas moléculas, a cristalografia se mostra bastante eficaz, pois permite definir a estrutura cristalina da matéria, informação fundamental para estudos teóricos sobre atividade. Essa foi a metodologia utilizada para elucidar a estrutura da 2'-amino-4-nitrochalcona. Os softwares utilizados para a resolução e refinamento foram o WinGX e o SHELX-2014, enquanto que o Mercury 3.9 foi utilizado para identificar e analisar interações, além de gerar imagem dos gráficos das moléculas no cristal. A substância cristalizou no grupo de espaço $P 2_1/n$, com índice final R_1 de 0,0642 e qualidade de ajuste (goof) S de 1,054. Foi observado que o arranjo supramolecular conferiu à molécula alta planaridade, com ângulo entre os anéis aromáticos de apenas 4.09° , sendo um indício de atividade biológica.

Palavras-chave: Chalcona, Cristalografia, Difração em Monocristais. Planaridade.

Introdução

As chalconas são flavonoides de cadeia aberta que vem despertando o interesse de vários pesquisadores nos últimos anos, fato evidenciado pelas várias publicações que mostram seu grande potencial biológico, seja por apresentar atividade anticâncer (BOUMENDJEL; RONOT; BOUTONNAT, 2009), inibidora (ROJAS et al., 2002), antioxidante (ANTO et al., 1995) ou anti-inflamatória (NOWAKOWSKA, 2007). Além disso, há várias conveniências: as chalconas ocorrem naturalmente, sendo encontradas em plantas, frutas e verduras; sua síntese é fácil e bem conhecida, sendo que o principal mecanismo é via condensação de Claisen-Schmidt com catálise básica ou ácida, geralmente com uma solução de hidróxido de sódio em etanol; possui uma variedade de análogos, muitos ainda inéditos em com possível atividade biológica (KOZLOWSKI et al., 2007). A chalcona mais simples, a (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona, é formada por dois anéis aromáticos ligados por um sistema de três carbonos α,β -insaturados e uma carbonila, podendo

apresentar substituintes nos anéis aromáticos ou nos carbonos insaturados, possibilitando a existência de uma grande diversidade de análogos (BOUMENDJEL; RNOT; BOUTONNAT, 2009). O estudo de moléculas afim de identificar alguma atividade de interesse é extenso, pois vai desde a síntese e caracterização da substância até os procedimentos teóricos, fundamentais, por exemplo, no desenho de modelos de análise da relação estrutura-atividade (CABRERA et al., 2007). Nesse contexto, a cristalografia emerge como uma metodologia consolidada para análise da estrutura cristalina da matéria, sendo o interesse desse trabalho utilizá-la para elucidação da 2'-amino-4-nitrochalcona.

Material e Métodos

A metodologia cristalográfica pode ser dividida em várias etapas: se inicia na síntese (1), que consiste em produzir a substância e purificá-la; em seguida, essa substância é cristalizada (2), normalmente diluindo a substância em um solvente volátil e deixando ele evaporar lentamente; os cristais são então levados para coleta de dados (3), onde a amostra é colocada em um difratômetro de raio-X e submetida a um feixe monocromático dessa radiação, gerando várias reflexões de diferentes intensidades, mensuradas para determinar os parâmetros da rede cristalina e a métrica, fundamentais para definir a simetria do cristal. Todas as etapas até esse ponto já haviam sido realizadas, de forma que foi trabalhado apenas com dados estruturais coletados (NAPOLITANO; CAMARGO; MASCARENHAS, 2007). A partir de então, é realizada a resolução da estrutura (4), ou seja, é determinada a fase das reflexões, formando o mapa de densidade eletrônica. Mas esse resultado ainda precisa passar pelo refinamento (5) para que a diferença entre a função estrutura calculada e a observada seja minimizada. Para isso, utiliza-se a técnica dos mínimos quadrados. A resolução e o refinamento foram realizados pelo *software* SHELX-2014 (SHELDRICK, 2014), disponíveis na plataforma WinGX (FARRUGIA, 2012). Posteriormente esse modelo cristalográfico é validado (6), passando por uma série de comparações com conjunto de dados e estatísticas que avaliam a qualidade da estrutura. O *software* utilizado foi o PLATON (SPEK, 2009), que oferece o sistema mais elaborado para validação, o arquivo *CHECKCIF*. Finalmente, o modelo foi codificado no formato CIF (Crystallographic Information File), mas ainda aguarda para ser depositado no CSD, encerrando a metodologia básica (FERNANDES et al.,

2010). Adicionalmente, para avaliar os modos vibracionais da unidade assimétrica no cristal, foi utilizado o *software* Ortep-3, onde os elipsoides foram configurados para representar a região com probabilidade de se encontrar o átomo maior que 50%, mostrando seu padrão de deslocamento vibracional e térmico. É uma ferramenta bastante útil para uma avaliação preliminar da consistência do modelo, pois elipsoides desproporcionalmente grandes ou pequenos é sinal de picos de densidade eletrônica erroneamente interpretados. Para identificar, representar e gerar as imagens das moléculas e suas interações no cristal, foi utilizado o *software* Mercury 3.9.

Resultados e Discussão

Estrutura cristalográfica

A 2'-amino-4-nitrochalcona cristalizou no grupo de espaço monoclinico centrossimétrico $P 2_1/n$, com parâmetros de cela $a = 4,9692(3) \text{ \AA}$; $b = 25,8304(18) \text{ \AA}$; $c = 10,1698(7) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$; $\beta = 93,755(4)^\circ$; $\gamma = 90,00^\circ$; $Z = 4$; $Z' = 0$; $V = 1302,56 \text{ \AA}^3$; índice final $R_1 = 0,0642$; e qualidade de ajuste (S) = 1,054. Nela foram observados os seguintes elementos de simetria: a identidade, um eixo de rotação parafuso secundário com direção $[0, 1, 0]$ em $1/4, y$ e $1/4$ com componente de rotação $[0, 1/2, 0]$; um centro de inversão na origem e um plano de deslizamento perpendicular a $[0, 1, 0]$ com componente de deslizamento $[1/2, 0, 1/2]$. Os dados finais do refinamento da estrutura são mostrados na Tabela 1. O padrão de deslocamento dos átomos da unidade assimétrica representados por elipsoides (com seus respectivos rótulos) estão presentes na Figura 1 e o empacotamento da molécula é mostrado na figura 2.

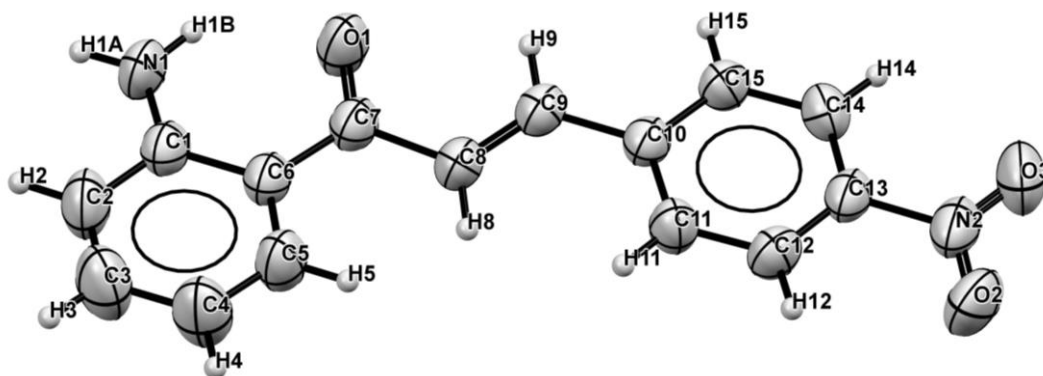


Figura 1 Gráfico do padrão de vibração médio da unidade assimétrica gerado pelo Ortep-3.

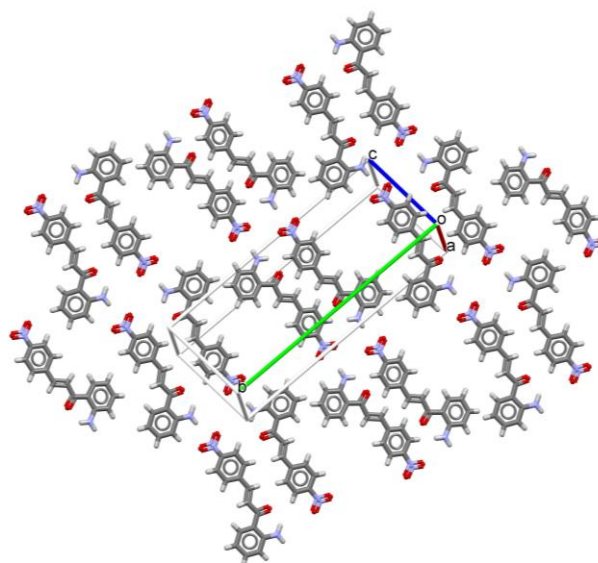


Figura 2 Empacotamento da 2'-amino-4-nitrochalcona.

Tabela 1 Dados do cristal e refinamento da estrutura para a 2'-amino-4-nitrochalcona

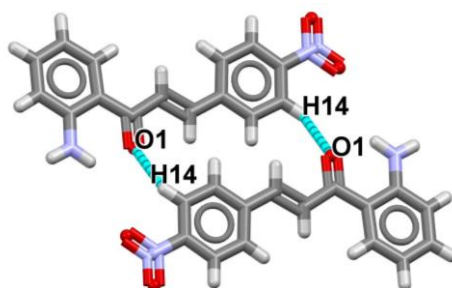
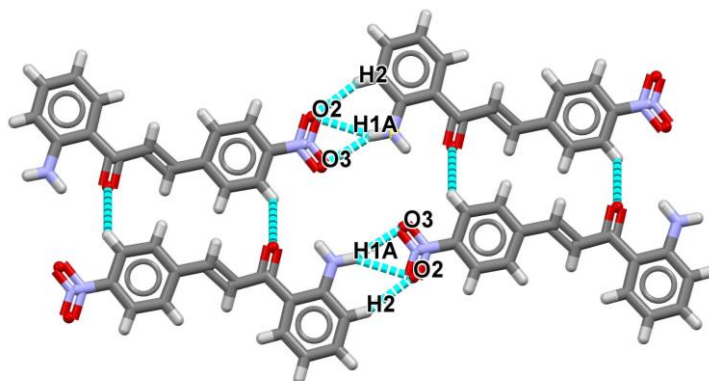
Massa molecular	268,27 u. a.
Temperatura	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial, Z	Monoclínico, P 2 ₁ /n, 4
Dimensões da cela unitária	a = 4,9692(3) Å
	b = 25,8304(18) Å
	c = 10,1698(7) Å
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 93,755(4)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
	Volume
	1302,56(15) Å ³
Densidade Calculada	1,368 mg m ⁻³
Coefficiente de absorção	0,097 mm ⁻¹
F (000)	560
Reflexões coletadas/únicas	11104 / 2364 [R(int) = 0,0301]
Método de refinamento	Método dos mínimos quadrados na matriz completa em F ²
Qualidade de ajuste (goodness-of-fit) em F ²	1,054
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	0,0461

Uma forma de entender o empacotamento do cristal consiste em identificar quais interações que compõe o arranjo supramolecular contribuem para formação de uma unidade, como um dímero ou um tetrâmero, e quais contribuem para sua propagação linear, bidimensional e tridimensional pela estrutura. A Tabela 2 mostra as principais interações presentes no cristal da 2'-amino-4-nitrochalcona.

Tabela 2 Interações inter/intramoleculares da 2-amino-4-nitrochalcona

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$ (Å)	$d(H\cdots A)$ (Å)	$d(D\cdots A)$ (Å)	$\theta(DH\cdots A)$ (°)	Código de simetria
N1-H1B$\cdots$O1	0,887	2,006	2,652	126,62	Intramolecular
C2-H2$\cdots$O2	0,933	2,442	3,324	157,55	-2+x,y,1+z
N1-H1A$\cdots$O3	0,857	2,501	3,314	158,62	-2+x,y,1+z
N1-H1A$\cdots$O2	0,857	2,651	3,431	151,89	-2+x,y,1+z
C4-H4$\cdots$O2	0,957	2,655	3,552	156,29	-1.5+x,1/2-y,1/2+z
C14-H14$\cdots$O1	0,926	2,708	3,316	123,95	-x,-y,-z

A interação C14-H14 $\cdots$ O1 atua na formação do dímero representado na Figura 3. Essa é a interação mais fraca entre as identificadas. O dímero se propaga em linha a partir de interações bifurcadas C2-H2 $\cdots$ O2 [$D\cdots A$ = 3,324 Å, $D-H\cdots A$ = 157,55°; symmetry code: -2+x,y,1+z], N1-H1A $\cdots$ O3 [$D\cdots A$ = 3,314 Å, $D-H\cdots A$ = 158,62°; symmetry code: -2+x,y,1+z] e N1-H1A $\cdots$ O2 [$D\cdots A$ = 3,431 Å, $D-H\cdots A$ = 151,89°; symmetry code: -2+x,y,1+z], onde o oxigênio O2 atrai os hidrogênios H2 e H1A e o hidrogênio H1A é disputado pelos oxigênios O2 e O3, formando uma espécie de “fita” (Figura 4), que se conecta à outras através das interações C4-H4 $\cdots$ O2 [$D\cdots A$ = 3,552 Å, $D-H\cdots A$ = 156,29°; symmetry code: -1.5+x,1/2-y,1/2+z] para formar camadas (Figura 5).


Figura 3 Dímero formado pelas interações entre o O1 e o H14.

Figura 4 Os dímeros se ligam entre si através de ligações de hidrogênio bifurcadas, formando uma espécie de “fitas”.

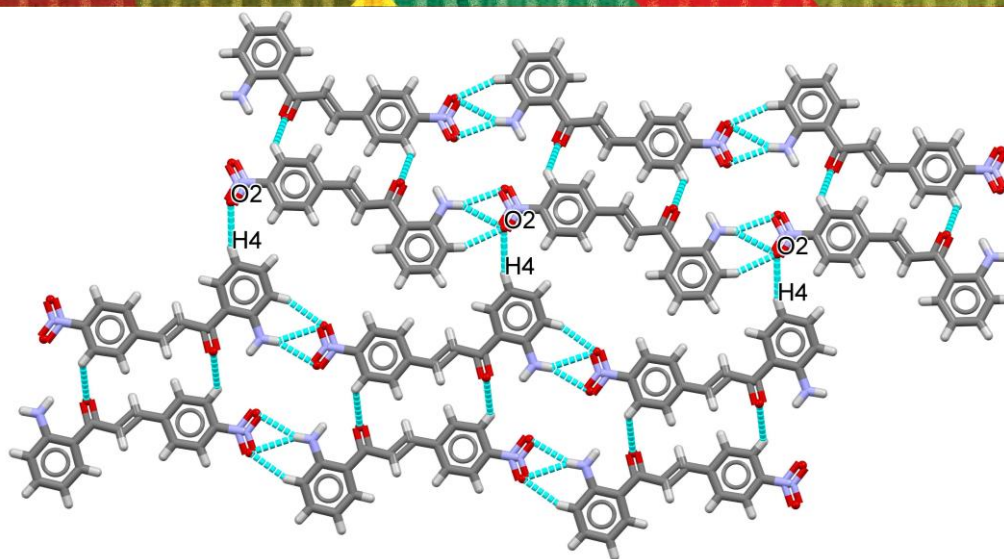


Figura 5 As fitas interagem umas com as outras por meio de ligações do tipo não clássicas entre o O2 e o H4.

Esse conjunto de interações conferem à essa molécula alta planaridade, com ângulo de torção de apenas 4,09° ao considerar os átomos C1, C4, C12 e C15. Conforme é descrito na literatura (KOZLOWSKI et al., 2007; NOWAKOWSKA, 2007), essa característica é um indício de que ela pode apresentar atividade ótica ou biológica, o que vale a pena ser investigado.

Considerações Finais

A resultados possibilitaram compreender as principais interações que influenciaram na cristalização da substância 2'-amino-4-nitrochalcona no grupo espacial $P 2_1/n$, bem como sua planaridade influenciou nos parâmetros estruturais, ou vice-versa. É necessário realizar mais testes com essa molécula, como estudos de química quântica e modelagem de relação estrutura-atividade. Esse trabalho servirá também de auxílio nos futuros estudos sobre cristalografia, tendo vista que pode ser o início de uma pesquisa de mestrado.

Agradecimentos

Agradecimentos ao CNPq pela bolsa de iniciação científica e ao grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis pelo ambiente de aprendizado.

Referências

- ANTO, R. J. et al. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. **Cancer Letters**, v. 97, n. 1, p. 33–37, 1995.
- BOUMENDJEL, A.; RNOT, X.; BOUTONNAT, J. Chalcones derivatives acting as cell cycle blockers: potential anti cancer drugs? **Current drug targets**, v. 10, p. 363–371, 2009.
- CABRERA, M. et al. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 10, p. 3356–3367, 2007.
- FARRUGIA, L. J. **WINGX, a windows program for crystal structure analysis**. University of Glasgow. Glasgow, 1998.
- FERNANDES, William B. et al. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. **Revista Processos Químicos**, Anápolis, Goiás, v. 4, n. 7, p.19-32, jan. 2010.
- KOZLOWSKI, D. et al. Density functional theory study of the conformational, electronic, and antioxidant properties of natural chalcones. **The journal of physical chemistry. A**, v. 111, n. 6, p. 1138–1145, 2007.
- NAPOLITANO, P. H.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, Y. Análise da difração dos Raios X. **Revista Processos Químicos**, v. 1, n. 1, p. 35–45, 2007.
- NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–137, 2007.
- ROJAS, J. et al. Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 8, p. 699–705, 2002.
- SHELDRIK, G. M.; SHELXL-2014; **Program for Crystal Structure Refinement**; Universidade de Göttingen, Alemanha, 2014.
- SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 65, n. 2, p. 148–155, 2009.