

REVISTA

Processos Químicos

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange

Ano 1
nº 1
Jan/Jul
2007

As aplicações tecnológicas da Modelagem Molecular

Em processos químicos tecnologicamente importantes, a qualidade do produto é determinada tanto em nível micro quanto nanométrico



ISSN 1981-8521

REVISTA **Processos**
Químicos

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange



Goiânia, v.1, n.1, ano 1, jan/Jul 2007.

Paulo Afonso Ferreira

Presidente do Conselho Regional do SENAI

Paulo Vargas

Diretor Regional do SENAI

Manoel Pereira da Costa

Gerente de Educação Profissional

Francisco Carlos Costa

Diretor da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Joana Darc Silva Borges

Coordenadora da Área de Química

Corpo Editorial

Ademir João Camargo

Ancelmo Eucana de Oliveira

Angelma Genaro

Carlito Lariucci

Eliane Vieira Rosa

Eurípedes de Almeida Ribeiro Júnior

Gilberto Lúcio Benedito Aquino

Guilherme Roberto de Oliveira

Hamilton Barbosa Napolitano

Joana Darc Silva Borges

José Daniel Gonçalves Vieira

Manoel Pereira Costa

Maria Assima Bittar Gonçalves

Roberta Signini

Solemar Silva Oliveira

www.senaigo.com.br

Revista Processos Químicos / SENAI.

Departamento Regional de Goiás - v.1,
n.1 (jan/jul, 2007). Goiânia: SENAI/DR.

Gerência de Educação Profissional /
Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto
Mange, 2007.

v.: il.

Semestral

Editada pela Assessoria de Comunicação e
Marketing do Sistema FIEG

ISSN 1981-8521

1. Educação Profissional - Periódicos. 2.
Processos Químicos.

I. SENAI. Departamento Regional de Goiás

CDD - 540

Tiragem: 1.500 exemplares

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Av. Engenheiro Roberto Mange, nº 239

Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO

Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

e-mail: revistapq.senai@sistefieg.org.br

ARTIGO CONVIDADO

- 09 *Aplicações tecnológicas da Modelagem Molecular*
Por Anselmo E. de Oliveira

ARTIGOS GERAIS

- 14 *Determinação do tamanho amostral para a validação de processo de produtos estéreis na indústria farmacêutica*
Por Emerson Wruck e Fabio S. Julião

- 21 *Estudo teórico químico-quântico das propriedades geométricas e físico-químicas das Ftalocianinas de Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Fe, Sc, Ti, VO*
Por Ademir Camargo, Hamilton Napolitano e Solemar Oliveira

- 35 *Análise da difração dos Raios X*
Por Hamilton Napolitano, Ademir Camargo, Yvonne Mascarenhas, Ivo Vencato e Carlito Lariucci

- 46 *Processos biocatalíticos como fonte de fármacos*
Por Gilberto Aquino, Bruna de Oliveira, Aline da Silva, Lívia Braga, Renata Alves

- 52 *Aplicação farmacológica e metodologias de síntese para o Alcalóide Fenantridínico Quelidonina*
Por Guilherme de Oliveira e Carlos de Andrade

OPINIÃO

- 59 *A pertinência do Latino Gás 2007*
Por José Everardo Sobral Ramos

- 62 *Inovação tecnológica no SENAI*
Por Joana Darc Silva Borges

Apresentação

O Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI) é uma instituição privada, criada e administrada pelas indústrias. Atualmente é uma das mais importantes organizações nacionais na geração e na difusão de conhecimento aplicado ao desenvolvimento industrial. A Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange (Fatec RM), estabelecida em Anápolis, com a missão de promover a inovação e a *transferência* de tecnologias industriais, contribui para a competitividade da indústria goiana e para o desenvolvimento sustentável do Estado de Goiás. As atividades de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) realizadas na Fatec RM englobam a pesquisa em ciências básicas e aplicadas, visando obter novas aplicações inovadoras e a instalação de novos processos, sistemas e serviços.

Goiás é um Estado que oferece grande potencial para o desenvolvimento do setor produtivo. Localizado no Centro-Oeste brasileiro, é uma área privilegiada e equidistante tanto dos mercados consumidores e fornecedores quanto dos principais portos de escoamento do Atlântico. O Governo do Estado vem desenvolvendo uma política industrial que visa ao crescimento e à modernização das empresas já instaladas no Estado.

Nesse contexto, o periódico científico *Processos Químicos* objetiva a publicação de artigos científicos e tecnológicos, abordando temas experimentais e teóricos, oriundos de trabalhos originais de pesquisa em áreas afins a processos químicos e suas aplicações. O veículo pretende ser, portanto, um instrumento qualificado de *transferência* de tecnologias industriais e de divulgação das atividades de PD&I na referida temática,

predominantemente no setor produtivo. A revista *Processos Químicos* objetiva publicar, semestralmente, artigos com resultados originais de pesquisa, trabalhos de revisão e ainda divulgar novos métodos ou novas técnicas. A Fatec RM espera, com a implantação desse periódico, (1) promover a difusão do desenvolvimento e da inovação tecnológica para empresas de bases biotecnológicas; (2) estimular e promover processos de *transferência* de tecnologia para as empresas dos setores produtivos; (3) promover ainda o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos de interesse do setor produtivo; (4) fortalecer as condições acadêmicas institucionais para a elaboração e a implantação de mestrados próprios na Fatec RM. Cabe destacar que a revista é mais um instrumento de consolidação acadêmica desta unidade do SENAI em Goiás, e fortalecerá sua vocação institucional em Química Industrial.

Neste primeiro volume da revista *Processos Químicos*, pretende-se divulgar um pouco das potencialidades científicas e tecnológicas de interesse do setor industrial. O articulista convidado para a primeira edição descreve as Aplicações Tecnológicas da Modelagem Molecular. Na seção Artigos, cinco textos abordam temas como a aplicação estatística na validação de processos na indústria farmacêutica, métodos de química quântica computacional, cristalografia, processos biocatalíticos e aplicações industriais da síntese orgânica. Todos esses temas estão incluídos na pesquisa moderna em biotecnologia industrial. Na seção Opinião, dois artigos abordam temas como a pertinência da Latino Gás 2007 e a importância da inovação tecnológica para o SENAI.

Francisco Carlos Costa - Diretor da Fatec RM
Anápolis, julho de 2007

Aplicações tecnológicas da Modelagem Molecular

Por Anselmo E. de Oliveira

Modelos matemáticos têm sido usados não apenas para validar hipóteses obtidas a partir de dados experimentais, mas também no desenvolvimento de novos materiais. Em processos químicos tecnologicamente importantes, a qualidade do produto é determinada tanto no nível micro quanto nanométrico. Um produto com uma determinada propriedade deve ser investigado por métodos de modelagem molecular com o fim de uma melhor compreensão na relação estrutura-propriedade. Áreas como polímeros, nanomateriais e catálise já empregam, há muito tempo, metodologias teóricas, baseadas na mecânica quântica, para o desenvolvimento de tecnologia de ponta.

Palavras-chave: *química computacional; novos materiais; catálise, polímeros.*

Not only mathematical models have been used to validate hypotheses made from experimental data, but also to develop new materials. In Chemical process technology the product quality is determined at the micro and nano level. A product with a desired property must be investigated by molecular modeling methods for both structure and function. Polymers, catalysis and nanomaterial science researchers have been using theoretical methodologies based on quantum theory to develop state-of-the-art technologies.

Keywords: *computational chemistry; material design; catalysis, polymers.*

Introdução

Novos processos químicos, cada vez mais eficientes, são necessários para manter o crescimento industrial e econômico em um mundo cada vez mais globalizado, e a criação de novos mercados depende desses avanços tecnológicos e de seus impactos ambientais. Tecnologias computacionais como a modelagem molecular são identificadas como essenciais para a indústria do futuro¹, onde os pontos mais críticos que dizem respeito à indústria química estão relacionados à ciência molecular computacional e à dinâmica de fluidos². A grande importância que tem sido dada às técnicas computacionais nos cálculos de estruturas de compostos químicos, e de suas propriedades físico-químicas, decorre do baixo custo relativo da computação de alto-desempenho. Clusters de PCs³ podem ser montados para cálculos em paralelo utilizando softwares livres, como Linux⁴ e FreeBSD⁵, além dos centros de computação de alto-desempenho disponíveis no Brasil⁶.

As indústrias de processos químicos como petróleo, petroquímica, betuminosa, farmacêutica e saúde, agrícola e alimentos, têxtil, aço e ferro, materiais de construção, vidros, surfactantes, cosméticos e perfumes, eletrônicos, são confrontadas, do ponto de vista tecnológico e científico, por dois desafios: a) Pesquisar processos inovadores para a produção de *commodities* e produtos intermediários; e b) Progredir, a partir da química tradicional, para o desenvolvimento de novos materiais. Esse último inclui a interface química/biologia no projeto proteoma, degradabilidade, atividade química, biológica e terapêutica, entre outros. Já para a cadeia de fornecimento, a qualidade do produto é determinada nos níveis micro e nano. Um produto com uma qualidade desejável deve ser investigado, tanto pela sua função quanto pela sua estrutura química, com base na relação estrutura/propriedade. Cerca de 60% de todos os produtos vendidos por companhias químicas são sólidos amorfos, poliméricos ou cristalinos⁷, e precisam ter suas formas físicas, ou texturas, definidas conforme os padrões de qualidade necessários. E isso também se aplica aos produtos emulsificados.

A modelagem molecular pode ser entendida com base nas componentes teórica e computacional. A primeira é definida pela descrição matemática, enquanto que a segunda resulta do desenvolvimento de um método

matemático de modo a ser automatizado e implementado em um computador⁸. Do ponto de vista teórico, podem ser considerados os fundamentos em termodinâmica⁹, mecânica quântica¹⁰ e mecânica estatística¹¹. Já do ponto de vista computacional, existe uma variedade de metodologias computacionais implementadas em softwares gratuitos (por exemplo: GAMESS¹², NWChem¹³ e GROMACS¹⁴) ou pagos (por exemplo: Gaussian¹⁵, Molcas¹⁶ e Trident¹⁷).

Dentre as várias aplicações tecnológicas da modelagem molecular computacional, tem-se as pesquisas em nanomateriais, polímeros, catálise, biologia celular e estrutura-atividade, onde se combinam os estudos em teoria molecular, simulação computacional e medidas experimentais, com o fim de se obter uma melhor compreensão das relações estrutura-propriedade.

Polímeros

O uso de técnicas computacionais de simulação molecular, no estudo da estrutura e das propriedades físico-químicas de um polímero, está relacionado à organização estrutural: fase amorfa ou fase cristalina. Modelos atomísticos podem ser gerados para estruturas amorfas a partir das configurações das cadeias poliméricas^{18,19}, e simulações de Dinâmica Molecular (MD) podem fornecer acesso direto às estruturas poliméricas como um método mais preciso para interpretar as medidas espectroscópicas obtidas por PALS (Positronium Annealing Life-time Spectroscopy) em sistemas de poliestireno e policarbonato²⁰.

No desenvolvimento de materiais para a indústria de alimentos, pesquisas em MD têm sido empregadas para estudar as ligações de hidrogênio em alguns açúcares^{21,22}; nos mecanismos de difusão, como em misturas água-carboidrato²³; e na reologia dos policarboidratos²⁴. Mudanças nas propriedades de interface, decorrentes das modificações no fim da cadeia polimérica para bisfenol-A-policarbonato (BPA-PC), foram modeladas por cálculos *ab initio*, usando a teoria do funcional da densidade (DFT), para a adesão na superfície Ni (111)²⁵. A Figura 1 mostra um exemplo de uma conformação possível para BPA-PC modificado com *p-terc*-butilfenol. Como a submolécula de benzeno não alcança uma distância ótima para a adsorção, essa conformação é puramente repulsiva.

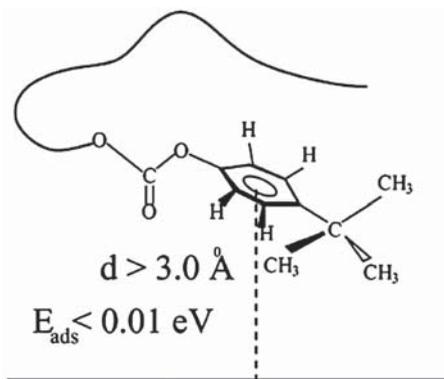


Figura 1: Possível conformação de BPA-PC terminado com p-terc-butilfenol. Retirado de [25].

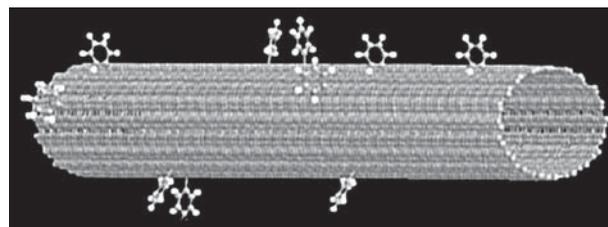


Figura 2: Grupos fenila ligados ao nanotubo de carbono. Retirado de [29].

Nanomateriais

Existe uma vasta aplicação das metodologias computacionais na área de novos materiais, buscando o entendimento das propriedades atômicas e moleculares em escala nanométrica – como na fabricação de fios condutores bastante finos, decorrente da miniaturização de aparelhos eletrônicos –, e a criação de circuitos em nanoescala. Moléculas aromáticas empacotadas com tetratíofulvaleno (TTF), mantidas juntas por ligações covalentes, podem funcionar como conduítes. Cálculos de mecânica molecular das distâncias entre os fios paralelos formados estão de acordo com as medidas experimentais obtidas por microscopia de varredura por tunelamento, e também foram empregados para quantificar o acoplamento eletrônico entre moléculas adjacentes²⁶.

A modelagem computacional de nanotubos de carbono possibilita o estudo e o desenvolvimento de compósitos sem o gasto com os altos custos desses nanotubos purificados. Propriedades de compósitos polímero/nanotubo como ligação, estrutura e as propriedades térmicas e mecânicas podem ser avaliadas por modelagem computacional²⁷⁻²⁹. Como exemplo, tem-se a influência da funcionalização química no transporte térmico em nanotubos com grupos fenila quimicamente ligados, Figura 2.

Catálise

A possibilidade de prever e modificar as etapas determinantes da velocidade em reações químicas, crucial no planejamento de novos catalisadores, está relacionada à estrutura superficial do catalisador. As barreiras de ativação e frequências vibracionais para o estado de transição podem ser calculadas por métodos quânticos, o processo reativo pode ser modelado pela teoria do estado de transição, e a simulação cinética pelo método de Monte Carlo. Essa abordagem permite estimar velocidades de reações em superfícies sólidas sob condições similares às usadas em processos industriais³⁰, como na oxidação catalítica de monóxido de carbono em presença de óxido de rutênio (reação que ocorre em catalisadores automotivos).

Óxidos metálicos são promissores catalisadores em estudos ambientais sobre a interação desses óxidos com poluentes atmosféricos, como NO, H₂S, SO₂ e CO. Estudos teóricos são aplicados para estimar as energias de ligação dessas moléculas em várias superfícies (metais, óxidos metálicos e óxidos metálicos mistos), e os possíveis caminhos reativos³¹⁻³³. A Figura 3 ilustra a quimissorção de NO₂ em MgO (1 1 1) dopado com cromo. Os elétrons no nível 3d do cromo, acima da banda de valência do MgO, levam a uma forte ligação do poluente (NO₂), facilitando a dissociação da ligação NO.

Existe, ainda, uma série de aplicações da modelagem molecular em novos materiais como semicondutores³⁴⁻³⁵, transistores feitos a partir de filmes orgânicos³⁶, organocatálise enantiosseletiva em síntese orgânica³⁷, extração de solventes³⁸, aplicações em biologia molecular³⁹, alimentos⁴⁰ e no desenvolvimento de novas drogas^{41,42}.

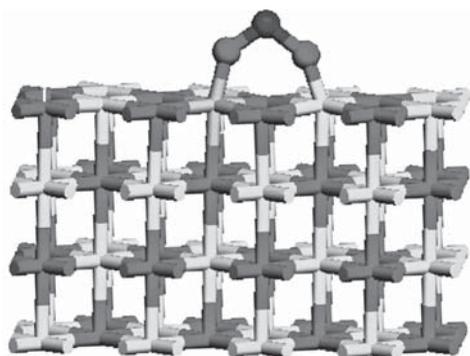


Figura 3: Quimissorção de NO_2 em MgO (1 1 1) dopado com cromo.

Conclusões

Uma melhor compreensão das interações atômicas e moleculares leva a novas previsões experimentais e à disponibilidade de novas fronteiras tecnológicas. Diversos ramos da ciência, voltados diretamente à área tecnológica, já empregam a modelagem computacional, uma vez que as ferramentas disponíveis, assim como suas potencialidades, permitem novas descobertas nos campos da Química, Física, Biologia e Engenharia.

REFERÊNCIAS

1. http://www.chemicalvision2020.org/pdfs/materials_tech_roadmap.pdf, acessada em 20/04/2007.
2. Fermeglia, M; Priel, S.; Longo, G.; *Chem. Biochem. Enq. Q.* 2003, 17, 69.
3. <http://www.beowulf.org>, acessada em 27/04/2007.
4. a) <http://www.debian.org/index.pt.html>, acessada em 04/05/2007; b) <http://www.ubuntu-br.org>, acessada em 04/05/2007; c) <http://www.fedora.org.br>, acessada em 04/05/2007.
5. <http://www.freebsd.org>, acessada em 27/04/2007.
6. <http://www.cenapad.unicamp.br>, acessada em 27/04/2007.
7. Charpentier, J. C.; *Chem. Eng. J.* 2005, 107, 3.
8. Yuong, D. C.; *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, Wiley-Interscience: New York, 2001.
9. ver, por exemplo: Whalen, J. W.; *Molecular Thermodynamics: A Statistical Approach*, John Wiley & Sons: New York, 1991.
10. ver, por exemplo: Atkins, P.W.; Friedman, R. S.; *Molecular Quantum Mechanics*, 4th ed., Oxford: Oxford, 2005.
11. ver, por exemplo: Wilde, R. E.; Singh, S.; *Statistical Mechanics: Fundamentals and Modern Applications*, John Wiley & Sons: New York, 1997.
12. Gordon, M. S.; Schmidt, M. W. Em *Theory and Applications of Computational Chemistry, the first forty years*; Dykstra, C. E.; Frenking, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G. E., eds.; Elsevier: Amsterdam, 2005, cap. 40.
13. Aprà, E.; Bernholdt, D.E.; Bylaska, E.J.; Dupuis, M.; Fann, G.I.; Harrison, R.J.; Ju, J.; Nichols, J.A.; Nieplocha, J.; Straatsma, T.P.; Windus, T.L.; Wong, A.T.; *Computer Phys. Comm.* 2000, 128, 260.
14. van der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. C.; *J. Comp. Chem.* 2005, 26, 1701.
15. <http://www.gaussian.com>, acessado em 04/05/2007.
16. <http://www.teokem.lu.se/molcas>, acessado em 04/05/2007.
17. http://www.wavefun.com/products/trident/win_trident.html, acessado em 04/05/2007.

18. Santos, S.; Suter, U. W.; Müller, M.; Nievergelt, J.; *J. Chem. Phys.* 2001, 114, 9772.
19. Kotelyanskii, M.; Wagner, N. J.; Paulaitis, M. E.; *Macromolecules* 1996, 29, 8497.
20. Schmitz, H.; Müller-Plathe, F.; *J. Chem. Phys.* 2000, 112, 1040.
21. Almond, A.; *Carbohydrate Research* 2005, 340, 907.
22. Lee, S. L.; Debenedetti, P.G.; Errington, J. R.; *J. Chem. Phys.* 2005, 122, 204511.
23. Roberts, C. J.; Debenedetti, P. G.; *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 7308.
24. Leon, S.; van der Vegt, N.; Delle Site, L.; Kremer, K.; *Macromolecules* 2005, 38, 8078.
25. Delle Site, L.; Leon, S.; Kremer, K.; *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 2944.
26. Puigmarti-Luis, J.; Minoia, A.; Uji-i, H.; Rovira, C.; Cornil, J.; De Feyter, S.; Lazzaroni, R.; Amabilino, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 12602.
27. Yoon J., C. Q. Ru; Mioduchowski, A.; *Compos. Sci. Technol.* 2003, 63, 1533
28. Zhang, Y. C.; Wang, X.; *Int. J. Solids Struct.* 2005, 42, 5399.
29. Padgett, C. W.; Brenner, D. W.; *Nano Lett.* 2004, 4, 1051.
30. Reuter, K.; Frenkel, D.; Scheffler, M.; *Phys. Rev. Lett.* 2004, 93, 116105.
31. Rodriguez, J. A.; Jirsak, T.; Liu, G.; Dvorak, J.; Maiti, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9597.
32. Rodriguez, J. A.; Liu, G.; Jirsak, T.; Hrbek, J.; Chang, Z.; Dvorak, J.; Maiti, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5242.
33. Krokidis, X.; Andzelm, J. W.; Govind, N.; Milman, V.; *Appl. Cat. A* 2005, 280, 105.
34. Van de Walle, C. G.; Neugebauer, J.; *Nature* 2003, 423, 626.
35. Erwin, S. C.; uti, I.; *Nature Mat.* 2004, 3, 410.
36. Kobayashi, S.; Nishikawa, T.; Takenobu, T.; Mori, S.; Shimoda, T.; Mitani, T.; Shimotani, H.; Yoshimoto, N.; Ogawa, S.; Iwasa, Y.; *Nature Mat.* 2004, 3, 317.
37. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.B.; Asthon, K.; MacMillan, D. W. C.; *Science* 2007, 316, 582.
38. Yoshizuda, K.; *Anal. Sci.* 2004, 20, 761.
39. Tomlim, C. J.; Axelrod, J. D.; *Nature Rev.* 2007, 8, 331.
40. Pripp, A. H.; Isaksson, T.; Stepaniak, L.; Sørhaug, T.; Ardö, Y.; *Trends in Food Science & Technology.* 2005, 16, 484.
41. Huang, H. Q.; Pan, X. L.; Tan, N. H.; Zeng, G. Z.; Ji, C. J.; *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 365;
42. Kulkarni, R. G.; Srivani, P.; Achaiah, G.; Sastry, G. N. J. *Comp.-Aided Mol. Design* 2007, 21, 155.

Anselmo E. de Oliveira

Instituto de Química, UFG, CP 131, CEP 74001-970, Goiânia, GO, Brasil
E-mail: elcana@quimica.ufg.br

Determinação do tamanho amostral para a validação de processo de produtos estéreis na indústria farmacêutica

Por Emerson Wruck e Fabio S. Julião

Este trabalho teve como objetivo propor uma metodologia para a determinação do tamanho amostral, que consiga inferir resultados para todo o lote inspecionado por amostragem, no processo de inspeção para a validação de processo de produtos estéreis na indústria farmacêutica, considerando o problema como um teste de hipóteses, sendo priorizada a especificação do erro tipo II. Foi feita a avaliação dos possíveis erros estatísticos envolvidos nos procedimentos farmacopéicos atuais de inspeção e foi sugerida uma adaptação desses procedimentos segundo a metodologia exposta no trabalho.

Palavras-chave: *amostragem de aceitação; teste de hipóteses; testes de esterilidade; validação de processos.*

This work aims to suggest a methodology to assign the size sampling which preview the overcome parameter for every sample checked by case. The procedure will apply on the inspection to validate the sterilized products process in pharmaceutical companies taking in account the problem as hypothesis test, privileging the error specification type II. The statistical errors were evaluated through the procedure of the pharmacopeia on the inspection, and it was suggested one small change on procedures as a result of the methodology proposed.

Keywords: *sampling acceptance; hypothesis tests; sterility tests; validation of processes.*

Introdução

Para o teste de segurança biológica de produtos estéreis são estabelecidos procedimentos de inspeção, com base no sorteio aleatório de uma amostra, sendo esta utilizada nas análises microbiológicas (Método de Inoculação Direta ou Filtração em membrana) que vão determinar se há contaminação¹. Se a mesma estiver contaminada, o lote é rejeitado e o processo é não validado. Apesar desse procedimento estar baseado em uma amostra, não é especificado qual o nível de significância estatística envolvido no problema. A Farmacopéia brasileira estabelece um tamanho padrão para esta amostragem que não garante a extrapolação dos resultados para todo o lote, mas apenas para a amostra inspecionada¹.

Os níveis para os erros tipo I e tipo II, envolvidos no processo, são desconhecidos. Não é estabelecido um nível de qualidade aceitável *a priori* condizente com o processo de amostragem e, dessa forma, esse procedimento se torna objeto de grande discussão entre profissionais da indústria farmacêutica e técnicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pois a falta dessas especificações gera desconfiância quanto à validação do processo, uma vez que os resultados são garantidos apenas para a amostra inspecionada.

Esse trabalho teve como objetivo avaliar os possíveis erros envolvidos nesse processo de inspeção, considerando o problema como um teste estatístico de hipótese² e a partir desse contexto, estabeleceu-se uma proposta para a determinação do tamanho da amostra, baseado na pré-definição de parâmetros como o erro tipo II e na escolha adequada dos níveis de qualidade do lote³, por parte da indústria, que seja coerente com as necessidades da validação do processo de produção de produtos estéreis, garantindo os resultados, para todo o lote de onde é retirada a amostra.

Materiais e Métodos

O procedimento utilizado na determinação do tamanho amostral consistiu em associar os conceitos do teste de hipótese e amostragem de aceitação com o intuito de propor um melhor suporte teórico para o problema e facilitar seu entendimento.

TESTE DE HIPÓTESES

Em muitas situações temos interesse em tomar a decisão de aceitar ou rejeitar determinada afirmação baseados em um conjunto de evidências². No caso específico do problema da validação de processo de produtos estéreis, o lote deverá ser aceito ou não baseado nas evidências geradas pela amostra retirada desse lote. Neste caso, pode-se formular duas hipóteses: a hipótese nula, definida por H_0 : “O lote está conforme” e a alternativa H_1 : “O lote não está conforme”. Com base nas evidências apresentadas na amostra, deve-se decidir entre rejeitar H_0 (Aceitar H_1), ou seja, rejeitar a condição de que o lote está conforme em favor da que o lote não está conforme, ou não rejeitar H_0 , ou seja, aceitar a condição do lote conforme.

Ao tomar qualquer uma dessas decisões, existe a possibilidade de erros, pois o procedimento está baseado em amostragem⁴. O erro tipo I, é o cometido quando rejeitamos a hipótese nula quando na verdade ela é verdadeira, ou seja,

$$\text{Erro Tipo I} = \alpha = P [\text{Rejeitar } H_0 \mid H_0 \text{ é Verdadeira}]$$

e o erro tipo II é cometido quando não rejeitamos H_0 , quando H_0 é falsa, ou seja,

$$\text{Erro Tipo II} = \beta = P [\text{Não Rejeitar } H_0 \mid H_0 \text{ é Falsa}]$$

A relação dos possíveis resultados do teste é ilustrada na Tabela 1:

Tabela 1: Resultados de um teste de hipóteses

Decisão	Situação	
	H_0 é Verdadeira	H_0 é Falsa
Rejeitar H_0	Erro Tipo I	Sem Erro
Não Rejeitar H_0	Sem Erro	Erro Tipo II

O teste de hipóteses ideal é aquele que minimiza de forma simultânea os dois tipos de erros. No entanto esse teste não existe, ambos dependem da regra de decisão adotada, de forma que a diminuição de um implica no aumento do outro. No geral, o pesquisador fixa um tipo de erro para a formulação da regra de decisão e o outro erro é apenas monitorado⁴. Normalmente é fixado o erro tipo I (α) e é construída a regra de decisão baseada nesse nível.

Controlar diretamente o erro tipo II fica difícil, dada a falta de especificação que gera a condição de H_0 ser falsa (qualquer condição que faça o lote não conforme). Utiliza-se para tal a função poder do teste definida por $1 - \beta$, ou seja,

$$1 - \beta = P [\text{Rejeitar } H_0 \mid H_0 \text{ é Falsa}]$$

Neste caso, quanto maior for o valor da *função poder*, quando H_0 é falsa, maior a eficiência do teste. Esta função pode ser generalizada como a probabilidade de rejeitar H_0 .

Outra função usada para avaliação do teste, é a curva característica de operação, definida por $1 - \alpha$, ou seja,

$$1 - \alpha = P [\text{Não Rejeitar } H_0 \mid H_0 \text{ é Verdadeira}]$$

Também, neste caso, esta função pode ser generalizada como a probabilidade de aceitar H_0 . Em geral, valores grandes obtidos da função quando H_0 é verdadeira, sinaliza bom teste.

Dessa forma, procura-se buscar um procedimento de inspeção que apresente uma probabilidade alta de aceitação para níveis aceitáveis de fração de defeituosos no lote e uma probabilidade alta de rejeição (baixa aceitação) para níveis não aceitáveis de fração de defeituosos no lote.

AMOSTRAGEM DE ACEITAÇÃO

Para os procedimentos de inspeção, normalmente a amostragem de aceitação³ é empregada. Uma classe particular dos planos de aceitação que se enquadra no problema é o plano de amostragem única para atributos. Neste, seleciona-se aleatoriamente uma amostra de n unidades do lote e defini-se um número de aceitação c . Se há c ou menos defeituosos na amostra, aceita-se o lote, e se há mais de c itens defeituosos na amostra, rejeita-se o lote⁵.

Uma medida importante do desempenho de um plano de amostragem de aceitação é a curva característica de operação (CO) ou $1 - \alpha$ a mesma usada para avaliar a qualidade de um teste de hipótese, só que aqui pensada para qualquer fração de defeituosos. No contexto da amostragem de aceitação, a curva plota a probabilidade de aceitação do lote *versus* a fração de defeituosos no

lote⁶. Aqui, a curva mede o poder discriminatório do plano amostral. Isto é, determina a probabilidade de que um lote, com certa fração de defeituosos, seja aceito. O complemento da curva CO é a probabilidade de rejeitar o lote para certos níveis de frações de defeituosos no lote, que pode ser vista como a função poder $1 - \beta$ só que avaliada para qualquer nível de fração defeituosa.

Supondo o tamanho do lote (N) grande, onde a relação entre tamanho da amostra e o tamanho do lote seja menor

que 0.1, ou seja, $\frac{n}{N} < 0.1$ a distribuição do número de

defeitos X em uma amostra aleatória n de itens pode ser bem aproximada pelo modelo binomial com parâmetros n e p , onde p é a fração de itens defeituosos no lote⁷.

A probabilidade de aceitação é, a probabilidade do número de defeituosos ser menor ou igual a c , ou seja,

$$P_a = P[X \leq c] = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \quad (1)$$

Dessa forma, a curva característica (CO) é construída para cada valor de c , variando o valor de p .

Dois pontos específicos da curva são o Nível de Qualidade Aceitável ou (NQA) e o Percentual Aceitável de Defeituosos do Lote ou (PADL)⁸. O Nível de Qualidade Aceitável representa o nível de qualidade aceitável pelo consumidor como média do processo, ou seja, o consumidor geralmente planejará o procedimento de amostragem de modo que a curva CO dê uma alta probabilidade de aceitação no NQA. O percentual aceitável de defeituosos do Lote é o mais baixo nível de qualidade que o consumidor está disposto a aceitar em um lote individual. Neste caso, o consumidor deverá estabelecer um plano que lhe dê proteção para lotes que tenham este nível de qualidade, ou seja, planos com baixa probabilidade de aceitação de lotes no PADL³.

Uma abordagem para construção do plano de inspeção, é exigir que a curva CO passe por dois pontos designados, ou seja, atenda às especificações para o erro tipo I, tipo II e níveis de qualidade. Suponha que se deseje construir um plano amostral de inspeção tal que a probabilidade de aceitação do lote a um nível de fração defeituosa p_1 (que pode ser pensada como NQA) seja $1 - \alpha$, e que a

probabilidade de aceitação do lote a um nível p_2 (que pode ser pensada com PADL) seja β . Supondo que o modelo Binomial seja apropriado, então este plano deverá ter n e c que satisfaçam:

$$1 - \alpha = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p_1^x (1 - p_1)^{n-x}$$

$$\beta = \sum_{x=0}^c \binom{n}{x} p_2^x (1 - p_2)^{n-x} \quad (2)$$

No caso específico do problema da validação de processo de produtos estéreis através do teste de esterilidade, este pode ser visto como um problema de aceitação com $c = 0$, pois se pelo menos uma unidade estiver contaminada na amostra, o teste detecta a contaminação, e o lote é rejeitado, ou seja, o processo não é validado. Ainda, pode-se associar o problema a um teste de hipóteses, considerando β o erro tipo II, probabilidade de aceitar o lote a um nível não satisfatório (PADL), e α o erro tipo I, probabilidade de não aceitar o lote a um nível satisfatório (NQA), assim considerando p_1 como o NQA e p_2 como o PADL, as Equações (2) são reescritas como:

$$1 - \alpha = (1 - NQA)^n$$

$$\beta = (1 - PADL)^n \quad (3)$$

Da Equação (3) podemos encontrar o tamanho amostral, que leva em consideração os erros tipo I e II, e os níveis de especificação NQA e PADL.

Para este tipo de problema, deve-se notar que o pior erro será o erro tipo II, pois se um lote com nível de qualidade não satisfatório for aceito, as conseqüências envolvem risco sanitário. Dessa maneira a abordagem do problema deve ser estabelecida controlando o erro tipo II (β), e a especificação do PADL, que é de segurança para o consumidor final, e observando as implicações no erro tipo I e no NQA.

Resultados e Discussão

O procedimento atualmente adotado consiste, de forma simplificada, em selecionar uma amostra aleatória de unidades de tamanho 20 (vinte), e proceder a análise microbiológica – se ocorrer contaminação, rejeita-se o lote. Como a contaminação é observada se pelo menos uma unidade estiver contaminada na amostra o modelo de inspeção de aceitação é em único estágio com $c = 0$. A curva característica de operação e a função poder para este procedimento é ilustrada na Figura 1.

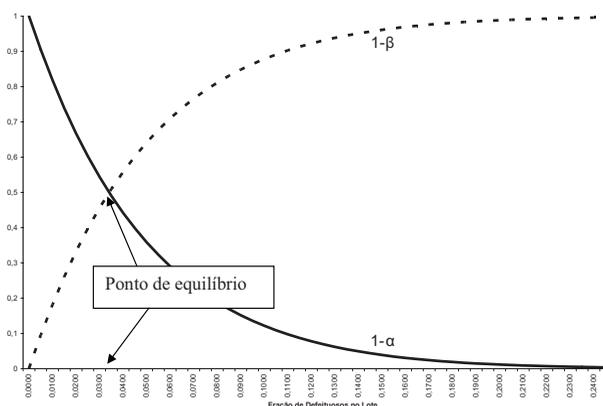


Figura 1: Curva característica de operação ($1 - \alpha$) e função poder ($1 - \beta$) para o procedimento com $n = 20$

Para um tamanho amostral de 20 unidades, a curva característica de operação se mantém em um nível alto de aceitação para aumentos da fração de defeituosos no lote, fazendo com que o erro tipo II se mantenha alto. Perceba que considerando o PADL como uma fração de defeituosos de 0.01, a probabilidade de aceitar esse lote (erro tipo II) é de 0.8179 e o poder do teste é de 0.1821, ou seja, isso implica que para um lote com 1% de unidades contaminadas (1 a cada cem), a chance desse lote ser aceito, quando se usa uma amostra de tamanho 20 para inspeção, é de 81.79%. Perceba ainda que o ponto de equilíbrio para as funções poder e CO, é uma fração de defeituosos de 0.034, ou seja, somente para frações de defeituosos acima desse valor é que se rejeitaria lotes com maior chance que aceitaria. Com isto, pode-se concluir que o procedimento está muito propenso ao erro tipo II, ou seja, está muito propensa a aceitar lotes com níveis de qualidade baixa.

Considerando um tamanho amostral de 40 unidades, que seria a maior amostra de inspeção sugerida pela farmacopéia, temos a seguinte curva CO ilustrada na Figura 2. Perceba que o poder discriminatório do procedimento aumentou com $n = 40$, aqui o ponto de equilíbrio é de 0.017 e percebe ainda que para o mesmo patamar do PADL (0.01) a probabilidade de aceitar o lote cai para 0.669, ou seja o erro tipo II seria de 0.669. Apesar de cair, para este nível de PADL, tem-se ainda um erro tipo II muito alto, ou seja, o procedimento se mostra não adequado.

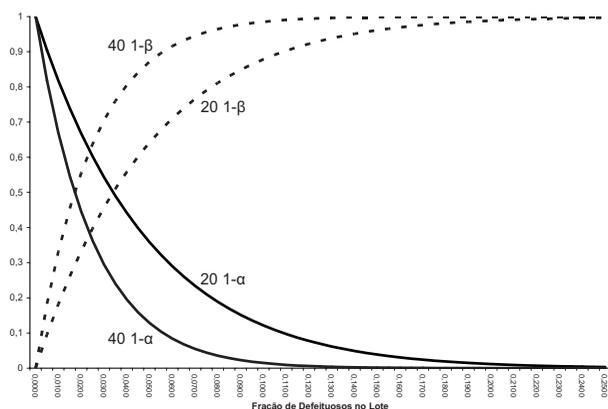


Figura 2: Curva característica de operação $(1 - \alpha)$ e função poder $(1 - \beta)$ para o procedimento com $n = 20$ e $n = 40$

A sugestão é desenvolver um plano amostral onde os erros tipo II e o PADL sejam controlados, ou seja, estabelecidos *a priori*, e a partir desses, considerando as Equações (3), encontrar um tamanho compatível com um NQA e α aceitáveis.

Assim, das Equações (3) têm-se que,

$$n = \frac{\ln(\beta)}{\ln(1 - PADL)} \quad (4)$$

Encontrado o valor n da Equação (4), estabelecer um nível para o erro tipo I aceitável, e avaliar o NQA pela relação,

$$NQA = 1 - e^{\left(\frac{\ln(1-\alpha) \ln(1-PADL)}{\ln(\beta)} \right)} \quad (5)$$

Também, para avaliarmos um tamanho n especificado *a priori*, os demais parâmetros podem ser avaliados de forma recursiva, sempre tomando como base as Equações (3).

Por exemplo, considerando um PADL = 0.01 (que por sinal é muito grande, para procedimentos que envolvem risco sanitário) e um nível de erro tipo II (β) de 0.05, ou seja, considerando a chance de aceitar um lote com 1% de fração de defeituosos que seja igual a 0.05 (5%), o tamanho amostral, necessário para garantir esta condição, será calculado pela Equação (4) como:

$$n = \frac{\ln(0.05)}{\ln(1 - 0.01)} \cong 299$$

Considerando um nível para o erro tipo I, ($\alpha = 0.05$), o NQA é calculado da Equação (5) como:

$$NQA = 1 - e^{\left(\frac{\ln(1-0.05) \ln(1-0.01)}{\ln(0.05)} \right)} \cong 0.00017068$$

Assim, usando um tamanho amostral de 299, a probabilidade de aceitar um o lote com 1% de fração de defeituosos será de 0.05 (erro tipo II) e rejeitar um com 0.0017% de fração de defeituosos será de 0.05 (erro tipo I). Essa situação é ilustrada na Figura 3.

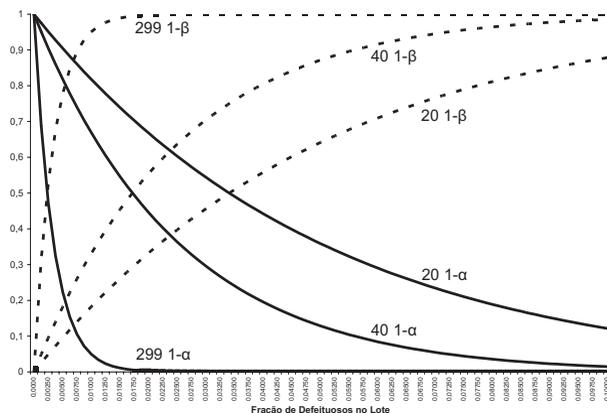


Figura 3: Curva característica de operação $(1 - \alpha)$ e função poder $(1 - \beta)$ para o procedimento com $n = 20$, $n = 40$ e $n = 299$

Perceba que para $n = 299$, o poder discriminatório do plano amostral aumentou de forma considerável, e o ponto de equilíbrio neste caso é uma fração de defeituosos de aproximadamente 0.0025, sendo que estes resultados são garantidos para todo o lote.

Considerando alguns níveis para o PADL e fixados os erros tipo II (β) e o tipo I (α) e utilizando as Equações (4) e (5) foram construídas tabelas indicativas para o tamanho amostral e o respectivo nível NQA, Tabela 2.

Conclusões

Pela Tabela 2 e a Figura 3, percebe-se uma insuficiência no tamanho da amostra para os procedimentos adotados atualmente, quando aplicados à validação de processos, desejando inferir os resultados para todo o lote produzido, principalmente quando se considera um nível PADL compatível com a problemática envolvida a questões relacionadas ao risco sanitário. Dessa forma sugere-se adequar os procedimentos farmacopéicos existentes,

Tabela 2: Tamanhos Amostrais e NQA para níveis PADL especificados a priori.

β	=	0,05	α	=	0,01
Defeitos por Lote (PADL)	PADL	n	NQA		
1 por 1000000	0,000001	2995731	0,0000000034		
1 por 500000	0,000002	1497865	0,0000000067		
1 por 100000	0,00001	299572	0,0000000335		
1 por 10000	0,0001	29956	0,0000003355		
1 por 5000	0,0002	14978	0,0000006710		
1 por 1000	0,001	2995	0,0000033566		
1 por 500	0,002	1497	0,0000067165		
1 por 100	0,01	299	0,0000337171		

β	=	0,1	α	=	0,01
Defeitos por Lote (PADL)	PADL	n	NQA		
1 por 1000000	0,000001	2302584	0,0000000044		
1 por 500000	0,000002	1151292	0,0000000087		
1 por 100000	0,00001	230258	0,0000000436		
1 por 10000	0,0001	23025	0,0000004365		
1 por 5000	0,0002	11512	0,0000008730		
1 por 1000	0,001	2302	0,0000043670		
1 por 500	0,002	1151	0,0000087383		
1 por 100	0,01	230	0,0000438668		

β	=	0,05	α	=	0,05
Defeitos por Lote (PADL)	PADL	n	NQA		
1 por 1000000	0,000001	2995731	0,0000000171		
1 por 500000	0,000002	1497865	0,0000000342		
1 por 100000	0,00001	299572	0,0000001712		
1 por 10000	0,0001	29956	0,0000017123		
1 por 5000	0,0002	14978	0,0000034248		
1 por 1000	0,001	2995	0,0000171305		
1 por 500	0,002	1497	0,0000342779		
1 por 100	0,01	299	0,0001720683		

β	=	0,1	α	=	0,05
Defeitos por Lote (PADL)	PADL	n	NQA		
1 por 1000000	0,000001	2302584	0,0000000223		
1 por 500000	0,000002	1151292	0,0000000446		
1 por 100000	0,00001	230258	0,0000002228		
1 por 10000	0,0001	23025	0,0000022277		
1 por 5000	0,0002	11512	0,0000044557		
1 por 1000	0,001	2302	0,0000222873		
1 por 500	0,002	1151	0,0000445964		
1 por 100	0,01	230	0,0002238602		

β	=	0,05	α	=	0,1
Defeitos por Lote (PADL)	PADL	n	NQA		
1 por 1000000	0,000001	2995731	0,0000000352		
1 por 500000	0,000002	1497865	0,0000000703		
1 por 100000	0,00001	299572	0,0000003517		
1 por 10000	0,0001	29956	0,0000035172		
1 por 5000	0,0002	14978	0,0000070347		
1 por 1000	0,001	2995	0,0000351872		
1 por 500	0,002	1497	0,0000704084		
1 por 100	0,01	299	0,0003534099		

β	=	0,1	α	=	0,1
Defeitos por Lote (PADL)	PADL	n	NQA		
1 por 1000000	0,000001	2302584	0,0000000458		
1 por 500000	0,000002	1151292	0,0000000915		
1 por 100000	0,00001	230258	0,0000004576		
1 por 10000	0,0001	23025	0,0000045760		
1 por 5000	0,0002	11512	0,0000091524		
1 por 1000	0,001	2302	0,0000457793		
1 por 500	0,002	1151	0,0000916024		
1 por 100	0,01	230	0,0004597724		

aumentando o tamanho da amostra para a inspeção, utilizando a metodologia proposta, no sentido de melhorar a eficácia do procedimento.

Uma nova discussão deve ser feita quanto ao estabelecimento dos níveis PADL, erro tipo II (β), erro tipo I (α) e o NQA. Deve-se levar em consideração que os erros podem prejudicar os consumidores finais, quanto se aceita lotes com PADL altos, ou seja, se valida um processo não eficiente. E para a indústria, quando rejeitamos lotes bons, ou seja, não se valida processos eficientes. Nesse sentido, trabalhos voltados para a estimação da fração de defeituosos produzidos, devem ser propostos, auxiliando dessa forma no estabelecimento desses índices, e por consequência no aprimoramento dos processos de controle de qualidade existentes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia (Org.). *Farmacopéia Brasileira: Parte I*. 4. ed. Brasília: Atheneu, 1988.
2. Bolfarine, H. E Sandoval, C. *Introdução à Inferência Estatística*. Rio de Janeiro, IMPA. Coleção Matemática Aplicada, 2001.
3. Montgomery, D.C. *Introdução ao Controle Estatístico de Qualidade*, 4^o edição. Rio de Janeiro, RJ, LTC, 2004.
4. Bussab, W.B. E Moretin, P.A. *Estatística Básica*. São Paulo, Editora Atual, 1987
5. Hald, A. *Statistics Theory of Sampling Inspection by Attributes*. New York, Academic Press, 1981.
6. DUNCAN, A.J. *Quality Control and Industrial Statistics*. 5th edition, Chicago, Richard D. Irwin, Inc, 1986.
7. Johnson, N.L.; Kotz, S. & Balakrishnan, N. *Univariate Discrete Distributions*. 2 ed., New York, John Wiley & Sons, Inc (1992).
8. Costa, A.F.B.; Epprecht, E.K.; Carpinetti, L.C.R. *Controle Estatístico de Qualidade*. São Paulo: Atlas, 2004.

Emerson Wruck^{1,2*}, Fabio S. Julião²

¹ Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG, CP 459, CEP 75001-970, Anápolis, GO, Brasil

² Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis, GO Brasil.

* E-mail: wruck.senai@sistemafieg.org.br

Estudo teórico químico-quântico das propriedades geométricas e físico-químicas das Ftalocianinas de Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Fe, Sc, Ti, VO

Por Ademir Camargo, Hamilton Napolitano e Solemar Oliveira

As ftalocianinas constituem uma importante classe de materiais orgânicos com interessantes propriedades eletroativas e fotoativas, as quais são intensamente utilizadas como pigmentos na coloração de plásticos e tecidos, catalisadores, no desenvolvimento de sensores de gases e na terapia fotodinâmica. Neste artigo, são discutidos os resultados dos cálculos teóricos usando a teoria do funcional da densidade (DFT) e o método semiempírico INDO/s para os complexos for CoPc, CrPc, CuPc, MnPc, NiPc, FePc, ScPc¹⁺, TiOPc, VOPc and CuTBP. Os cálculos das frequências vibracionais, juntamente com os respectivos assinalamentos, foram realizados usando o nível de teoria DFT/B3LYP/6-31G* com o programa g98. A análise populacional e os espectros de UV/visível foram obtidos com o método semiempírico INDO/s implementado no programa ZINDO.

Palavras-chave: *Ftalocianinas, CoPc, CrPc, CuPc, MnPc, NiPc, FePc, ScPc¹⁺, TiOPc, VOPc, CuTBP*

Phthalocyanines (Pc) are an important class of electroactive and photoactive organic materials with a wide range of applications such as pigments for plastic and cloths, photoconductors, catalysts, gas sensors and photodynamic therapy (PDT). This work describes the calculation results using the DFT and INDO/s theories for CoPc, CrPc, CuPc, MnPc, NiPc, FePc, ScPc¹⁺, TiOPc, VOPc and CuTBP complexes. The vibrational frequencies and their assignments for CuPc and CuTBP were carried out using DFT/B3LYP/6-31G* theory with g98 program suite. The population analysis and UV/visible spectra were performed using the ZINDO program with INDO/s Hamiltonian.

Keywords: *Phthalocyanines, CoPc, CrPc, CuPc, MnPc, NiPc, FePc, ScPc¹⁺, TiOPc, VOPc, CuTBP*

Introdução

As metalofalocianinas (MPc) são complexos inorgânicos, não encontrados naturalmente, que apresentam alta simetria molecular com cerca de dezoito elétrons π . As MPc's apresentam um anel formado por átomos de N e C, que se alternam, e um átomo metálico (M) no centro do anel coordenando com os átomos de nitrogênios (veja Figura 1). São complexos muito estáveis tanto quimicamente quanto termicamente. São largamente utilizadas como corantes em plásticos/tecidos e em impressora de alta velocidade^{1,2,3,4,5,6,7,8}. As ftalocianinas também estão sendo intensivamente investigadas quanto à suas potencialidades como agentes em terapia fotodinâmica (PDT), – uma nova modalidade no tratamento do câncer^{9,10,11,12}. Neste caso, as ftalocianinas são absorvidas pelos tecidos e, posteriormente, são fotossensibilizadas (excitadas) usando *laser*, gerando radicais livres citotóxicos e oxigênio *singlete* (1O_2), matando seletivamente as células cancerosas. São também utilizadas em semicondutores, fotocondutores, catalisadores e sensores para gases^{13,14,15}.

O presente trabalho tem por objetivo investigar, usando métodos de mecânica quântica molecular, as propriedades geométricas e físico-química das ftalocianinas de Fe Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Sc, TiO, VO.

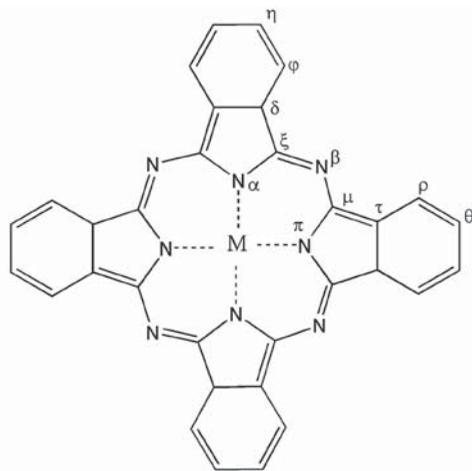


Figura 1: Metalofalocianinas (MPc)

Procedimento computacional

A teoria do funcional da densidade (DFT – *Density Functional Theory*) com o funcional de troca e correlação B3LYP foi usada na investigação teórica da tetrabenzoporfirina de cobre (CuTBP) e da ftalocianina de cobre (CuPc). Neste estudo, empregaram-se os conjuntos de base 6-31G e 6-31G(d). Na investigação das demais metalofalocianinas usou-se o método semi-empírico INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) implementado no programa ZINDO^{16,17}. Este programa tem apresentado bons resultados para o cálculo de propriedades moleculares envolvendo a primeira fila dos metais de transição^{18,19,20}. A versão empregada foi a 3.5, usando a interface gráfica Cerius 3.8 desenvolvida pela *Molecular Simulation Inc.* (MSI). O Hamiltoniano empregado para a otimização molecular foi o ZINDO/1²¹, com a aproximação ROHF (*Restrict Open-Shell Hartree-Fock*) para os estados com multiplicidade maior do que o *singlete*. Para o estado *singlete*, foi usada a aproximação RHF (*Restrict Hartree-Fock*). As otimizações moleculares usando o programa ZINDO 3.8 foram feitas usando o algoritmo BFGS (Broyden Fletcher Goldfarb Shanno) com o procedimento de atualização da Hessiana e com critério de convergência de 10^{-8} . Todos os cálculos de interações de configurações (CI – *Configuration Interaction*) foram feitos usando o hamiltoniano ZINDO/S²² com a mesma multiplicidade empregada durante a otimização. Para estados com multiplicidades maiores do que o *singlete*, foi usado o *Rummer CI*. A simetria foi incluída nos cálculos e somente monoexcitações foram usadas.

Resultados e discussões

TETRABENZOPORFIRINA DE COBRE (CuTBP) E FTALOCIANINA DE COBRE (CuPc)

As tetrabenzoporfirinas possuem os quatro nitrogênios N^{β} substituídos por átomos de carbono, *i.e.*, são porfirinas com quatro anéis benzênicos ligados aos quatro pirróis. A Tabela 1 mostra os parâmetros geométricos calculados para a CuPc e CuTBP usando o nível de

teoria B3LYP/6-31G(d). A nomenclatura adotada para os átomos é a mesma definida na Figura 1. Neste estudo, o cobre foi considerado em seu estado de oxidação +2, enquanto a ftalocianina e a tetraazobenzoporfirina foram consideradas como sendo diânions. Ambos os compostos apresentaram simetria D_{4h} .

Tabela 1: Parâmetros geométricos calculados para a CuPc e CuTBP usando o nível de teoria B3LYP/6-31G(d). Na tabela, X=N no composto CuPc e X=C no composto CuTBP. As distâncias são dadas em *angstrom* e os ângulos em *graus*.

	CuPc	CuTBP
Cu...Plano	0,000	0,000
Cu-N ^α	1,954	2,030
N ^α -C ^ε	1,375	1,377
C ^ε -X ^β	1,325	1,383
C ^ε -C ^δ	1,457	1,452
C ^δ -C ^φ	1,396	1,401
C ^φ -C ^η	1,394	1,390
C ^η -H	1,087	1,087
C ^φ -H	1,085	1,087
Cu...N ^α -C ^ε	125,88	126,50
N ^α -C ^ε -X ^β	127,66	124,12
C ^α -X ^β -C ^μ	122,93	125,94
C ^ε -C ^δ -C ^φ	132,40	133,06
C ^δ -C ^φ -C ^η	117,31	118,26

A análise dos dados da Tabela 1 mostra que a distância Cu...N^α no composto CuTBP é cerca de 3,89% maior do que o valor calculado para o composto CuPc com o nível de teoria B3LYP/6-31G(d). A distância N^α...C^ε é similar para ambos os compostos. O comprimento da ligação C^ε...X^β, onde X=N para CuPc e X=C para CuTBP, é 4,38% maior no composto CuTBP do que o calculado para CuPc. Com exceção dos ângulos N^α-C^ε-X^β e C^α-X^β-C^μ, que apresentam uma variação em torno de 3° entre os dois compostos, os demais ângulos apresentam valores similares.

As energias dos orbitais de fronteira calculadas com o programa ZINDO/s são mostradas na Tabela 2. A diferença LUMO-HOMO é maior para a CuTBP em 0,37eV do que a calculada para o composto CuPc. A população dos orbitais d's é a mesma nos dois compostos.

Tabela 2: Energias dos orbitais de fronteira calculadas com o programa ZINDO/S sobre as geometrias obtidas com o método B3LYP/6-31G(d) e população dos orbitais d's do cobre.

	E _{HOMO} (a.u.)*	E _{LUMO} (a.u.)	$\Delta E = E_H - E_L$ (eV)	População dos orbitais d's
CuTBP	-0,212062	-0,053271	4,321	$(d_x^2)(d_{x-y}^2)(d_{xy})^2$ $(d_{xz})^2(d_{yz})^2$
CuPc	-0,206830	-0,061654	3,950	$(d_x^2)(d_{x-y}^2)(d_{xy})^2$ $(d_{xz})^2(d_{yz})^2$

A Tabela 3 mostra as cargas atômicas derivadas da análise populacional de Mülliken calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31G(d). A distribuição das cargas atômicas na região central das moléculas de CuTBP e CuPc não difere de modo significativo. A carga calculada para o cobre no complexo CuPc é igual ao valor obtido para o cobre no complexo CuTBP. Entretanto, a carga sobre o C^ε no complexo CuPc é aproximadamente 41% maior do que a calculada para C^ε no complexo CuTBP. Valores diferenciados são também observados para os átomos C^β e N^β (ver Tabela 3). Os demais valores são similares em ambos compostos.

Tabela 3: Cargas atômicas derivadas da análise populacional natural (NPA) usando o nível de teoria HF/6-31G dos compostos CuTBP e CuPc.

Átomo	CuTBP	Átomo	CuPc
Cu	0,88	Cu	0,88
N ^α	-0,77	N ^α	-0,71
C ^ε	0,34	C ^ε	0,48
C ^β	-0,27	N ^β	-0,56
C ^δ	0,06	C ^δ	0,08
C ^φ	-0,19	C ^φ	-0,19
C ^η	-0,14	C ^η	-0,14

Espectros UV/visível dos compostos CuPc e CuTBP. Os cálculos das transições monoelétrônicas dos compostos CuPc e CuTBP, juntamente com os respectivos assinalamentos, são mostrados na Tabela 4. Estes cálculos

foram feitos usando a rotina CI do programa ZINDO com o hamiltoniano INDO/s. Nos dois compostos, a transição correspondendo à banda Q (banda de mais baixa energia) é assinalada como sendo uma transição de natureza $n_{\pi} \rightarrow \pi^*$, à qual corresponde a excitação HOMO \rightarrow LUMO, com um peso percentual de 76% para o composto CuPc e de 72% para o composto CuTBP. A excitação HOMO \rightarrow LUMO+1 apresenta uma contribuição na banda Q de 14% para o CuPc e 20% para o CuTBP. Nota-se também que, a intensidade da força do oscilador da banda Q é 142,10% maior no composto CuPc do que o observado para o composto CuTBP. A posição do pico da banda Q da CuPc está deslocada para o vermelho em cerca de 10nm em relação ao pico da banda Q do composto CuTBP. O segundo pico, correspondendo à banda B do composto CuPc, apresenta a força do oscilador muito baixa. Comportamento inverso observa-se para o composto CuTBP, onde o segundo pico é o que apresenta a maior força do oscilador. Essa segunda transição é de natureza $n_{\pi} \rightarrow \pi^*$ nos dois compostos.

Espectros de infravermelho. A ftalocianina de cobre possui 165 modos vibracionais, com uma representação irreduzível total dada por:

$$\Gamma_{\text{vib}} = 7b_{2u} + 8a_{2u} + 7b_{1u} + 13e_g + 14b_{2g} + 28e_u + 6a_{1u} + 14b_{1g} + 13a_{2g} + 14a_{1g}$$

Dos 165 modos vibracionais calculados, apenas 64 modos são ativos no infravermelho, sendo os demais proibidos por simetria. Os modos ativos são: 8 modos a_{2u} e 56 dos modos duplamente degenerados e_u . Devido aos quatro hidrogênios ligados ao C^{β} , a tetrabenzoporfirina de cobre apresenta 177 modos vibracionais, *i.e.*, 12 modos a mais do que a CuPc. A representação irreduzível total para a CuTBP é dada por:

$$\Gamma_{\text{vib}} = 7b_{2u} + 8b_{1u} + 15b_{1g} + 15b_{2g} + 6a_{1u} + 9a_{2u} + 15a_{1g} + 14a_{2g} + 14e_g + 30e_u$$

Dos 177 modos vibracionais calculados, somente 69 são permitidos por simetria no espectro de infravermelho da CuTBP, *i.e.*, 9 modos a_{2u} e 60 modos duplamente degenerados e_u . Os espectros apresentados na Tabela 5 são similares para ambos os complexos. Entretanto, as intensidades dos picos calculados são sensivelmente diferentes, principalmente na região que se estende de 700cm^{-1} a 1500cm^{-1} . O estiramento $\text{Cu}\cdots\text{N}^{\ominus}$ para os dois complexos é calculada como uma banda de baixa intensidade duplamente degenerada entre 300cm^{-1} e 350cm^{-1} . Os estiramentos benzeno-H são calculados para ambos complexos em torno de 3200cm^{-1} .

Tabela 4: Atribuições e energias das transições monoelétrônicas obtidas usando a rotina CI do programa ZINDO com o método INDO/s sobre as geometrias calculadas com o método B3LYP/6-31G(d).

	Orbitais excitados	Peso da transição(%)	Energia (cm^{-1})	Força do oscilador	Natureza da transição
CuPc	H(a_{1u}) \rightarrow L(e_g)	76	14402,4	0,92	$n_{\pi} \rightarrow \pi^*$
	H(a_{1u}) \rightarrow L+1(e_g)	14			
	H(a_{1u}) \rightarrow L+5(a_{2u})	96	28573,3	0,023	$n_{\pi} \rightarrow \pi^*$
CuTBP	H(a_{1u}) \rightarrow L(e_g)	72	14607,7	0,38	$n_{\pi} \rightarrow \pi^*$
	H(a_{1u}) \rightarrow L+1(e_g)	20			
	H-6(e_g) \rightarrow L+1(e_g)	28	27793,9	0,07	$\pi \rightarrow \pi^*$
	H-8(a_{2u}) \rightarrow L+1(e_g)	17			
	H-5(e_g) \rightarrow L+3(b_{2u})	19			
		H-1(a_{2u}) \rightarrow L+1(e_g)	68	28364,1	3,16
	H(a_{1u}) \rightarrow L(e_g)	19			
	H(a_{1u}) \rightarrow L+5(a_{2u})	90	30291,0	0,16	$n_{\pi} \rightarrow \pi^*$

Tabela 5: Modos vibracionais (ω), frequências (ν) e intensidades (I) de infravermelho obtidos usando o método B3LYP/6-31G para os compostos CuPc e CuTBP.

CuTBP			CuPc		
Modos (ω)	ν (cm ⁻¹)	I (Km/mol)	Modos (ω)	ν (cm ⁻¹)	I (Km/mol)
$\omega_3(a_{2u})$	42,9	1,16	$\omega_2(a_{2u})$	39,7	1,09
$\omega_{10}(e_u)$	125,7	1,05	$\omega_7(e_u)$	122,2	3,34
$\omega_{13}(a_{2u})$	145,2	4,81	$\omega_{12}(a_{2u})$	135,9	9,83
$\omega_{21}(e_u)$	255,8	2,59	$\omega_{22}(a_{2u})$	276,8	0,92
$\omega_{23}(a_{2u})$	280,1	3,18	$\omega_{25}(e_u)$	290,6	3,68
$\omega_{27}(e_u)$	293,7	0,57	$\omega_{27}(e_u)$	304,8	3,29
$\omega_{29}(a_{2u})$	328,3	11,55	$\omega_{29}(a_{2u})$	358,7	2,73
$\omega_{34}(a_{2u})$	453,4	10,78	$\omega_{34}(a_{2u})$	459,5	8,27
$\omega_{38}(e_u)$	518,1	1,70	$\omega_{38}(e_u)$	522,1	7,13
$\omega_{42}(e_u)$	588,4	0,71	$\omega_{42}(e_u)$	596	6,31
$\omega_{50}(e_u)$	654,0	14,05	$\omega_{50}(e_u)$	665,1	4,44
$\omega_{58}(a_{2u})$	722,1	77,34	$\omega_{58}(a_{2u})$	746,9	174,52
$\omega_{60}(e_u)$	766,7	64,78	$\omega_{60}(e_u)$	778,2	33,45
$\omega_{65}(a_{2u})$	790,2	192,27	$\omega_{65}(a_{2u})$	805,2	118,79
$\omega_{71}(e_u)$	822,9	0,84	$\omega_{71}(e_u)$	824	2,46
$\omega_{78}(a_{2u})$	892,3	56,70	$\omega_{79}(e_u)$	918,2	37,52
$\omega_{83}(e_u)$	927,9	23,26	$\omega_{84}(a_{2u})$	996,8	5,62
$\omega_{88}(a_{2u})$	972,8	3,07	$\omega_{91}(e_u)$	1045,4	8,75
$\omega_{95}(e_u)$	1055,3	22,27	$\omega_{95}(e_u)$	1103,5	1,19
$\omega_{99}(e_u)$	1099,0	24,35	$\omega_{98}(e_u)$	1116,1	207,21
$\omega_{102}(e_u)$	1135,3	112,00	$\omega_{101}(e_u)$	1164,8	127,40
$\omega_{107}(e_u)$	1164,0	30,02	$\omega_{107}(e_u)$	1221,7	24,55
$\omega_{111}(e_u)$	1221,4	0,76	$\omega_{111}(e_u)$	1235,9	2,64
$\omega_{115}(e_u)$	1248,2	39,43	$\omega_{114}(e_u)$	1344	47,13
$\omega_{119}(e_u)$	1300,6	87,35	$\omega_{119}(e_u)$	1351,1	41,77
$\omega_{122}(e_u)$	1361,0	27,58	$\omega_{121}(e_u)$	1397,8	216,48
$\omega_{127}(e_u)$	1392,4	54,20	$\omega_{126}(e_u)$	1476,6	90,27
$\omega_{131}(e_u)$	1431,4	0,08	$\omega_{131}(e_u)$	1528,1	28,93
$\omega_{134}(e_u)$	1486,5	101,84	$\omega_{135}(e_u)$	1540,2	0,19
$\omega_{139}(e_u)$	1530,7	4,12	$\omega_{138}(e_u)$	1565,4	53,05
$\omega_{143}(e_u)$	1564,9	27,07	$\omega_{143}(e_u)$	1642,4	1,67
$\omega_{147}(e_u)$	1631,7	22,08	$\omega_{147}(e_u)$	1669,9	10,95
$\omega_{150}(e_u)$	1654,5	28,81	$\omega_{151}(e_u)$	3198,9	8,48
$\omega_{154}(e_u)$	1666,8	2,32	$\omega_{155}(e_u)$	3214,5	60,93
$\omega_{159}(e_u)$	3192,0	0,30	$\omega_{159}(e_u)$	3232,5	15,46
$\omega_{163}(e_u)$	3198,8	5,49	$\omega_{163}(e_u)$	3236,7	74,53
$\omega_{167}(e_u)$	3210,0	24,87			
$\omega_{171}(e_u)$	3214,3	32,47			
$\omega_{176}(e_u)$	3224,5	140,05			

FTALOCIANINAS DE Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Fe, Sc, TiO, VO

Os cálculos realizados para as ftalocianinas de Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Fe, Sc, TiO e VO foram feitos com o programa semi-empírico ZINDO e os resultados foram analisados com a ajuda da interface gráfica cerius 3.8. As geometrias foram completamente otimizadas usando o método semi-empírico INDO/1. Nestes cálculos, a molécula de ftalocianina foi considerada como sendo um diânion e, conseqüentemente, a carga total resultante sobre o sistema depende do estado de oxidação do átomo metálico. A Tabela 6 lista os estados de oxidação dos metais usados nos cálculos. Com exceção do escândio, o estado de oxidação +2 foi considerado para todos os metais pesquisados, produzindo uma carga total igual a zero sobre as moléculas das metaloftalocianinas. Para o Sc foi adotado o estado de oxidação +3, o que resulta em uma carga total sobre o sistema de +1. As determinações das multiplicidades foram feitas com base nas energias CI, *i.e.*, a multiplicidade adotada nos cálculos é aquela que corresponde à menor energia CI. A Tabela 6 também mostra os resultados dos cálculos da energia (CI) para os compostos em estudo considerando várias multiplicidades. Apenas os compostos NiPc e TiOPc apresentaram o estado fundamental com multiplicidade 1 (*singlete*). Os compostos CoPc, CuPc e VOPc foram assinalados com multiplicidade 2 (*dublete*) para o estado fundamental.

Embora os metais Ti e V possuam, respectivamente, 2 e 3 elétrons no orbital 3d, a presença do átomo de oxigênio nos compostos TiOPc e VOPc faz com que

Tabela 6: Estado de oxidação, simetria e multiplicidade. As multiplicidades usadas nos cálculos são aquelas sublinhadas na tabela. As energias são dadas em hartree.

Metal	Carga total	Simetria	Multiplicidade	Energia CI
Co ⁺²	CoPc	D _{4h}	2	-288,166448
			4	-288,069176
Cr ⁺²	CrPc	D _{4h}	1	-270,266524
			3	-270,237454
			5	-270,312992
Cu ⁺²	CuPc	D _{4h}	2	-304,715294
			4	-304,605177
Mn ⁺²	MnPc	D _{4h}	2	-274,859970
			4	-274,914644
			6	-274,913945
Ni ⁺²	NiPc	D _{4h}	1	-296,033080
			3	-295,949715
Sc ⁺³	ScPc ⁺¹	D _{4h}	1	-260,416457
			3	-260,417165
TiO ⁺²	TiOPc	C _{4v}	1	-275,932053
			3	-275,925559
VO ⁺²	VOPc	C _{4v}	2	-279,006476
			4	-278,999067
Fe ⁺²	FePc	D _{4h}	1	-281,292383
			3	-281,321311
Zn ⁺²	ZnPc	D _{4h}	1	-313,367685
			2	-313,343066

Tabela 7: Parâmetros geométricos calculados para CuPc usando vários níveis de teoria. As distancias interatômicas são dadas em angstroms e os ângulos em graus.

	INDO/1	HF/3-21G	HF/6-31G	B3LYP 6-31G	B3LYP 6-31G*	Experim.
Cu-N ^α	1,913	1,961	1,984	1,967	1,954	1,939
N ^α -C ^ε	1,384	1,364	1,362	1,388	1,375	1,351
C ^ε -N ^β	1,346	1,309	1,317	1,330	1,325	1,335
C ^ε -C ^δ	1,451	1,455	1,454	1,457	1,457	1,468
C ^δ -C ^ρ	1,402	1,383	1,388	1,397	1,396	1,375
C ^ρ -C ^η	1,389	1,380	1,383	1,398	1,394	1,397
Cu...N ^α -C ^ε	127,66	125,53	125,21	125,99	125,88	127,6
N ^α -C ^ε -N ^β	126,48	126,84	127,00	127,06	127,66	127,0
C ^α -N ^β -C ^μ	121,72	125,27	125,57	123,88	122,93	122,0
C ^ε -C ^δ -C ^ρ	121,27	132,08	132,23	132,22	132,40	132,2
C ^δ -C ^ρ -C ^η	118,05	117,52	117,67	117,72	117,61	117,6

estes compostos apresentem baixa multiplicidade. Os compostos CrPc, MnPc e FePc tiveram seus estados fundamentais assinalados com as multiplicidades 5, 4 e 3, respectivamente. A diferença energética entre os estados de multiplicidade 1 e 3 para o composto ScPc⁺¹ é de apenas 0,44 Kcal/mol (0,00071 hartree).

Geometrias. A Tabela 7 mostra uma seqüência de cálculos usando vários níveis de teoria para CuPc. Os resultados obtidos foram comparados com os dados experimentais. Os cálculos das otimizações, com o subsequente cálculo das freqüências vibracionais, mostraram que a geometria encontrada por meio do método Hartree-Fock (HF), com os conjuntos de bases 3-21G e 6-31G, não era uma estrutura geométrica de mínima energia, pois os resultados apresentaram uma freqüência negativa duplamente degenerada de alta intensidade, correspondendo a um estiramento assimétrico C^ε-N^β-C^μ. Isto ocorre porque as ftalocianinas são moléculas com grande quantidade de elétrons π e, neste caso, a inclusão explícita da correlação eletrônica é importante para melhor descrever o sistema. A

teoria do funcional da densidade com o funcional híbrido B3LYP mostrou ser a simetria D_{4h} um ponto de mínimo local, em acordo com os resultados experimentais²³, não apresentando nenhuma freqüência negativa. Como o programa ZINDO não faz cálculo de freqüências, não foi possível verificar se a geometria obtida com o método INDO/1 apresentava ou não alguma freqüência imaginária. Para o comprimento da ligação M-N^α, o maior erro absoluto (0,045Å) em relação ao experimental ocorreu com o método HF/6-31G, enquanto que o menor erro absoluto (0,015Å) é previsto pelo método B3LYP/6-31G*. O maior erro absoluto médio (0,020 Å) em relação aos dados experimentais ocorre com o método INDO/1 do programa ZINDO, ao passo que o menor erro absoluto médio (0,014 Å) é obtido com o método B3LYP/6-31G*. Em relação aos ângulos interatômicos, o método INDO/1 é o que apresentou o menor erro absoluto médio (0,62°). Vale lembrar que o método INDO/1, por ser um método semi-empírico (inclui parâmetros experimentais), contém alguma informação sobre a correlação eletrônica.

Tabela 8: Parâmetros geométricos calculados para as metaloftalocianinas com o programa ZINDO.

	CoPc	CrPc	CuPc	MnPc	NiPc	ScPc ⁺¹	TiOPc	VOpc	FePc	ZnPc
O...M	1,628	1,604
M...Plano	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,651	1,072	0,742	0,000	0,000
M-N ^α	1,936	2,054	1,913	2,038	1,897	2,145	2,141	2,155	1,971	1,984
N ^α -C ^ε	1,384	1,383	1,384	1,388	1,385	1,392	1,384	1,384	1,383	1,382
C ^ε -N ^β	1,347	1,351	1,346	1,367	1,346	1,351	1,350	1,351	1,347	1,348
C ^ε -C ^δ	1,452	1,454	1,451	1,433	1,451	1,450	1,452	1,452	1,449	1,453
C ^δ -C ^ρ	1,401	1,401	1,402	1,413	1,402	1,402	1,402	1,402	1,400	1,401
C ^ρ -C ^η	1,389	1,390	1,389	1,380	1,389	1,389	1,389	1,390	1,391	1,390
C ^η -H	1,096	1,096	1,096	1,096	1,096	1,096	1,096	1,096	1,096	1,096
C ^ρ -H	1,095	1,096	1,095	1,096	1,095	1,095	1,096	1,096	1,098	1,095
M...N ^α -C ^ε	127,26	125,02	127,66	125,30	127,95	124,11	125,24	123,67	126,43	126,32
N ^α -C ^ε -N ^β	126,36	126,18	126,48	126,34	126,58	125,71	126,33	126,25	126,75	126,33
C ^α -N ^β -C ^μ	122,76	127,62	121,72	126,09	120,94	128,31	125,49	125,93	123,64	124,69
C ^ε -C ^δ -C ^ρ	133,82	133,06	133,97	133,14	133,98	132,63	133,40	133,22	132,67	133,52
C ^δ -C ^ρ -C ^η	118,17	118,72	118,05	118,80	117,84	118,35	118,40	118,41	116,86	118,36

A completa otimização molecular utilizando o método INDO/1 para todas as metaloftalocianinas foi feita sem restrição de simetria. As estruturas moleculares otimizadas apresentaram simetrias D_{4h} , com exceção dos compostos ScPc, TiOPc e VOPc, cujas simetrias calculadas foram C_{4v} . A Tabela 8 lista os parâmetros geométricos calculados para as várias metaloftalocianinas. Para as ftalocianinas TiOPc e VOPc, a distância calculada do átomo de oxigênio ao metal foi bastante similar entre ambas, cerca de 1,6Å. No entanto, a projeção do átomo de Ti para fora do plano é 44,47% maior do que a projeção do átomo de V: 1,072 Å e 0,742 Å, respectivamente.

O átomo de Sc, no composto ScPc⁺¹ no estado triplete, apresenta uma projeção de 0,651Å para fora do plano molecular. Os cálculos não mostram diferenças significativas nos parâmetros geométricos para ScPc⁺¹ entre os estados singlete e triplete. Os menores valores

para as distâncias M-N^α são observados para os compostos CoPc, CuPc e NiPc, enquanto que os maiores valores são observados para os compostos ScPc⁺¹, TiOPc e VOPc (ver Tabela 8). Estes valores mais altos são esperados devido à projeção do átomo metálico para fora do plano. Os parâmetros geométricos dos anéis pirrólicos e dos anéis benzênicos não sofrem alterações com a permutação dos metais.

Análise populacional. A Tabela 9 apresenta os resultados dos cálculos das cargas atômicas derivadas da análise populacional de Mülliken usando o programa ZINDO com o método semi-empírico INDO/s. Os dados da Tabela 9 mostram uma forte transferência de carga do metal para os nitrogênios ligados N^α.

O vanádio no composto VOPc é o que apresenta a maior carga atômica parcial enquanto que a menor carga atômica é observada para o Cr no composto CrPc. A carga sobre o N^α varia de -0,36 (TiOPc, VOPc) a -0,46 (CuPc).

Tabela 9: Cargas atômicas derivadas da análise populacional de Mülliken para as metaloftalocianinas.

	CoPc	CrPc	CuPc	MnPc	NiPc	ScPc ⁺¹	TiOPc	VOPc	FePc	ZnPc
O	-0,39	-0,44
M	0,85	0,65	0,94	0,72	0,84	1,07	0,86	1,08	0,82	0,67
N ^α	-0,43	-0,39	-0,46	-0,40	-0,43	-0,42	-0,36	-0,36	-0,42	-0,39
C ^ε	0,28	0,23	0,28	0,28	0,28	0,30	0,30	0,23	0,28	0,29
N ^β	-0,41	-0,42	-0,42	-0,41	-0,41	-0,45	-0,41	-0,27	-0,41	-0,41
C ^δ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00	0,00
C ^ρ	-0,04	-0,04	-0,04	-0,04	-0,04	-0,02	-0,04	-0,07	-0,04	-0,04
C ^η	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	-0,04	-0,05	-0,07	-0,05	-0,05

Tabela 10: Ordens de ligação derivadas da análise populacional de Mülliken.

	CoPc	CrPc	CuPc	MnPc	NiPc	ScPc ⁺¹	TiOPc	VOPc	FePc	ZnPc
O...M	2,61	2,53
M-N ^α	0,73	0,76	0,62	0,73	0,73	0,91	0,75	0,68	0,71	0,64
N ^α -C ^ε	1,23	1,23	1,22	1,22	1,22	1,20	1,21	1,23	1,23	1,23
C ^ε -N ^β	1,36	1,36	1,36	1,32	1,36	1,34	1,36	1,37	1,36	1,36
C ^ε -C ^δ	1,12	1,11	1,12	1,14	1,12	1,11	1,12	1,10	1,11	1,12
C ^ε -C ^ρ	1,36	1,37	1,36	1,33	1,35	1,37	1,36	1,37	1,36	1,36
C ^ρ -C ^η	1,48	1,47	1,48	1,50	1,48	1,46	1,47	1,48	1,47	1,47
C ^η -H	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
C ^η -H	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98

Os demais átomos das metalftalocianinas não alteram os valores das cargas atômicas quando são permutados os átomos metálicos.

A Tabela 10 descreve os resultados dos cálculos das metaloftalocianinas para as ordens de ligação. As ordens de ligação calculadas entre os átomos metálicos e o oxigênio, nos compostos TiOPc e VOPc, são 2,61 e 2,53, respectivamente. Estes valores caracterizam ligações triplas. Os valores das ordens de ligação M-N^r situam-se entre 0,62 (CuPc) e 0,91 (ScPc⁺¹). Estes valores indicam ligações simples, embora valores pequenos da ordem de ligação indicam um maior caráter iônico da ligação, *i.e.*, mais polarizada. As ordens de ligação entre os demais átomos das metalftalocianinas não sofrem alterações com o intercâmbio do átomo metálico.

Os resultados dos cálculos para orbital ocupado de mais alta energia (HOMO) e para o orbital virtual de mais baixa energia (LUMO) são apresentados na Tabela 11. As energias dos orbitais de fronteira são importantes em muitas propriedades físico-químicas das moléculas, tais como potencial de ionização, eletroafinidade, eletronegatividade, condutividade, reações químicas, banda de condução, etc. Observa-se, a partir dos dados da Tabela 11, que o orbital LUMO, para todas as metaloftalocianinas, apresenta energia negativa, sendo que o valor calculado para a ScPc⁺¹ no estado triplete é de -4,49 eV, indicando ser este

composto um forte agente oxidante. A maior diferença LUMO-HOMO é calculada para a CrPc.

As Figuras de 2 a 6 mostram uma representação diagramática dos níveis de energia dos orbitais moleculares das metaloftalocianinas, conforme indicação do programa ZINDO. As energias dos orbitais nos diagramas são dadas em *hartree* e estão plotadas no lado esquerdo de cada diagrama. Os orbitais totalmente preenchidos são indicados por ++, e os semipreenchidos são indicados por +- . Do lado esquerdo de cada diagrama orbital encontra-se a representação majoritária do caráter do orbital. No caso em que os orbitais são degenerados (orbitais com mesma energia), o assinalamento do caráter dos orbitais segue a mesma ordem, por exemplo: supondo que apareça no diagrama os seguintes orbitais ++ +- ++ p_x d_{x²-y²} p_z, então o primeiro ++ é assinalado com o caráter p_x, o segundo +-, é assinalado com o caráter d_{z²} e o terceiro, ++, com o caráter p_z. O orbital molecular HOMO não é degenerado para nenhuma das metaloftalocianinas estudadas, no entanto, com exceção da ScPc⁺¹ e da MnPc, cujo LUMO não é degenerado, todas as outras metaloftalocianinas apresenta o LUMO duplamente degenerado. Existe uma considerável diferença de energia entre o HOMO e HOMO-1, aproximadamente 4.0eV, para todas as metaloftalocianinas, com exceção da ScPc+1, cuja diferença é de 0,82 eV. A Tabela 12

Tabela 11: Energias dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO).

	E _{HOMO}		E _{LUMO}		ΔE = E _{LUMO} - E _{HOMO}
	hartree	eV	hartree	eV	
ScPc ⁺¹	-0,309754	-8,43	-0,165175	-4,49	3,934
TiOPc	-0,204730	-5,57	-0,062213	-1,69	3,878
VOPc	-0,204242	-5,56	-0,061800	-1,68	3,876
CrPc	-0,205303	-5,59	-0,057862	-1,57	4,012
MnPc	-0,206396	-5,62	-0,067624	-1,84	3,776
FePc	-0,206543	-5,62	-0,061059	-1,66	3,959
CoPc	-0,206539	-5,62	-0,061195	-1,67	3,955
NiPc	-0,206420	-5,62	-0,061627	-1,68	3,940
CuPc	-0,207058	-5,63	-0,063538	-1,73	3,905
ZnPc	-0,203220	-5,53	-0,059631	-1,62	3,907

mostra a população eletrônica, derivada da análise populacional de Mülliken, para os orbitais metálicos. Para os compostos com multiplicidade maior do que 1, os orbitais com forte caráter metálico são os que acomodam os elétrons desemparelhados. Com exceção do ScPc⁺¹, as metalofalocianinas em estudo não apresentam, no orbital molecular HOMO, contribuições dos orbitais d dos metais. No caso da ScPc⁺¹, o HOMO possui uma pequena contribuição do orbital metálico d_{xy}. O orbital molecular HOMO apresenta caráter n_π (não ligante) para todas as ftalocianinas não importando qual seja o metal, e são formados quase que exclusivamente por orbitais p_z dos carbonos C^s. Os orbitais LUMO possuem caráter predominante π* e são formados principalmente por orbitais atômicos do tipo p_z dos carbonos pirrólicos. Observam-se, em alguns casos, pequenas contribuições dos orbitais p's dos metais.

Tabela 12: Populações dos orbitais d dos metais segundo indicação do programa ZINDO.

	Mult	Carga total	População
ScPc	1	+1	(d _z ²) ⁰ (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ⁰ (d _{xz}) ^{0,2} (d _{yz}) ^{0,2}
	3	+1	(d _z ²) ^{0,2} (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ⁰ (d _{xz}) ^{0,2} (d _{yz}) ^{0,2}
TiOPc	1	0	(d _z ²) ^{0,5} (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ⁰ (d _{xz}) ^{0,5} (d _{yz}) ^{0,5}
VOPc	2	0	(d _z ²) ^{0,5} (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ¹ (d _{xz}) ^{0,5} (d _{yz}) ^{0,5}
CrPc	5	0	(d _z ²) ¹ (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ² (d _{xz}) ² (d _{yz}) ²
MnPc	4	0	(d _z ²) ¹ (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ¹ (d _{xz}) ² (d _{yz}) ¹
CoPc	2	0	(d _z ²) ¹ (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ² (d _{xz}) ² (d _{yz}) ²
NiPc	1	0	(d _z ²) ² (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ² (d _{xz}) ² (d _{yz}) ²
CuPc	2	0	(d _z ²) ² (d _{x-y} ²) ¹ (d _{xy}) ² (d _{xz}) ² (d _{yz}) ²
FePc	3	0	(d _z ²) ¹ (d _{x-y} ²) ^{0,5} (d _{xy}) ¹ (d _{xz}) ² (d _{yz}) ²
ZnPc	1	0	(d _z ²) ² (d _{x-y} ²) ² (d _{xy}) ² (d _{xz}) ² (d _{yz}) ²

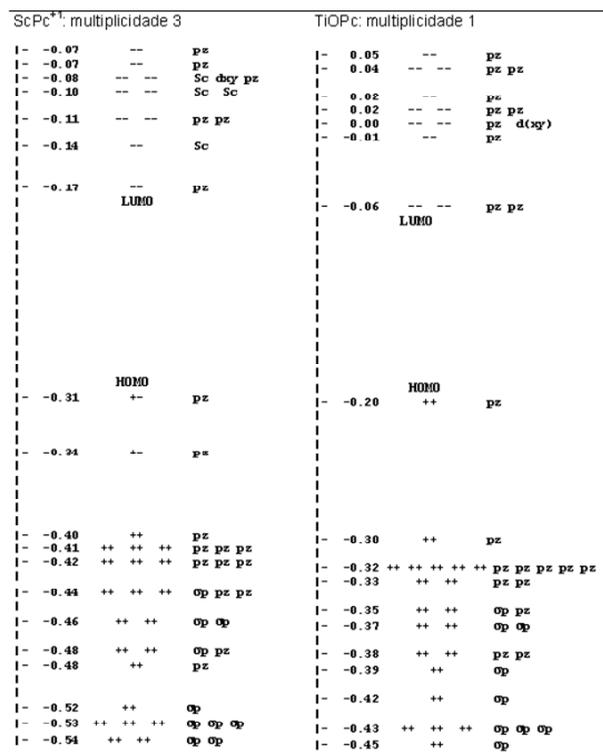
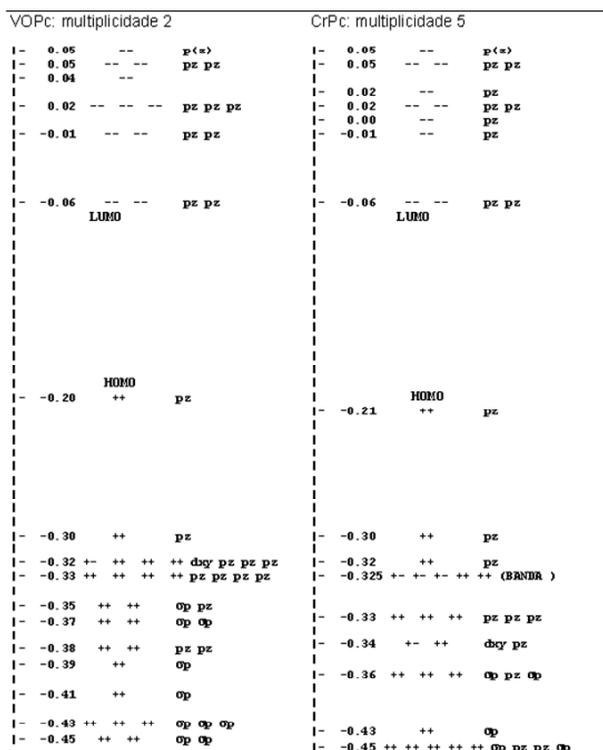


Figura 2: Diagrama dos níveis de energia para os complexos VOPc e CrPc.

Figura 3: Diagrama dos níveis de energia para os complexos ScPc⁺¹ e TiOPc.

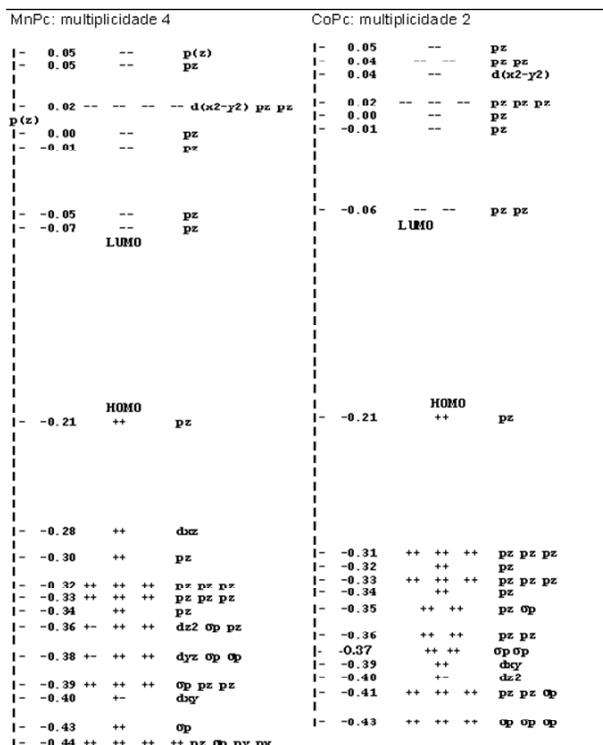


Figura 4: Diagrama dos níveis de energia para os complexos MnPc e CoPc.

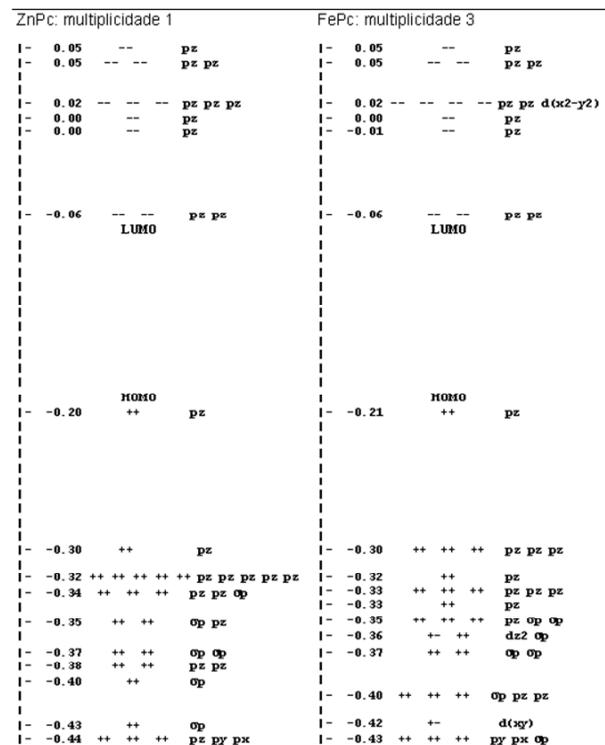


Figura 6: Diagrama dos níveis de energia para os complexos ZnPc e FePc.

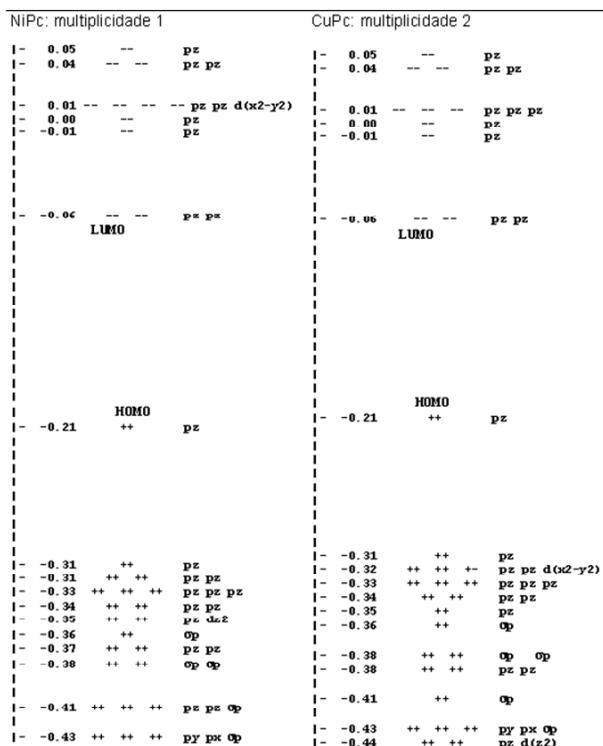


Figura 5: Diagrama dos níveis de energia para os complexos NiPc e CuPc.

Espectros de absorção UV/visível. Os espectros UV/visível são mostrados graficamente na Figura 7. Os respectivos assinalamentos podem ser vistos na Tabela 13. Os espectros calculados para as CoPc, CuPc e VOPc são bastante similares. Estes são constituídos de duas bandas bem características: uma banda de baixa energia (banda Q) com alta força do oscilador, e uma outra de alta energia e baixa força do oscilador (banda B). A banda Q é assinalada como uma transição de natureza $n_{\pi} \rightarrow \pi^*$, correspondendo à excitação HOMO \rightarrow LUMO com um peso percentual superior a 85%. A banda B, para estes compostos, também é assinalada como uma transição de natureza $n_{\pi} \rightarrow \pi^*$, correspondendo a uma excitação HOMO \rightarrow LUMO+5 para os compostos CoPc e CuPc, e HOMO \rightarrow LUMO+4 para o composto VOPc. Embora a diferença de energia entre os estados singlete e triplete do composto ScPc⁺¹ seja pequena (0,44 Kcal/mol), os seus espectros são significativamente diferentes e relativamente mais complexos do que os espectros das outras metal-ftalocianinas. A ftalocianina de ferro apresenta, nos cálculos, apenas uma banda de alta intensidade em 14482 cm⁻¹, cujo vetor momento de

Tabela 13: Assinalamento das transições eletrônicas calculadas com o programa ZINDO/s para as ftalocianinas metálicas.

	Orbitais excitados	Peso da Transição(%)	Energia (cm ⁻¹)	Força do oscilador	Natureza da transição
CoPc	H → L	84	14251,8	0,89	n _π → π*
	H → L+5	98	28475,7	0,03	n _π → π*
MnPc	H → L	91	14131,3	1,08	n _π → π*
	H → L+1	89	15262,5	0,81	n _π → π*
NiPc	H → L	59	14165,8	0,89	n _π → π*
	H → L+1	34			
	H → L+5	60	28240,5	0,02	n _π → π*
	H-4 → L+1	64	33140,7	0,29	π → π*
	H-1 → L	60	33572,2	2,42	π → π*
	H-1 → L+1	72	33827,5	2,74	π → π*
ScPc ⁺¹ Singlete	H → L	54	12784,5	0,72	n _π → π*
	H → L+1	35			
	H → L+5	83	21309,2	0,12	n _π → π*
	H-2 → L+1	56	29842,6	0,48	π → π*
	H → L+9	72	31330,6	0,58	π → π*
	H-2 → L+1	27	31558,5	2,19	π → π*
	H-1 → L	22			
TiOPc	H-2 → L	35	31779,0	1,16	π → π*
	H-9 → L	24	35603,1	0,18	π → π*
	H-5 → L	33			
	H → L+1	87	14080,9	0,92	n _π → π*
	H-2 → L	39	32214,7	0,41	π → π*
	H-1 → L	32	32869,7	1,7	n _π → π*
	H-1 → L+1	46	33275,5	2,55	n _π → π*
VOPc	H → L+9	24	34492,0	0,96	n _π → π*
	H-8 → L+1	21	35568,0	0,17	n _π → π*
ZnPc	H-7 → L+1	18			
	H → L+1	89	13986,9	0,89	n _π → π*
ZnPc	H → L+4	94	28418,0	0,02	n _π → π*
	H → L	90	14189,0	0,93	n _π → π*
	H → L+4	96	28404,8	0,02	n _π → π*
	H-2 → L	70	32748,6	0,15	π → π*
	H-1 → L	67	33441,6	2,15	π → π*
	H → L+8	43	34755,7	0,51	n _π → π*
ZnPc	H-3 → L+3	14	44045,9	0,34	π → π*
	H-8 → L	14			

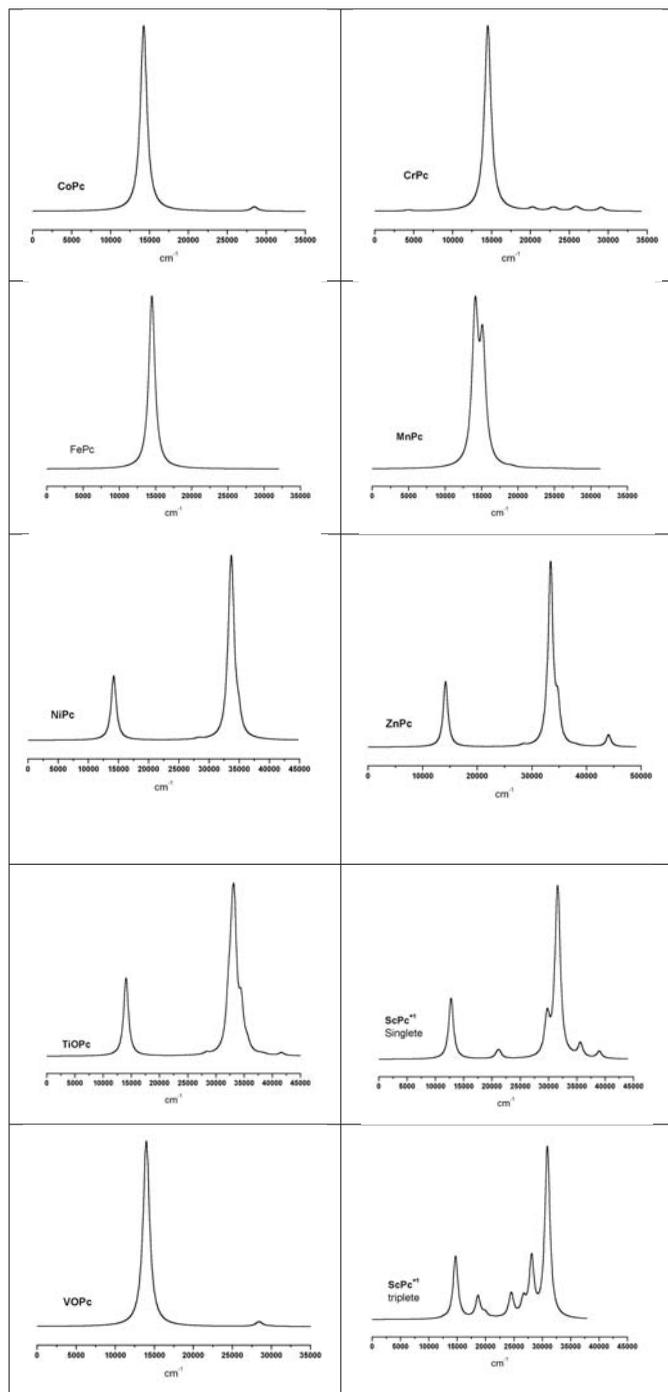


Figura 7: Simulação dos espectros eletrônicos das metalofalocianinas calculados com o programa ZINDO/INDO/s.

transição está contido no plano molecular. A ftalocianina de cromo, em seu estado quintoplete, apresenta a banda Q com alta intensidade e uma série de transições de baixa força do oscilador entre 20.000cm^{-1} e 30.000cm^{-1} .

O composto MnPc apresenta duas bandas bastante próximas uma da outra em 14.131cm^{-1} e 15.262cm^{-1} , respectivamente. Ambas são de natureza $n_{\pi} \rightarrow \pi^*$, sendo que a primeira corresponde a uma excitação HOMO \rightarrow LUMO e a segunda a uma excitação HOMO \rightarrow LUMO+1. O espectro eletrônico da ftalocianina de zinco lembra bastante o espectro do TiOPc. Os dois espectros apresentam seis bandas calculadas, sendo duas mais intensas e três de mais baixa intensidade.

O composto cujo o pico se encontra mais deslocado para o vermelho é a ftalocianina de escândio no estado singlete. Enquanto que a ftalocianina de escândio no estado triplete é a que se encontra mais deslocada para o azul. As demais ftalocianinas metálicas apresentam o pico da banda Q calculado no intervalo entre 690nm e 715nm.

Conclusões

A teoria do funcional da densidade com o funcional de troca e correlação B3LYP mostrou ser eficiente no estudo das propriedades eletrônicas e estruturais da tetrabenzoporfirina (TBP) e da ftalocianina de cobre. As geometrias moleculares das ftalocianinas metálicas, completamente otimizadas sem restrição de simetria, usando o programa ZINDO com o método INDO/1, mostraram que as simetrias destas ftalocianinas é D_{4h} com exceção dos compostos ScPc, TiOPc e VOPc, cujas simetrias calculadas foram C_{4v} , havendo uma considerável projeção do átomo metálico para fora do plano molecular nestes últimos casos. As análises populacionais das ftalocianinas metálicas feitas com o método INDO/s mostrou que a carga sobre o átomo metálico varia de 0,65 (CrPc) a 1,08 (VOPc). As cargas sobre os N^{α} variam de -0,36 (TiOPc, VOPc) a -0,46 (CuPc). As ordens de ligação $O \cdots M$ calculadas nos compostos TiOPc e VOPc são, respectivamente: 2,61 e 2,53. Enquanto que a ordem de ligação $M \cdots N^{\alpha}$ varia de 0,62 a 0,91, caracterizando uma ligação simples. A diferença LUMO – HOMO calculadas com o programa ZINDO situa-se entre

3,876 eV (VOPc) e 4,012 (CrPc). Os assinalamentos dos espectros de UV/visível também foram feitos para as ftalocianinas metálicas usando o método INDO/s e a interface gráfica cerius 3.8.

Agradecimentos

Os autores agradecem à pró-reitoria de pesquisa e pós-graduação da Universidade Estadual de Goiás pelo suporte à realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Loutfy R.O.; Cheng Y.C. *J. Chem. Phys.*, v.73, p.2902-2910, 1980.
2. Hor, A.M.; Loutfy, R.O.; Hsiao, C.K. *Appl. Phys. Lett.*, v.42, p.165-167, 1983.
3. Loutfy, R.O.; McIntyre, L.F. *Can. J. Chem.*, v.61, p.72-77, 1983.
4. Rieke, P.C.; Armstrong, N.R. *J. Am. Chem. Soc.*, v.106, p.47-50, 1984.
5. Loutfy, R.O.; Hor, A.M.; Rucklidge, A. *J. Imag. Sci.*, v.31, p.31-37, 1987
6. Loutfy, R.O.; Hor, A.M.; Hsiao, C.K.; Baranyi, G.; Kazmaier P. *Pure Appl. Chem.*, v.60, p.1047-1054, 1988.
7. Grammatica, S.; Mort, J. *J. Appl. Phys. Lett.*, v.38, p.445-446, 1981.
8. Enokida, T.; Hirohashi, R.; Nakamura, T. *J. Imag. Sci.*, v.34, p.234-242, 1990.
9. Braun, A.E.; Tcherniac, J. *Ann. Ber.*, v.40, p.2709-2718, 1907.
10. Diesbach, H.E.; Weid, E. *Helv. Chim. Acta*, v.10, p.886-896, 1927.
11. Dent, C.E.; Linstead, R.P.; Lowe, A.R.J. *J. Chem. Soc.*, v. 2, p.1033-1039, 1934.
12. Robertson, J.M. *J. Chem. Soc.*, v.1, p.615-621, 1935.
13. Maitrot, M.; Guillaud, G.; Boudjema, B.; André, J. J.; Strzelecka, H.; Simon, J.; Even, R. *Chem. Phys. Lett.* v.133, p.59, 1987.
14. Zhu, D.G; Petty, M.C.; Harris, M. *Sensor Actuat. B-Chem.*, v.2, p.265-269, 1990.
15. Saji, T. *Phthalocyanines: properties and applications*. New York, VCH, 1993. p.59-60.
16. Soares Neto, Luciano Alves. Estudo químico – quântico de metal – ftalocianinas e metal – tetraazoporfirinas e sua interação com vários gases di e tri-atômicos. São Carlos, 1995. 77p. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.
17. Soares, L.A.; Trsic, M.; Berno, B.; Aroca, R. *Spectrochim. Acta Part A*, v. 52, p.1245-1253, 1996.
18. Zerner, M.; Loew, G.H.; Kirchner, R.F.; Mueller-Westerhoff, U.T. *J. Am. Chem. Soc.*, v.102, p.589-599, 1980.
19. Anderson, W.P.; Edwards, W.D.; Zerner, M.C. *Inorg. Chem.*, v.25, p.2728-2732, 1986.
20. Anderson, W.P.; Cundari, T.R.; Zerner, M.C. *Int. J. Quantum Chem.*, v.39, p.31-45, 1991.
21. Ridley, J.; Zerner, M.C. *Theor. Chim. Acta*, v.32, p.111-134, 1973.
22. Bacon A.D; Zerner, M.C. *Theor. Chim. Acta*, v.53, p.21-54, 1979.
23. Brown, C.J. *J. Chem. Soc. A*, v. 10, p. 2488, 1968.

Ademir J. Camargo^{1*},
Hamilton B. Napolitano¹,
Solemar S. Oliveira¹

¹ Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG, CP 459, CEP 75001-970, Anápolis, GO, Brasil

* E-mail: ajc@ueg.br

Análise da difração dos Raios X

Por Hamilton Napolitano, Ademir Camargo, Yvonne Mascarenhas, Ivo Vencato e Carlito Lariucci

Apresentamos neste trabalho aspectos teóricos da difração de raios X procurando discutir os principais conceitos envolvidos neste fenômeno a partir da interação entre radiação e matéria. Desenvolve-se uma formulação da lei de Bragg para a difração considerando a interação da radiação X com a matéria cristalina. Aplicamos ainda a lei de Bragg em um exemplo cotidiano para estimular o aprendizado e o uso desse fenômeno amplamente aplicável.

Palavras-chave: *Difração dos raios X; cristalografia; estrutura molecular.*

We present in this paper theoretical aspects of X-ray diffraction aiming the discussion of the main concepts of this phenomenon from the interaction between radiation and matter. One formulation of Bragg's law to diffraction is obtained considering interaction between X radiation and crystalline matter. Additionally we apply this formulation to one simple and daily example in order to stimulate students go ahead to learn and use the large possible application of this phenomenon.

Keywords: *X ray diffraction, crystallography and molecular structure.*

Introdução

A Química é um ramo da ciência interessado em entender a matéria e suas transformações e, quando aplicada ao entendimento da matéria a nível atômico, o conhecimento do arranjo dos átomos nas moléculas e no cristal é extremamente útil para o entendimento, por exemplo, das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos. Como não somos capazes de ver a matéria a nível atômico, precisamos necessariamente de algo que nos auxilie, se de fato queremos obter informações a esse nível de resolução. Talvez o primeiro auxílio que nos venha à mente seja imaginar um microscópio ótico que ampliasse sucessivas vezes o tamanho do objeto de forma tal que pudéssemos olhar diretamente a imagem, podendo ver, por exemplo, a distribuição atômica. Infelizmente isto não é possível. A razão está na incompatibilidade entre o comprimento de onda que nossos olhos podem ver ($\lambda \approx 4000$ a 7000 \AA), e daquele que seria necessário para construirmos tal microscópio ($\lambda \approx 0,5$ a $2,5 \text{ \AA}$), ou seja, não podemos construir um “microscópio ótico de resolução atômica”. Se estivermos decididos a conhecer a estrutura a nível atômico, precisamos então lançar mão de alguma alternativa que nos permita ver, mesmo que indiretamente, a correspondente imagem. Felizmente tais alternativas existem, e uma das mais frutíferas é aquela que faz uso da difração dos raios X.

A difração é um fenômeno de utilidade diversa na pesquisa científica. Suas implicações sustentam o arcabouço teórico das técnicas difratométricas como, por exemplo, a cristalografia de raios X. É um assunto bem conhecido de todos que estudam fenômenos ondulatórios, sendo abordado por vários livros texto e ilustrado por diversas experiências de Química e/ou Física. Pode ser utilizada para explicar desde a localização dos máximos e mínimos na experiência de fenda única até a descrição de padrões observados em sólidos cristalinos quando expostos à radiação X. A difração é verificada, por exemplo, quando um feixe de fótons incide sobre um obstáculo contendo um ou mais orifícios com dimensões da ordem de seu comprimento de onda, sendo assim uma evidência conclusiva da natureza ondulatória da luz. Quando verificamos a difração de elétrons ou nêutrons temos, por outro lado, uma evidência do caráter

ondulatório da associação onda-partícula atribuída à matéria. Essas ondas associadas a partículas materiais por de Broglie devem satisfazer à conhecida e útil relação

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (1)$$

onde h é a constante de Planck e c é a velocidade da luz, que corresponde à velocidade de propagação de qualquer onda eletromagnética no vácuo. A descrição a seguir dará ênfase ao caráter ondulatório deste fenômeno, uma vez que estará restrita à difração por ondas eletromagnéticas.

Podemos destacar três fenômenos na interação entre a radiação e a matéria: *absorção*, *emissão*, e *espalhamento*. Enquanto a absorção está associada principalmente às transições de estados eletrônicos para níveis de mais alta energia, chegando em alguns casos à ionização de átomos, a emissão é a radiação resultante do retorno desses estados excitados para os níveis de menor energia. O espalhamento é a radiação emitida pelas cargas aceleradas sob ação do campo elétrico da onda incidente sendo, ao lado da interferência, o fenômeno de interesse para analisarmos a difração. As diversas técnicas espectroscópicas e/ou difratométricas disponíveis utilizam esses fenômenos, em alguma banda do espectro eletromagnético, para extrair indiretamente informações sobre a estrutura da matéria, uma vez que a absorção, a emissão e o espalhamento do feixe incidente são específicos para cada composto.

A divisão do espectro eletromagnético em intervalos de comprimento de onda é uma conveniência prática para distinção das espectroscopias, sendo todas estas regiões (ou bandas) corretamente descritas pelas equações de Maxwell. O que caracteriza as diversas regiões deste espectro é o intervalo de comprimento de onda λ (ou de energia E , ou então de frequência ν), devendo satisfazer a Equação (1). Portanto energia, frequência e comprimento de onda são três diferentes opções para caracterizarmos uma onda. Todo espectro eletromagnético é constituído de ondas em que os campos elétrico e magnético desempenham o papel de transportadores de energia.

Se considerarmos um feixe de luz com comprimento de onda muito maior que as distâncias interatômicas ($\lambda \approx 5000 \text{ \AA}$, por exemplo), e ainda muito menor do que as dimensões do objeto macroscópico com os quais interage, podemos estudar a interação desta radiação com

a matéria através da aproximação da óptica geométrica que, no sentido restrito do termo, refere-se à explicação geométrica das leis da *refração* e da *reflexão*. O raio luminoso é, assim, uma reta orientada no espaço que indica a direção e o sentido de propagação da luz. Nesse contexto, a refração e a reflexão podem ser extraídas somente a partir do espalhamento.

Quando o feixe desta radiação tem comprimento de onda da ordem das distâncias interatômicas ($\lambda \approx 1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$, por exemplo), devemos distinguir duas situações: (1) quando o arranjo atômico é aleatório (gás, por exemplo) ou (2) quando o arranjo atômico é ordenado periodicamente (cristal). No primeiro caso, a interferência entre as ondas espalhadas não segue nenhuma regularidade, não sendo totalmente construtiva ou destrutiva para todas direções, pois a diferença de fase entre elas é aleatória. No segundo caso, a interferência obedece a regularidades, sendo destrutiva ou construtiva para todas direções. Este fenômeno é conhecido como *difração*. A condição de interferência construtiva em amostras cristalinas foi analisada por W. L. Bragg¹ que propôs uma equação relativamente simples, que informa a direção dos feixes difratados. Estabeleceu-se assim a lei de Bragg. A Figura 1 apresenta em forma de organograma os principais fenômenos e conceitos envolvidos na difração da radiação X, quando pensada a partir da interação entre *radiação* e *matéria*, conforme descrita anteriormente.

No final do século XIX, em 1885, o físico alemão W. Röntgen descobriu uma nova radiação muito penetrante, denominando-a *raios X*, sendo por este feito o ganhador, em 1901, do primeiro prêmio Nobel de Física. Como não foi possível inicialmente constatar os fenômenos da reflexão e da refração, sua natureza ondulatória foi na época questionada. A difração de raios X pelos cristais foi descoberta em 1911 pelo físico alemão Max von Laue² que, em 1914, ganhou o prêmio Nobel de Física pela detecção da interferência destas ondas difratadas. Este trabalho é uma evidência tanto da natureza ondulatória dessa nova radiação quanto da periodicidade tridimensional da matéria cristalina, com períodos da ordem do tamanho das distâncias interatômicas. Max von Laue verificou que o fenômeno do espalhamento discreto poderia ser descrito em termos da difração por uma rede tridimensional, demonstrando assim que os cristais constituem uma rede natural para difração dos raios X.

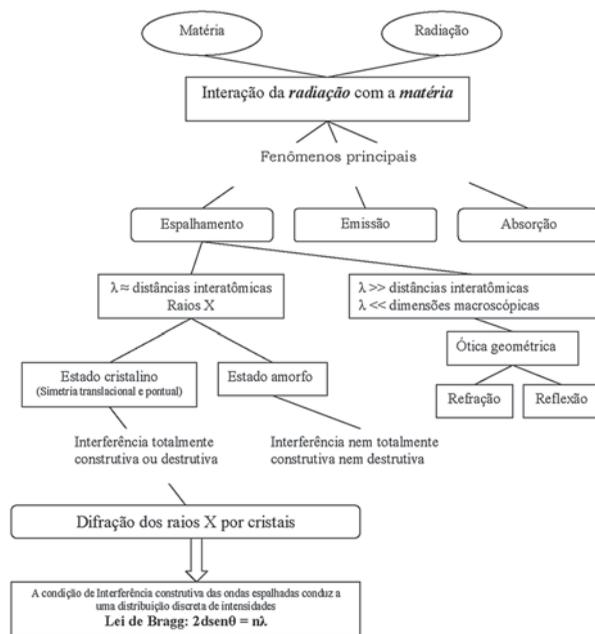


Figura 1: Fenômenos e conceitos apresentados hierarquicamente em forma de organograma para a difração de raios X, organizados a partir da interação entre radiação e matéria.

Uma discussão ainda presente no final do século XIX era a continuidade *versus* atomicidade da matéria. Suspeitas baseadas no número de Avogadro e densidade de alguns materiais (NaCl, por exemplo)³ apontavam para a hipótese da estrutura corpuscular ou atômica da matéria. A prova experimental definitiva da atomicidade da matéria é um outro triunfo desse experimento de Laue. Assim, as hipóteses de *cela unitária* e *retículo*³ ficaram também confirmadas. Cella unitária é a unidade básica estrutural, constituída por um paralelepípedo, que se repete por translação, a partir do qual todo volume do cristal pode ser construído pelo empilhamento regular do conjunto destes. Retículo é uma rede tridimensional de pontos, gerada pelos vértices das celas unitárias, o que implica em que cada um desses pontos tenha exatamente a mesma vizinhança para todas as direções. A proposta da existência desses retículos data do século XIX, sendo os mesmos conhecidos como retículos de Bravais, em homenagem ao seu criador Augusto Bravais (1811 – 1863).

A dedução da fórmula fundamental por W. L. Bragg para análise estrutural da matéria ocorreu em 1912,

sendo uma forma analítica de extrairmos informações do fenômeno da difração. A partir de sua descrição e da intensidade associada a cada direção difratada podemos obter diversas informações sobre a estrutura da matéria, como: (1) conhecimento do tipo de retículo cristalino associado ao ordenamento dos átomos; (2) estrutura molecular; (3) simetria envolvida no empacotamento; (4) estrutura cristalina, entre outros. A utilidade prática desta teoria pode ser avaliada pela quantidade de estruturas moleculares resolvidas, atingindo a ordem de centenas de milhares, disponíveis, por exemplo, nos bancos de dados do *Cambridge Crystallographic Data Centre*⁴, para estruturas de moléculas pequenas, e do *Protein Data Bank*⁵, para estruturas de macromoléculas.

Antes de entrar diretamente na descrição da difração dos raios X é válido alertar ao estudante que existe uma diferença entre o modelo analítico desenvolvido por W. L. Bragg (através da “reflexão” especular pelas famílias de planos) e a realidade física. O objetivo deste trabalho é descrever o fenômeno da difração a partir dos principais conceitos envolvidos, sempre buscando uma adequação entre nosso pensamento e a realidade física.

Difração de Raios X e a Lei de Bragg

O raio X é uma radiação eletromagnética situada na região entre os raios gama e ultravioleta, com intervalo de comprimento de onda de particular interesse para o fenômeno da difração por cristais variando entre 0,4 e 2,0 Å. Do ponto de vista da teoria quântica, os raios X podem ser vistos como um feixe de fótons com energia $h\nu$. Pela alta frequência desta radiação, fica evidente que possuem alta energia, conforme a Equação (1).

Quando um feixe de raios X atinge algum material, seus elétrons são forçados a oscilar devido ao campo elétrico da radiação incidente, tornando-se uma nova fonte espalhadora em todas as direções⁶, uma vez que carga acelerada emite radiação. Devido à forte interação entre o campo elétrico e os meios materiais, quando comparada com as interações de campos magnéticos com estes meios, pode-se afirmar numa primeira aproximação, que apenas o campo elétrico aparece na interação dos raios X com a matéria quando estamos analisando o espalhamento. Quando o comprimento de onda dessa

radiação espalhada for o mesmo comprimento de onda da radiação incidente, temos o espalhamento elástico. Nossa análise está restrita ao *espalhamento elástico* e coerente.

Como o comprimento de onda λ dos raios X é da ordem das distâncias entre os átomos que constituem a matéria, ocorrerá a difração desta onda espalhada pelos diversos espalhadores (átomos ou elétrons) no interior da amostra. Esses espalhadores discretos são uma das conseqüências da atomicidade da matéria^{3,7}. Essa difração pode ser explicada pelo *princípio de Huygens* que, qualitativamente, diz que “todos os pontos de uma frente de onda de luz podem ser considerados fontes puntiformes que produzem ondas secundárias”. Claro que, se a disposição dos átomos na amostra for aleatória, não haverá relações fixas de fase entre as ondas espalhadas (espalhamento incoerente, portanto), e o efeito combinado das diversas ondas espalhadas será difuso. No entanto, se a distribuição dos átomos obedecer a algum padrão regular, o efeito combinado dessas ondas difratadas também obedecerá a um padrão regular, recíproco ao padrão de distribuição dos átomos.

Com o objetivo de localizar geometricamente as direções de interferência construtiva, representamos um cristal por uma distribuição discreta de densidade eletrônica⁸, parcialmente representada na Figura 2. Esta figura mostra um átomo a_2 posicionado em M , que está a uma distância r do átomo a_1 , posicionado na origem O . Os átomos a_1 e a_2 são dois centros espalhadores, o vetor unitário s_0 representa a direção do feixe incidente enquanto o vetor s , também unitário, representa uma direção particular do feixe espalhado.

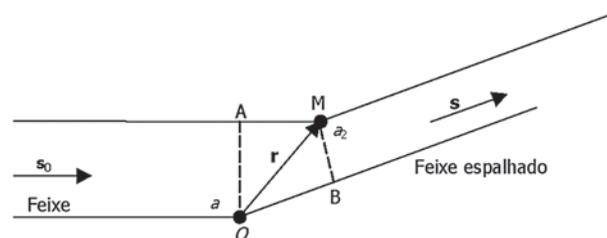


Figura 2: Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. As direções dos feixes de raios X incidentes e espalhadas estão representadas pelos vetores unitários s_0 e s , respectivamente. Os átomos a_1 e a_2 ilustram dois centros espalhadores da amostra.

A diferença de caminho ótico entre as duas ondas espalhadas pelo conteúdo eletrônico dos átomos a_1 e a_2 é: $\delta = \overline{OB} - \overline{AM} = \mathbf{r} \cdot (\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)$. Considerando a radiação incidente monocromática com comprimento de onda λ , a diferença de fase entre essas duas ondas será

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta = 2\pi \mathbf{r} \cdot \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda} \equiv 2\pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S} \quad (2)$$

mostrando que o cálculo da interferência entre as ondas espalhadas não depende explicitamente dos três parâmetros \mathbf{s} , \mathbf{s}_0 e λ , mas unicamente da combinação $\frac{\mathbf{s} - \mathbf{s}_0}{\lambda} = \mathbf{S}$. Para que as duas ondas espalhadas estejam

em fase, é necessário que a diferença de caminho entre elas seja zero ou um número inteiro de comprimento de onda, ou seja, $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S} \equiv$ (inteiro ou zero).

Para o espalhamento elástico, cada feixe de raios X espalhado na direção \mathbf{S} possui o mesmo comprimento de onda λ do feixe incidente, porém é uma onda que tem fase e amplitude própria. Conforme descrito na Equação (2), a fase depende da mudança de direção \mathbf{S} em relação ao feixe incidente, e da posição \mathbf{r} do espalhador. A amplitude do feixe espalhado depende da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ dos espalhadores, ilustrado pelos átomos a_1 e a_2 na Figura 2. O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser expresso a partir da *função espalhamento* $F(\mathbf{S})$. Quando $\rho(\mathbf{r})$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento nos fornece o *fator de espalhamento atômico*, normalmente identificado pela letra f , que é igual à amplitude da onda espalhada pelo átomo dividida pela amplitude da onda espalhada por um único elétron nas mesmas condições. A Figura 3 ilustra o comportamento da amplitude dessa onda resultante espalhada por um único átomo em função do ângulo θ , que é a metade do intervalo angular definido pelos vetores \mathbf{s} e \mathbf{s}_0 , conforme pode ser visto através da Figura 4. Dentre as várias características relevantes do fator de espalhamento atômico para o fenômeno da difração, podemos destacar: (1) depende de $\text{sen}\theta/\lambda$, justificando às vezes sua representação por $f(\mathbf{S})$, de forma que f decresce com o aumento de $\text{sen}\theta/\lambda$; (2) todos os elétrons do átomo espalham em fase para o ângulo de espalhamento $\theta = 0$, onde $f = f(0)$ corresponde ao número

de elétrons no átomo, pois não há diferença de caminho ótico entre os diversos elétrons conforme ilustrado na Figura 2; (3) depende da temperatura, ou seja, quanto maior o movimento térmico dos átomos, maior o seu raio médio, e mais acentuado será o decaimento com $\text{sen}\theta/\lambda$; (4) se considerarmos um átomo pontual, todos seus elétrons estarão no mesmo ponto e não haverá diferença de caminho ótico entre as ondas espalhadas por cada elétron, e assim $f = f(0) = Z$ para todas as direções de espalhamento. Portanto a amplitude do feixe de raios X espalhado para um átomo particular j é descrita pelo fator de espalhamento atômico f_j .

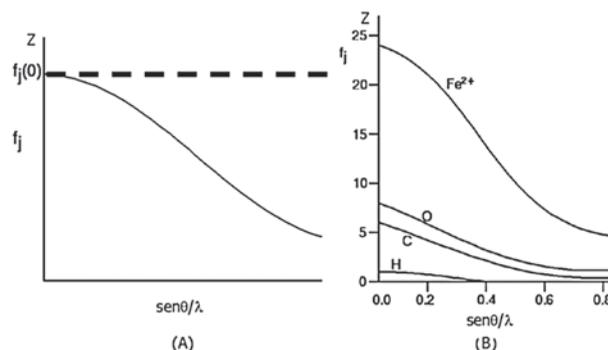


Figura 3: Dependência do fator de espalhamento atômico f com $\text{sen}\theta/\lambda$. $f_j(0) = Z$ corresponde ao número de elétrons do átomo. (A) Comportamento qualitativo para um átomo qualquer; a reta horizontal tracejada refere-se a um átomo hipotético pontual e estacionário. (B) Ilustração quantitativa do fator de espalhamento atômico para alguns átomos típicos em estruturas cristalinas.

Se agora analisarmos a Figura 2, veremos que o espalhamento da radiação por um átomo a_j em relação à origem da cela unitária é dado por $\mathbf{f}_j = f_j \cdot \exp(2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S})$. Como a_j está na origem, ($\mathbf{r}_j = 0$), $\mathbf{f}_j = f_j$, onde f_j é o fator de espalhamento atômico do átomo a_j , que depende do número total de elétrons desse átomo e da direção do feixe espalhado. Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária (por ser o menor espaço físico que se repete por translação). A amplitude total da onda espalhada pela cela unitária, $F(\mathbf{S})$, será a soma das contribuições dos N átomos da cela unitária

$$F(\mathbf{S}) = \sum_{j=1}^N f_j \cdot \exp(2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}) \quad (3)$$

onde f_j é o fator de espalhamento atômico do j -ésimo átomo da cela unitária.

Podemos caracterizar inúmeras famílias de planos reticulares (planos que passam por pontos do retículo) através de três números inteiros hkl , denominados índices de Miller, e por suas respectivas distâncias interplanares d_{hkl} . É de grande utilidade definirmos o espaço recíproco ao espaço do retículo já definido, que passa a ser denominado *espaço recíproco*, e cujos parâmetros reticulares são

$$|a^*| = \frac{1}{d_{100}}, \quad |b^*| = \frac{1}{d_{010}} \quad \text{e} \quad |c^*| = \frac{1}{d_{001}}, \quad \text{e} \quad \text{que}$$

vetorialmente são dados pelas seguintes relações

$$\mathbf{a}^* = \frac{\mathbf{b} \times \mathbf{c}}{V}; \quad \mathbf{b}^* = \frac{\mathbf{c} \times \mathbf{a}}{V}; \quad \mathbf{c}^* = \frac{\mathbf{a} \times \mathbf{b}}{V} \quad (4)$$

onde V é o volume da cela unitária do espaço direto dado por $V = \mathbf{a} \cdot \mathbf{b} \times \mathbf{c}$.

A quantidade $\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$ na Equação (3) corresponde ao produto escalar entre o vetor posição de cada átomo $\mathbf{r}_j = x_j \mathbf{a} + y_j \mathbf{b} + z_j \mathbf{c}$ e o vetor do espaço recíproco $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$, onde x_j, y_j e z_j são as coordenadas fracionárias para o átomo particular j da cela unitária. Assim os índices de Miller podem ser utilizados para indicar: (1) um conjunto de planos paralelos reticulares, (2) um plano reticular desta família, (3) uma face do cristal paralela a este plano e (4) a direção perpendicular a esse plano que é coincidente com o vetor de espalhamento \mathbf{S} , como se vê na Figura 4.

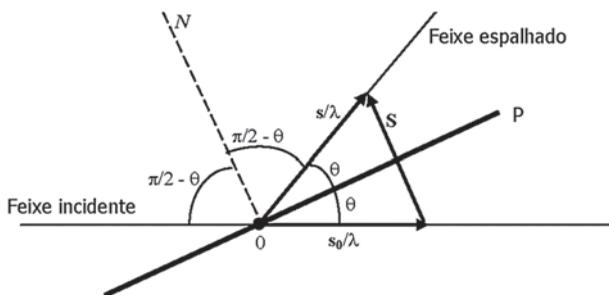


Figura 4: Dependência do vetor espalhamento \mathbf{S} com \mathbf{s} e \mathbf{s}_0 . O diagrama demonstra o espalhamento da onda incidente para um ângulo particular 2θ . Por definição, o vetor \mathbf{S} indica a direção que satisfaz a condição de interferência construtiva para o feixe espalhado; seu módulo $|\mathbf{S}|$ é dado por $2\text{sen}\theta/\lambda$. P representa o plano reticular e N é a normal a esse plano reticular.

Conforme já mencionado e ilustrado na Figura 4, a direção do vetor $\mathbf{S} = \frac{\mathbf{s} - \mathbf{s}_0}{\lambda}$ é perpendicular ao plano reticular que forma um ângulo θ com os feixes incidente e espalhado, coincidindo com a direção de \overline{ON} , que bi-secciona o ângulo formado entre \mathbf{s} e \mathbf{s}_0 . Como o ângulo entre a direção de observação e o feixe incidente é 2θ , temos que o módulo do vetor \mathbf{S} é dado por

$$\left| \frac{\mathbf{S}}{2} \right| = \left| \frac{\mathbf{s}}{\lambda} \right| \text{sen}\theta. \quad \text{Como } |\mathbf{s}| = 1, \text{ por ser unitário, temos}$$

$$S = \frac{2 \text{sen}\theta}{\lambda} \quad (5)$$

A Equação (5) nos informa qual a magnitude do vetor espalhamento \mathbf{S} . Agora veremos quais são as direções permitidas para que o vetor \mathbf{S} satisfaça a condição indicada na Equação (2). Max von Laue apresentou uma explicação para o padrão de difração, exemplificado na Figura 5, considerando o arranjo de átomos igualmente espaçados no cristal. Para isto o cristal é visto como uma rede ideal de difração tridimensional, de forma a constituir um arranjo tridimensional infinito de pontos uniformemente espaçados ao longo de \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} . Assim o máximo de difração ocorrerá apenas para algumas direções particulares definida pelo vetor \mathbf{S} . Como o produto $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ é nulo ou inteiro, então esse requerimento deve satisfazer às condições:

$$\begin{aligned} \mathbf{S} \cdot \mathbf{a} &= h \\ \mathbf{S} \cdot \mathbf{b} &= k \\ \mathbf{S} \cdot \mathbf{c} &= l \end{aligned} \quad (6)$$

onde h, k , e l são inteiros. As Equações (6) são conhecidas como equações de Laue que, satisfeitas simultaneamente, estabelecem a condição para a existência de um feixe difratado na direção perpendicular ao plano definido pelos índices hkl .

O significado físico da primeira condição $\mathbf{S} \cdot \mathbf{a} = h$ nas Equações (6), em uma dimensão, é que a extremidade do vetor recíproco \mathbf{S} está restrita a um conjunto de planos no espaço recíproco que são perpendiculares à direção de \mathbf{a} com espaçamento igual a h/a . Os planos sucessivos

equidistam h/a a partir da origem, conforme mostrado na Figura 6. Estendendo esta idéia para três dimensões, para que todas as condições de Laue das Equações (6) sejam satisfeitas, a extremidade do vetor \mathbf{S} está agora restrita à intersecção dos três conjuntos de planos no espaço recíproco, espaçados h/a , k/b e l/c para as direções \mathbf{a} , \mathbf{b} e \mathbf{c} , respectivamente. O padrão de difração será então a intersecção desses três planos, que produz um arranjo tridimensional de pontos no espaço recíproco, correspondendo à rede formada pelas Equações (4).

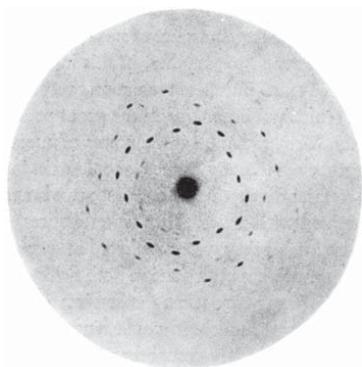


Figura 5: Figura de difração do Sulfato de Cobre. Diagrama de Laue [2]. Esta figura histórica ilustra um padrão de difração produzido pelos feixes difratados por uma amostra cristalina. A disposição geométrica dos pontos é explicada pelas condições de Laue das Equações (6).

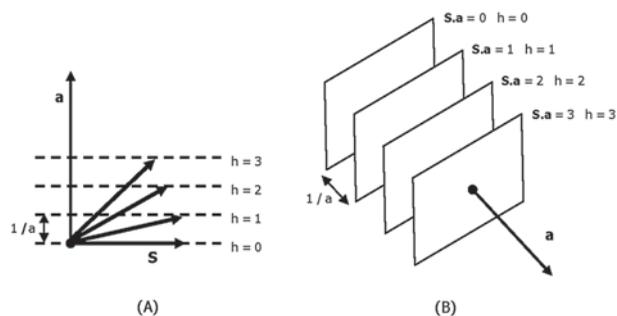


Figura 6: Representação geométrica do significado físico da condição de Laue $S \cdot a = h$. (A) As retas tracejadas são uma família de planos no espaço recíproco perpendiculares à direção \mathbf{a} , com espaçamento interplanar igual a $1/a$; as direções representadas para o vetor \mathbf{S} satisfazem a relação $S \cdot a = h$. (B) Representação tridimensional da parte (A) para facilitar a visualização.

Uma forma alternativa para compreender estas condições de Laue é analisar o cristal como sendo constituído por um empilhamento tridimensional de células unitárias. Isto equivale, por exemplo, a n_1 translações na direção \mathbf{a} , n_2 na direção \mathbf{b} e n_3 na direção \mathbf{c} . A amplitude total da onda espalhada $K(\mathbf{S})$ por esta pilha de células unitárias será

$$K(\mathbf{S}) = F(\mathbf{S}) \times \sum_{r=0}^{n_1} \exp(2\pi i \mathbf{a} \cdot \mathbf{S}) \times \sum_{u=0}^{n_2} \exp(2\pi i \mathbf{b} \cdot \mathbf{S}) \times \sum_{v=0}^{n_3} \exp(2\pi i \mathbf{c} \cdot \mathbf{S}) \quad (7)$$

onde $F(\mathbf{S})$ é a onda espalhada pela célula unitária que contém a origem do vetor \mathbf{S} , dado pela Equação (3). Como o cristal é composto por uma grande quantidade dessas

células, a somatória $\sum_{t=1}^{n_t} \exp(2\pi i \mathbf{a} \cdot \mathbf{S})$ é igual a zero a

menos que o argumento da exponencial seja um número inteiro de 2π , ou seja, $\mathbf{a} \cdot \mathbf{S} \equiv \text{inteiro}$. O mesmo argumento vale para as outras duas somatórias. Dessa forma, as únicas condições em que $K(\mathbf{S})$ é diferente de zero são as equações de Laue, representadas pelas Equações (6).

A equação fundamental $\mathbf{S} = \frac{\mathbf{s} - \mathbf{s}_0}{\lambda}$ pode ser

representada através de uma construção geométrica dada pela equação de Bragg, conforme representado na Figura 7.

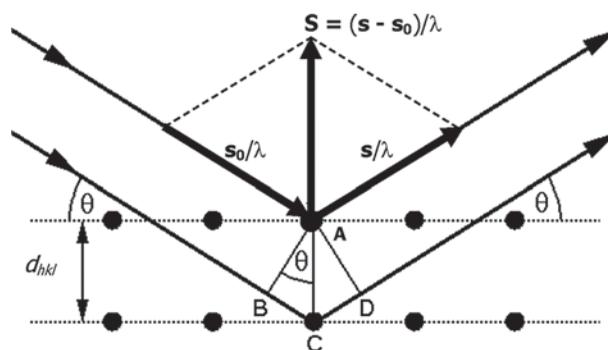


Figura 7: Representação esquemática (fora de escala) da equação de Bragg. θ é o ângulo entre o feixe de raios X incidente e o plano difratante hkl . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é $BC + CD = 2d_{hkl} \sin \theta$. A condição de difração é verificada quando a diferença de caminho for um múltiplo inteiro do comprimento de onda λ . O módulo do vetor \mathbf{S}_{hkl} é o inverso da distância interplanar d_{hkl} .

O vetor recíproco $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ é perpendicular ao plano difrator hkl . O módulo do vetor \mathbf{S} é igual ao inverso da distância interplanar d_{hkl} . Assim o módulo de $\frac{1}{\mathbf{S}}$ é interpretado geometricamente como a distância interplanar d_{hkl} entre planos hkl .⁹ A Equação (5) fica então

$$2d_{hkl} \sin\theta = \lambda \quad (8)$$

que é a equação de Bragg¹, onde d_{hkl} corresponde à distância entre os planos hkl , θ ao ângulo de incidência, λ ao comprimento de onda do feixe incidente.

É importante notar que a equação de Bragg é uma consequência da periodicidade do retículo e, conforme mostrado, a condição para que ocorra interferência construtiva em um feixe espalhado por duas camadas adjacentes de planos reticulares é que a diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente. É importante notar também que se $2d_{hkl}$ for menor do que λ não ocorrerá a difração, porque $\sin\theta$ tem valor máximo 1, e se $2d_{hkl}$ for maior do que λ poderemos observar diferentes ordens de difração n , com $n = 1, 2, 3, \dots$, para diferentes ângulos θ . Se a radiação tiver um λ fixo, o número de direções com interferência construtiva será limitado.

Exemplo de determinação da estrutura de um cristal cúbico

Abordamos até aqui os principais conceitos que nos permitiram apresentar a lei de Bragg para o fenômeno da difração dos raios X. A utilidade prática desse fenômeno é de amplo espectro no estudo científico, e a compreensão desses conceitos é apenas um primeiro passo para o correto entendimento de técnicas como a cristalografia de raios X. Apesar do caráter introdutório, passamos agora a ilustrar através de um exemplo relativamente simples e familiar uma aplicação dos conceitos até aqui apresentados, na esperança que sirva de estímulo ao estudante.

Se pegarmos um porção do sal de cozinha NaCl de forma tal que possamos pulverizá-los apropriadamente em pequenos cristais com dimensões da ordem de 10^{-6}

m, e então colocarmos esta amostra em forma de pó na frente do feixe raios X (por exemplo, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$), teremos a difração do feixe incidente para todas as direções que satisfazem a Equação (8). Se agora registrarmos os feixes difratados segundo a metodologia do *Método do Pó*⁶, obteremos um difratograma semelhante ao apresentado na Figura 8.

Nossa intenção é extrair informações estruturais da amostra a partir do difratograma da Figura 8, fazendo uso das informações até aqui descritas. Isto é possível porque cada material cristalino produz um espectro do pó característico, com posições e intensidades das linhas que dependem do arranjo estrutural de seus átomos. Para simplificar nossa análise, vamos aceitar *a priori* que a cela unitária do NaCl é cúbica ($a = b = c$ e $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$). Mas a indagação que queremos responder é: qual o valor do parâmetro a ? Note que conhecendo apenas o valor de a , podemos univocamente e de forma completa descrever a cela unitária desse sistema e, portanto, seu respectivo empacotamento.

O módulo do vetor recíproco $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ para uma cela unitária cúbica é dado por $|\mathbf{S}| = |\mathbf{a}^*| \cdot (h^2 + k^2 + l^2)^{\frac{1}{2}}$, de forma que a distância interplanar d_{hkl} para o sistema cúbico é dado por $d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}$. Se combinarmos essa expressão com a Equação (8) obteremos a seguinte expressão

$$\frac{\sin^2\theta}{(h^2 + k^2 + l^2)} = \frac{\sin^2\theta}{N^2} = \frac{\lambda^2}{4a^2} \quad (9)$$

onde $N^2 = (h^2 + k^2 + l^2)$ é sempre um número inteiro e $\lambda^2/4a^2$ é uma constante para o padrão de difração. Assim a Equação (9) correlaciona os índices hkl com os parâmetros da cela do cristal cúbico. O problema de encontrar o valor do parâmetro cristalino a para o composto NaCl pode então ser resolvido se encontrarmos um conjunto de números inteiros N^2 , que forneçam um quociente constante, quando dividimos os valores observados de $\sin^2\theta$ pelos correspondentes valores de N^2 . Para nosso exemplo específico, a combinação dos índices hkl que satisfazem uma condição de interferência construtiva, $F(\mathbf{h}) \neq 0$, são apenas aqueles que satisfazem a condição¹² $N^2 = (h^2 + k^2 +$

$l^2) = 3, 4, 8, 11$ etc. Podemos assim correlacionar o ângulo de difração com os respectivos índices hkl , conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1: Exemplo de como indexar o padrão de difração do NaCl.

Índice hkl	N^2	$\text{sen}^2\theta$	$\lambda^2/4a$	Parâmetro a
111	3	0,0560	0,0187	5,64 Å
200	4	0,0747	0,0187	5,64 Å
220	8	0,1496	0,0187	5,64 Å
311	11	0,2055	0,0187	5,64 Å

No exemplo apresentado pudemos encontrar o parâmetro cristalino $a = 5,64$ Å, para o cristal NaCl. A Figura 9 ilustra o empacotamento dos íons Na^+ e Cl^- de forma que cada espécie iônica está coordenada por seis outros íons de carga oposta. Agora podemos calcular, por exemplo, o volume da cela unitária e, através da massa molar e da constante de Avogadro N_A , calcular massa

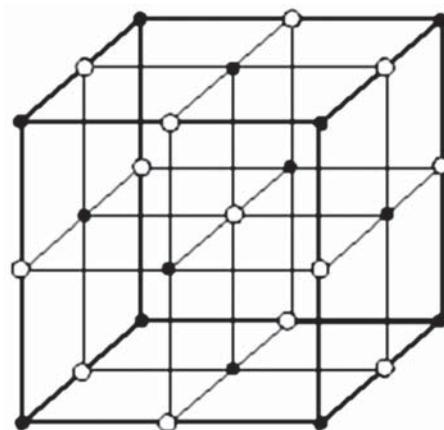


Figura 9: Representação esquemática do empacotamento dos íons Na^+ (esfera cheia) e Cl^- (esfera vazia) na cela unitária cúbica de face centrada. As esferas que representam os íons estão fora de escala. Como pode ser visto, cada íon de Cl^- está coordenado por seis outros íons de Na^+ , e vice-versa.

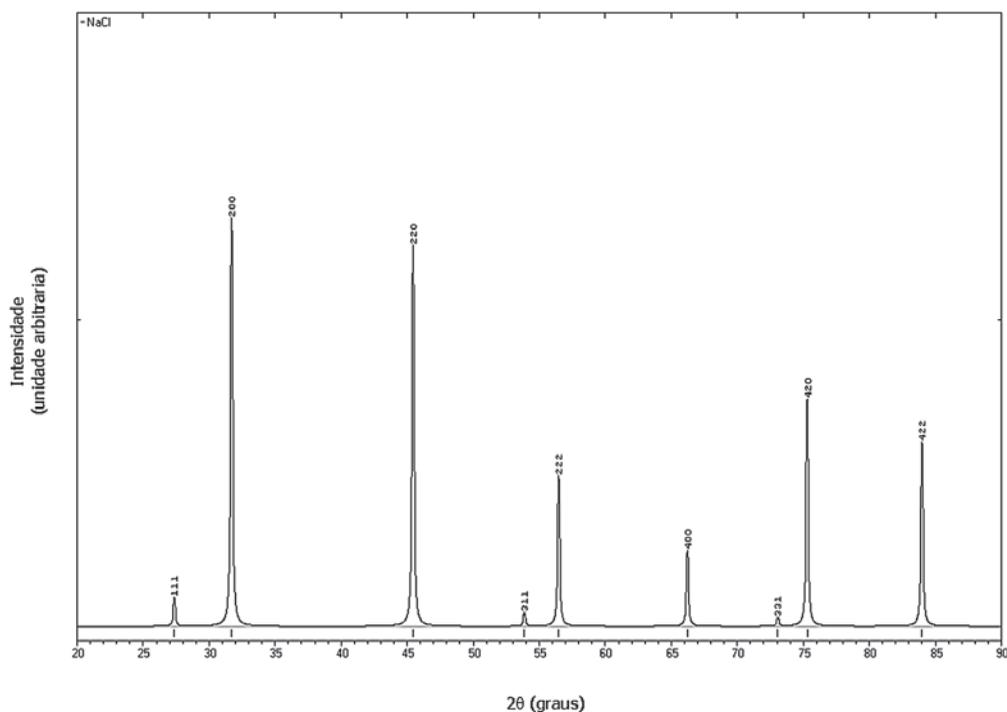


Figura 8: Difratograma do pó teórico obtido para o composto NaCl utilizando $\lambda = 1,54$ Å.

total dentro da cela, e assim podemos estimar a densidade volumétrica do composto NaCl. O volume da cela unitária será $V = a^3 = 179,40 \text{ \AA}^3 = 1,794 \times 10^{-22} \text{ cm}^3$. Considerando que cada cela unitária contém quatro íons Na^+ e quatro Cl^- , correspondendo a uma massa molar total dentro da cela de 233,76 g/mol, obtemos a massa total dentro da cela, cujo valor é $233,76/N_A = 3,882 \times 10^{-22} \text{ g}$. A densidade do composto será então

$$d = \frac{\text{massa}_{\text{cela}}}{\text{volume}_{\text{cela}}} = \frac{3,882 \times 10^{-22} \text{ g}}{1,794 \times 10^{-22} \text{ cm}^3} = 2,16 \text{ g/cm}^3$$

Para uma análise mais rigorosa e aplicável ao problema geral de encontrar as posições dos átomos na cela unitária, que possibilita o conhecimento de quantas ligações cada átomo está envolvido e de qual suas distâncias e ângulos, dentre outras informações de interesse químico, é necessário uma análise mais cuidadosa das intensidades medidas, e será objeto de um próximo artigo.

Considerações finais

A intenção dos Bragg era a determinação das características estruturais dos sólidos cristalinos a partir dos padrões de difração obtidos da interação da radiação com a matéria. Assim o artifício utilizado na descrição da difração por W. H. Bragg e seu filho W. L. Bragg foi fenomenológico^{1,10}. É uma descrição simplificada do diagrama de von Laue apresentado na Figura 5. Podemos dizer que o trabalho dos Bragg marca o nascimento da difratometria de raios X, de grande interesse para identificação dos elementos químicos presentes em uma amostra, e o uso da difração para obtenção de estruturas moleculares e cristalinas. Assim como através da difração da luz visível podemos observar as franjas de Young e calcular a separação entre as fendas³, também podemos, através da difração de raios X, observar o padrão de difração e reconstruir o retículo associado ao ordenamento dos átomos no cristal. Os méritos e qualidade desse trabalho deram a eles, pai e filho, o Prêmio Nobel de Física de 1915.

Uma análise cuidadosa da Figura 2 nos convence que

somente em algumas direções particulares a diferença $\overline{OB} - \overline{AM}$ será um número inteiro de comprimentos de onda e portanto suas contribuições serão construtivas. O uso corrente do modelo analítico de Bragg como tal deve incluir a ênfase de conceitos como: (1) partículas carregadas aceleradas emitem radiação em todas as direções; (2) princípio de Huygens; (3) princípio de superposição linear representado pela Equação (3); (4) interferência construtiva e destrutiva, entre outros. Assim fazemos uma distinção entre modelo e realidade, e de forma contextualizada e potencialmente significativa, deixamos claro que são restritos aos modelos: (1) a reflexão dos raios X pelos planos reticulares e (2) a distribuição dos átomos em famílias de planos.

Do ponto de vista educacional, um recurso que pode ser útil na ênfase correta dos conceitos são os *mapas conceituais*¹¹. Essa técnica sugere a construção de um mapa de conceitos em forma de organograma, onde organizamos, de forma lógica e com significados bem estabelecidos, um *layout* do assunto em questão. Um exemplo ilustrativo encontra-se na Figura 1. Dessa forma, cada hierarquia estabelecida no organograma de conceitos tem significado, e pode facilitar a distinção entre o que é modelo e o que é realidade. Claro que este recurso instrucional é uma entre as muitas técnicas disponíveis que objetivam facilitar a assimilação correta e precisa dos conceitos envolvidos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, ao CNPq e à PrP/UEG pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. W. L. Bragg. *Proc. Camb. Phil. Soc.* 1912, 17(1) 43.
2. Max von Laue. *Concerning the detection of X-ray interferences*, In: Nobel Lectures – Physics 1901-1921. Elsevier Publishing Company. London, 1967.
3. André Guinier. *A estrutura da matéria: do céu azul ao material plástico*. Edusp, São Paulo, 1996.

4. Cambridge Structural Database. *Cambridge Structural Data Center*. 12 Union Road, Cambridge, England, 2002.
5. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb/>, acessada em 31/05/2007.
6. Cullity, B. D. *Elements of X-ray diffraction*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. Massachusetts, 1978.
7. Stout, G. & Jensen, L. H. *X-ray structure determination – A practical guide*. The Macmillan Company. London, 1989, 2a. Edição.
8. Schwarzenbach, D. *Crystallography*. John Wiley e Sons. Chichester, 1996.
9. W. H. Bragg & W. L. Bragg. *The crystalline state – Vol. 1*. G. Bell and Sons Ltd. London, 1949.
10. W. H. Bragg & W. L. Bragg. *Proc. Roy. Soc. London*. (A) 88, 1913.
11. Moreira, M. A. *Atividade docente na universidade: alternativas instrucionais*. FURG. Porto Alegre, 1985.
12. Alguns inteiros não são permitidos para N^2 , tais como 7, 15, 23, 28, 31 etc., porque não podem ser formados pela soma de três inteiros quadráticos. Adicionalmente, o conjunto de números inteiros permitidos é particular para o tipo do retículo de Bravais do sistema cristalino. No exemplo em questão, o retículo é cúbico centrado

na face com inteiros permitidos $N^2 = 3, 4, 8, 11, 12, 16$ etc.

Hamilton B. Napolitano^{1,2*},
Ademir J. Camargo¹,
Yvonne P. Mascarenhas³, Ivo
Vencato^{1,4} e Carlito Lariucci⁴

¹ Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG, CP 459, CEP 75001-970, Anápolis, GO, Brasil

² Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil

³ Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, USP, Av. Trabalhador São Carlense, 400, CEP 13560-970, São Carlos, SP, Brasil

⁴ Instituto de Física, UFG, Caixa Postal 131, Campus Samambaia, CEP 74001-970, Goiânia, GO, Brasil

* E-mail: hamilton@ueg.br

Processos biocatalíticos como fonte de fármacos

Por Gilberto Aquino, Bruna de Oliveira, Aline da Silva, Livia Braga,
Renata Alves

O número de processos industriais utilizando catalise biológica para preparação de compostos sintéticos, intermediários para as indústrias farmacêutica e agro química e drogas tem crescido consideravelmente. Este trabalho busca mostrar alguns exemplos interessantes da Biocatálise na indústria farmacêutica e perspectivas para o futuro na área, através da aplicação de métodos biocatalíticos na biotransformação da Ivermectina com intuito de obter novos fármacos a partir de seus metabólitos.

Palavras-chave: *biotransformação, ivermectina*

The number of industrial processes for the synthesis of fine and commodity chemicals, pharmaceutical and agrochemical intermediates and drug substances utilizing biological catalysts continues to grow. In this manuscript we intend to show some valuable examples of biotransformation in pharmaceutical industry and perspectives for the future of the field in the development of the drugs from the metabolites of the Ivermectin.

Keywords: *biotransformation, ivermectin.*

Introdução

Os termos biocatálise ou biotransformação abrangem os processos em que um catalisador biológico é utilizado para converter um substrato num número limitado de etapas enzimáticas.¹ De acordo com o dicionário de termos da IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), Biotransformação é a modificação de substâncias químicas pela ação de organismos vivos ou enzimas isoladas².

A Biotatálise tem evoluído a uma tecnologia de grande aplicabilidade na indústria de química fina, o que pode ser evidenciado pelo uso de processos de biotransformação em escala industrial (Figura 1). Os processos biocatalíticos geralmente geram análogos de produtos naturais ou seus derivados. Estes processos são quimicamente atrativos por serem versáteis, substratos seletivos, regioseletivos, quimiosseletivos, enantiosseletivos e por ocorrer à temperatura e pressão ambiente^{3,4}.

Biotransformação inclui um vasto número de reações, tais como síntese de lactonas a partir de cetonas cíclicas, transformação de glicose em 1,3-propanodiol, carboxilação aromática, entre outras.

Em termos de números de processos, a indústria farmacêutica é aquela que mais aplica o bioprocesso (Figura 2). Entretanto, entre os nove produtos produzidos em larga escala (> 20 toneladas por ano), nenhum provém da indústria farmacêutica, sendo que a maior parte destes compostos são carboidratos. Uma das principais aplicações do bioprocesso na indústria farmacêutica é na obtenção de produtos enantiomericamente puros, seja através da aplicação na síntese assimétrica, ou em processos de resolução cinética de misturas racêmicas. Síntese assimétrica é realizada geralmente por oxi-redutases e liases, e a resolução cinética ocorre geralmente por ação de hidrolases.

Em processos de Biotransformação encontramos processos catalisados por liases e transferases com relativo sucesso. Mas a maior parte dos processos envolve reações redox, cuja maioria envolve células onde são utilizadas enzimas de todas as classes, incluindo oxi-redutases.

Células podem ser utilizadas para um vasto número de biotransformação, além de reações redox. Em geral, o uso de células isoladas é mais difundido, enquanto o uso de enzimas isoladas supera o uso de enzimas imobilizadas (Figura 3).

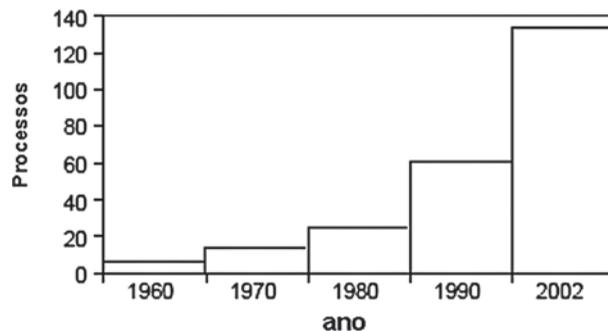


Figura 1: Numero de processos biocatalíticos em escala industrial⁵. Retirado de [3].

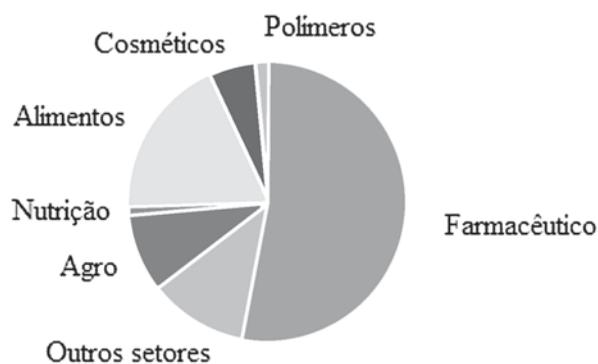


Figura 2: Numero de processos biocatalíticos em escala industrial⁵. Retirado de [3].

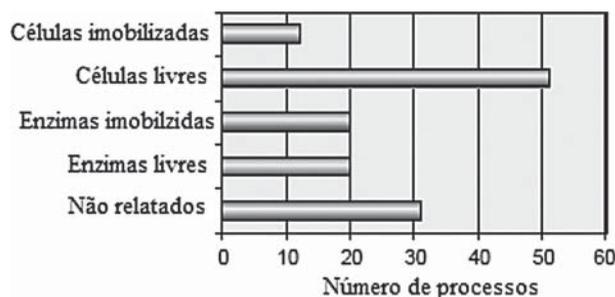


Figura 3: Uso de enzimas e células em biotransformação industrial (134 processos analisados). Retirado de [3].

Com o desenvolvimento dos bioprocessos tem se tornado possível a elaboração de rotas para o planejamento de novas drogas explorando a evolução da atividade enzimática⁵ (Tabela 1).

Tabela 1: Alguns bioprocessos desenvolvidos por indústrias farmacêuticas

Composto Alvo	Industria	Reação	Biocatalisador
Paclitaxel	BMS	hidrólise	<i>Pseudomonas</i>
Lamivudine	Glaxo	hidrólise	<i>E. coli</i>
Inibidor da ECA	Ciba-Geigy	redução	<i>S.epidermis</i>
Lotrafibran	Glaxo	hidrólise	<i>C. Antarctica</i>
Xemilofiban	Monsanto	hidrólise	<i>E. coli</i>
Inibidores de Renina	Hoffman La Roche	hidrólise	<i>B. licheniform</i>
Omapatrilato	BMS	redução	T. intermedius

BMS: Bristol-Myers Squibb.

Exemplos de métodos aplicados na indústria para obtenção de fármacos, o Omaprilato, um antihipertensivo, foi obtido pela ação de uma nova L-lisina ε-amino transferase expressa pelo microorganismo *E. coli*. Esta enzima foi utilizada na oxidação do dipeptideo **1** para formar o aldeído intermediário **2**. O glutamato obtido como subproduto foi reciclado pela ação da glutamato oxidase a α-cetoglutamato, obtida por fermentação por *Streptomyces lividans*⁶ (Figura 4).

A ciclização estereosseletiva para formação do anel de sete membros e a inserção da cadeia lateral ocorreram por ação de enzimas isoladas.

No caso do Taxol, duas enzimas isoladas de cepas de espécies de *Norcadeoides*, C-13 taxolase e C-10 deacetilase são capazes de clivar seletivamente as cadeias laterais. Além da capacidade de hidrolisar éster a enzima C-10 deacetilase intracelular pode catalisar reações de esterificação, como no caso da acilação do composto **9** (Baccatine III; Figura 3), um intermediário na semi-síntese do Taxol **11**⁷ (Figura 5).

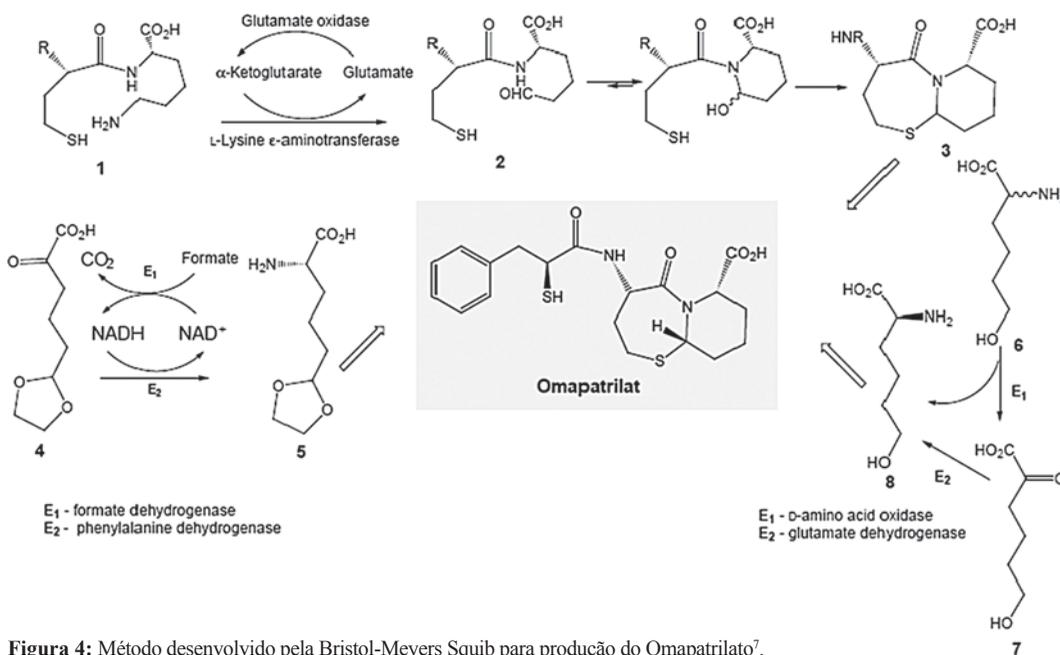


Figura 4: Método desenvolvido pela Bristol-Meyers Squibb para produção do Omapatrilato⁷.

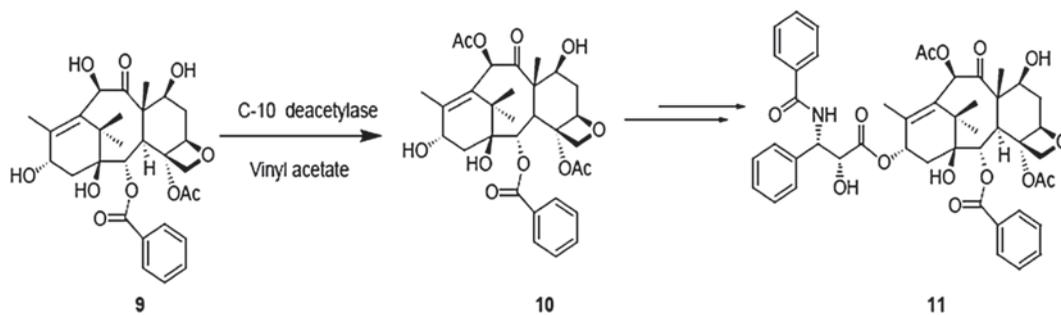


Figura 5: Método desenvolvido pela Bristol-Meyers Squib para produção do Taxol⁷.

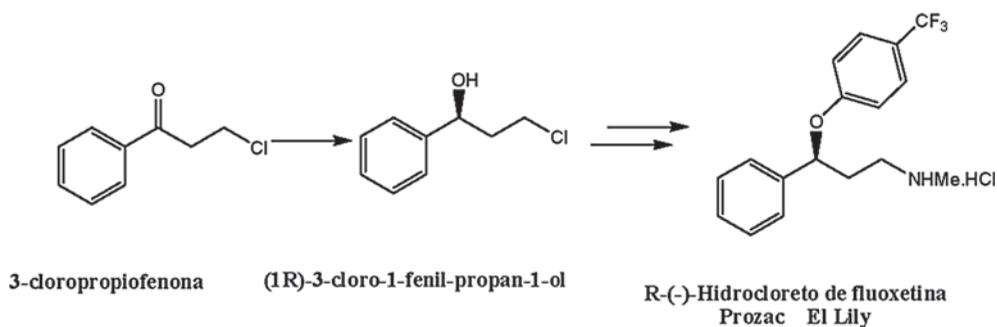


Figura 6: Uso de bioprocesso na síntese da Fluoxetina⁸.

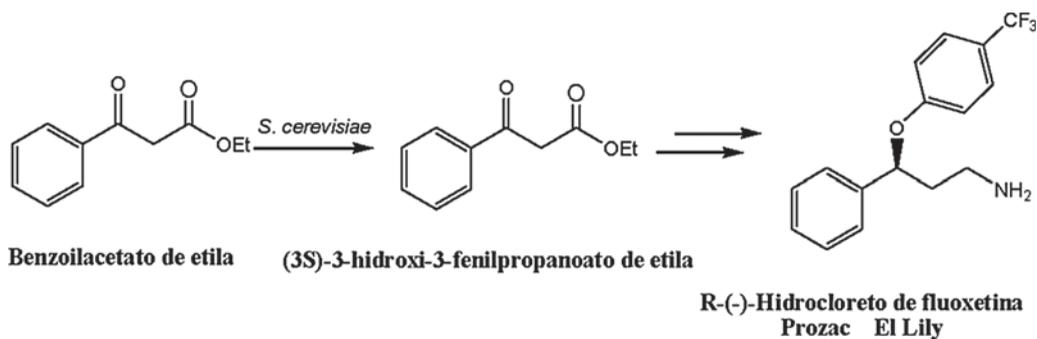


Figura 7: Uso de bioprocesso na síntese da Fluoxetina⁸.

A Fluoxetina, droga utilizada como antidepressivo, pode ser sintetizada dois procedimentos que são iniciados por processos de bioconversão utilizando a levedura *S. Cerevisiae* (Figuras 6 e 7).⁸

Dentro destas perspectivas temos vislumbrado o uso de processos biocatalíticos para obter derivados de produtos naturais como potenciais fármacos e aplicação em processos industriais.

Uso do Processo Biocatalítico na obtenção de metabólicos ativos da Ivermectina

A Ivermectina (IVM) é um produto sintético da hidrogenação da Avermectina B₁, que pertence a uma série de compostos constituídos de um anel macrolídeo condensado a unidades espirocetal e hexaidrobenzofurano, com um dissacarídeo ligado ao carbono 13, produzidas por *Streptomyces avermitilis*, sendo a primeira mais potente e mais segura como antiparasitário. Elas têm sido utilizadas para este propósito desde 1981, e como pesticida na agricultura desde 1985,⁹⁻¹² e vem sendo utilizada em seres humanos no tratamento da Oncocercose, Estrongiloidíase e Filariose linfática¹³ (Figura 8).

A Ivermectina é comercializada para o tratamento de várias parasitoses humanas, como Oncocercose, Filariose linfática, Estrongiloidíase, Ascariíase e algumas parasitoses cutâneas.¹⁴ A Ivermectina e seus metabólitos são excretados quase exclusivamente pelas fezes e menos de 1% da dose administrada é excretada pela urina. Sua meia-vida plasmática no homem é de 12 a 24 horas, e de seus metabólitos é de aproximadamente três dias¹⁵.

A complexa arquitetura das lactonas macrocíclicas derivadas da Avermectina, o remarcado espectro de bioatividade e o sucesso da IVM como agente antiparasitário, estimularam um intenso interesse científico em diversos campos, levando ao desenvolvimento de mais de 50 sínteses totais de vários derivados de Avermectinas, o que resultou em compostos com melhor perfil de atividade biológica, além de possibilitar um acesso sintético a cada sítio da molécula.^{16,17}

Composto	R	X-Y
Avermectina B _{1a}	α-OH	CH=CH
Ivermectina	α-OH	CH ₂ CH ₂
Emamectina	β-MeNH	CH=CH
Epinomectina	β-AcNH	CH=CH

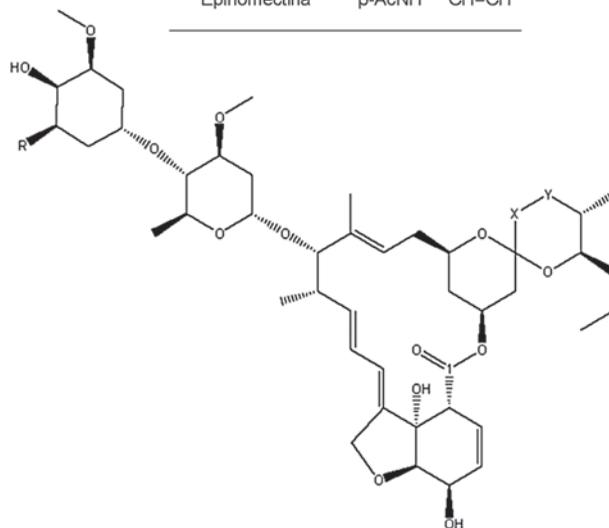


Figura 8: Estrutura das Avermectinas.

Estes estudos evidenciaram que pequenas variações na estrutura destas lactonas levam a pronunciadas mudanças na bioatividade¹⁸⁻²⁰, entretanto, métodos de síntese orgânica aplicados para obtenção de derivados da Ivermectina, por síntese parcial ou total, mostram-se muito complicados e de difícil adaptação para produção em larga escala. Não obstante, vários metabólitos da Ivermectina podem ser obtidos pela ação enzimática, levando à formação de produtos com bom rendimento de maneira regiosseletiva e enantiosseletiva.

Assim sendo, a biocatálise pode ser utilizada como uma poderosa ferramenta para gerar derivados, mais potentes e menos tóxicos da Ivermectina, para otimização e determinação da relação estrutura-atividade,²¹ e adaptação do processo para produção em escala industrial.

REFERÊNCIAS

1. Yu Liu S. et al *J. Agric. Food Chem.* 44, 313- 319, 1996.
2. Yu. Borodina, A. Sady, D. Filimonov, V. Blinova, A. Dmitriev, V. Poroikov *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 43, 1636-1646, 2003.
3. Straathof, A. et al The Production of Fine Chemical by Biotransformation. *Current Opinion in Biotechnology.* v. 13, p. 548-556, 2002.
4. Thomas S.M.; DiCosimo R.; Nagarajan V. *Biocatalysis: applications and potentials for the chemical industry.* TRENDS in Biotechnology v. 20 N° 6 , 238-242, 2002.
5. Begley, T. P., Tsai, M.D. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 7, p. 228-229, 2003.
6. Patel, R.N. *Biomol Eng*, 17:167-182, 2001.
7. Patel R.N., Banerjee A, Ko R.Y, Howell, J.M., Li W.S, Comezoglu F.T., Partyka R.A., Szarka L: *Biotechnol Appl Biochem*, 20:23-33, 1994.
8. Pereira, R.S. *Química Nova*, v. 20, n. 5, p. 551-554, 1997.
9. Ikeda, H., Omura, S. *Chem. Rev.* v. 97, p.2591-1609, 1997.
10. Anastásio, A., et al. *J. Agric. Food Chem.*, v.50, p.5241-5245, 2002.
11. Zeng, Z. et al. *J. Agric. Food Chem.*, v.44, p.3374-3378, 1996.
12. PENG, J. et al. *J. Agric. Food Chem.* 51, 2246-2252, 2003.
13. Zhan, J. et al., *J. Nat. Prod.* 65, 1693-1695, 2002.
14. Barbosa, C. A., et al. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v.40, n.3, May-Jun, p.137-43. 1998.
15. Dupouy-Camet, Yera, H., Tourte-Schaefer, C. *Archives de Pédiatrie* 10 Suppl. 5, p. 545s-549s, 2003.
16. Meike, P.T. *J. Med. Chem.*, v. 44,n.5, p.641-659
17. Nagai, K. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, v.14, p. 4135-4139.
18. Chabala, J.C. et al. *J. Med. Chem.* v. 23, p. 1134-1136, 1980.
19. Blizzard, T.A., et al. *J. Med. Chem.*, v.35, p. 3873-3878.
20. Banks, B.J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.8, p. 2017-2025, 2000.
21. Sayed, K.A.E. et al. *J. Nat. Prod.*, v.65, p.1547-1553, 2002.

Gilberto L. B. Aquino*^{1,2,3},
Bruna de Oliveira¹, Aline C.
da Silva², Lívia F. Braga²,
Renata X. Alves⁴

¹ Faculdade de Farmácia, Unidade de Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG, CP 459, CEP 75001-970, Anápolis, GO, Brasil

² Faculdade de Farmácia, Unievangélica, CEP 75070-290, Anápolis, GO, Brasil

³ Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil

⁴ Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, CEP 14800-901, Araraquara, SP, Brasil

* E-mail: gilberto.benedito@ueg.br

Aplicação farmacológica e metodologias de síntese para o Alcalóide Fenantridínico Quelidonina

Por Guilherme de Oliveira e Carlos de Andrade

A *Chelidonium majus* é uma planta da família *Papavaracea*. Seu extrato é utilizado no tratamento de várias doenças. O poder medicinal dessas plantas está associado à presença de uma variedade de alcalóides isoquinolínicos e benzofenantridínicos. Dentre os alcalóides fenantridínicos, a quelidonina tem sido utilizada com sucesso no tratamento de diversos tipos de câncer e, apesar de seu interesse farmacológico, poucas sínteses surgiram para essa molécula. Nesse artigo, fazemos uma breve revisão da literatura sobre a aplicação farmacológica desse alcalóide, assim como de algumas metodologias para sua síntese.

Palavras-chave: *chelidonium majus*, *quelidonina*, *farmacológica*, *síntese*.

The *Chelidonium majus* is a plant that belongs to the *Papavaracea* family. Its extract is used in the treatment of some illnesses. The medicinal uses of these plants are associated with a range of isoquinolines and benzophenanthridines alkaloids. Among phenanthridines alkaloids, the chelidonine has been used successfully in the treatment of different kinds of cancer and, although its pharmacologic interest, this molecule have only a few syntheses. In this article, a brief review of literature is made on the pharmacologic application of this alkaloids, as well as of some syntetics methodologies for its synthesis.

Keywords: *chelidonium majus*, *chelidonine*, *pharmacologic*, *synthesis*.

Introdução

A *Chelidonium majus*¹ é uma planta nativa da Europa e Ásia ocidental.² Esta é a planta da família *Papaveraceae* atualmente mais estudada. Isso se justifica pela variedade de alcalóides isoquinolínicos e benzofenantridínicos que podem ser isolados da mesma, conforme exemplo mostrado na Figura 1.

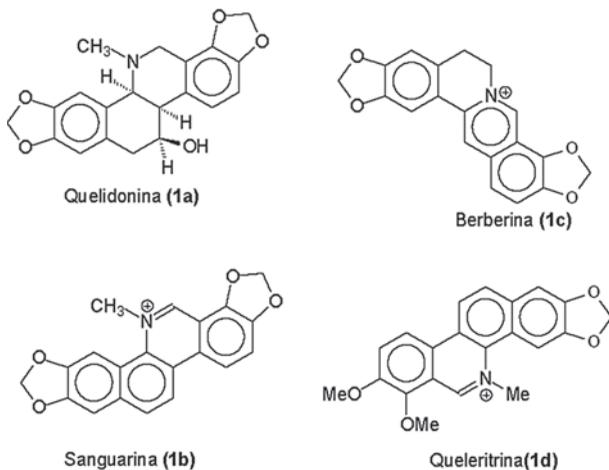


Figura 1: Exemplos de alcalóides obtidos a partir de plantas da família *Papaveraceae*.

Estas moléculas apresentam significativa atividade biológica e estão distribuídos de forma heterogênea na planta.³ A disponibilidade desses e outros compostos nessa planta, justifica a sua utilização para fins medicinais.⁴ Comercialmente, essa erva é comercializada sob a forma de extratos,⁵ obtidos de acordo com os procedimentos descritos em várias farmacopéias européias, sendo utilizados, posteriormente, no tratamento de várias doenças.⁶ Os chineses foram um dos primeiros povos a fazerem uso desse fitoterápico e, dessa forma, acumularam ao longo do tempo um grande conhecimento a respeito dos constituintes químicos e aplicações farmacológicas da *Chelidonium majus*.⁷ Dentre as aplicações farmacológicas, pode-se citar a ação anti-microbiana da sanguarina **1b** e a atividade anti-câncer da quelidonina **1a**.⁸ Dentre os constituintes

químicos, este último tem sido amplamente estudado. Esta molécula foi isolada pela primeira vez no ano de 1839 e tornou-se o primeiro alcalóide benzofenantridínico a ter sua estrutura elucidada.⁹ Ambos os enantiômeros,¹⁰ assim como a mistura racêmica,¹¹ podem ser obtidos de diferentes plantas da família *Papaveraceae*. Sua estrutura e a configuração relativa foram deduzidas com base em evidências químicas¹², raio-X¹³ e RMN ¹H.¹⁴

Em plantas da família *Papaveraceae*, a quelidonina é encontrada principalmente nas raízes (376 mg/100 g).¹⁵ Essa molécula apresenta grande interesse farmacológico, em virtude de sua significativa atividade anti-câncer.¹⁶ Um exemplo da aplicação tecnológica desse alcalóide é o desenvolvimento do Ulkain, uma molécula semi-sintética, obtida a partir de três moléculas da quelidonina (Figura 2).

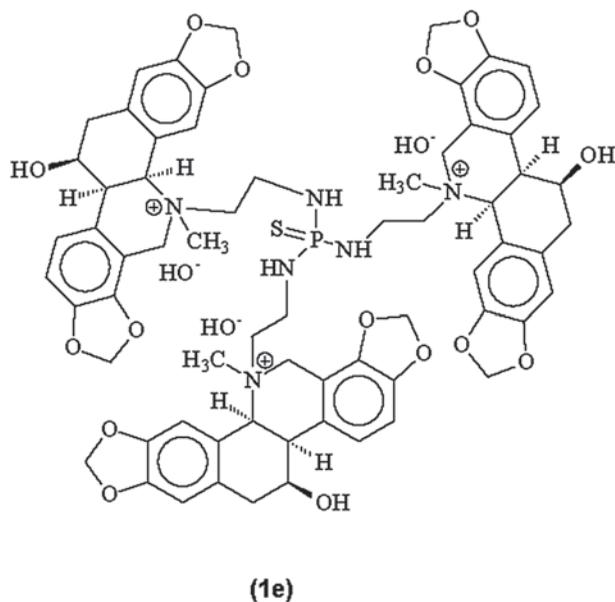
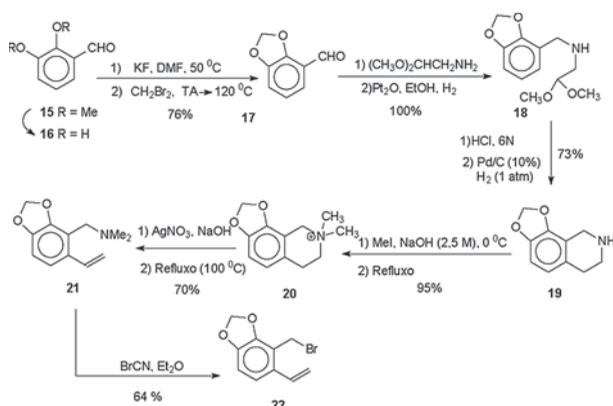


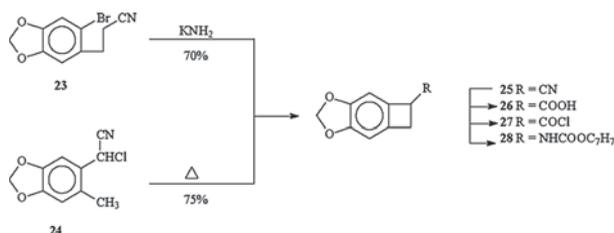
Figura 2: Estrutura do composto semi-sintético Ulkain.

A literatura descreveu o sucesso da aplicação desse composto como uma droga quimioterápica, destacando-se que o diferencial dessa molécula é a sua seletividade tóxica para as células malignas e a ausência de efeito colateral grave.¹⁷

Esquema 5



Esquema 6



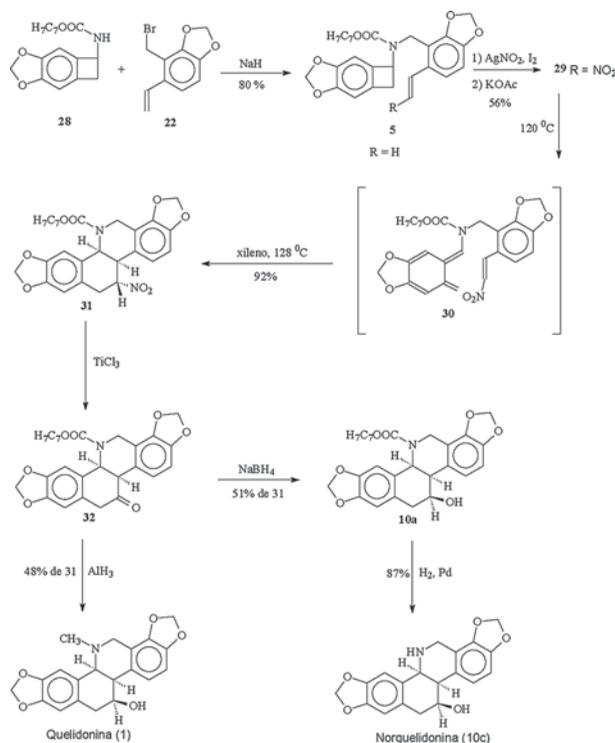
De posse dos intermediários **22** e **28**, o estireno **5** foi sintetizado e posteriormente convertido na quelidonina e norquelidonina (Esquema 7).

Os autores descreveram que o alto controle regioquímico alcançado e a ausência de produtos derivados de um hipotético (*Z*)-quinodimetano são consistentes com uma reação de cicloadição intramolecular irreversível do intermediário (*E*)-quinodimetano **30**. Acredita-se que uma forte preferência pelo estado de transição **A** (*exo*-NO₂) sobre o estado de transição **B** (*endo*-NO₂) seja responsável pelo controle da estereosseletividade (Esquema 8).

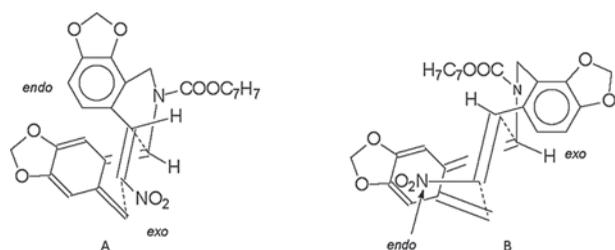
Entretanto, Oppolzer *et al.*¹⁹ descreveram que estes resultados contrastaram com a adição térmica do benzociclobutenilcarbamato **28** com ω-nitroestireno **33**, onde a adição bimolecular ocorreu em direção oposta, obtendo-se uma mistura diastereomérica de **34**, na proporção de 2:1 (Esquema 9).

Depois deste trabalho, poucas publicações surgiram descrevendo a síntese total desta molécula, sendo que estas

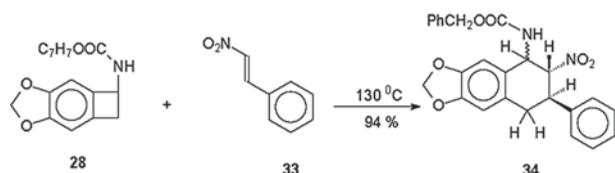
Esquema 7



Esquema 8

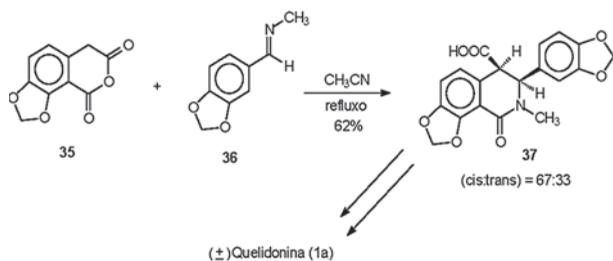


Esquema 9



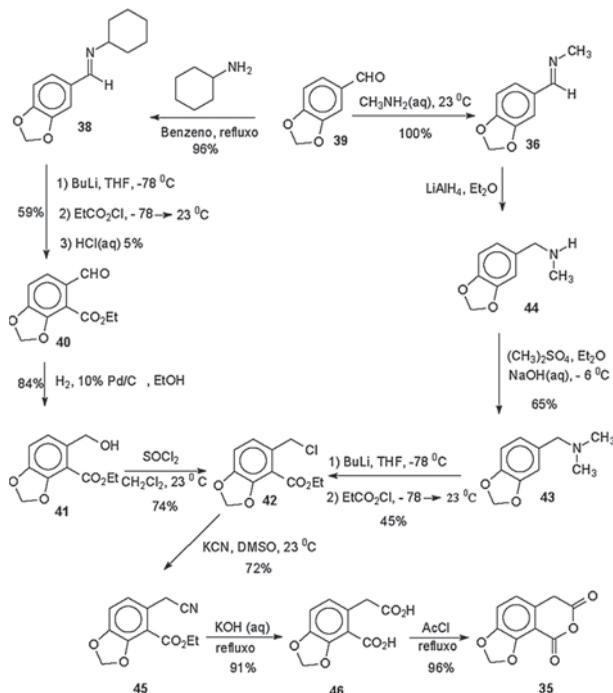
sínteses geralmente ocorrem via reações de cicloadição e todas racêmicas. Cushman *et al.*²⁰ propuseram a segunda síntese total deste alcalóide. A metodologia sintética teve como etapa-chave a condensação do anidrido **35** com a base de Schiff **36**, levando-se à isoquinolona **37**, que posteriormente foi convertida na quelidonina racêmica (Esquema 10).

Esquema 10



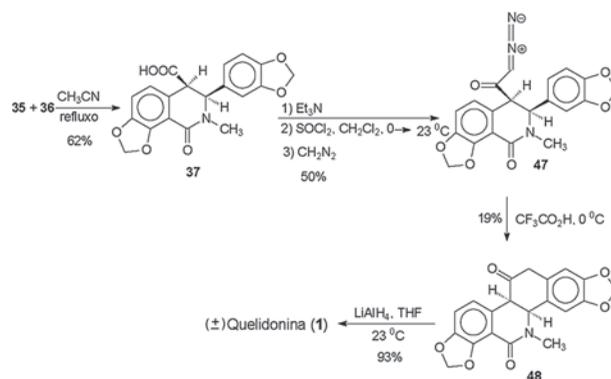
O anidrido **35** foi obtido por duas vias sintéticas diferentes, a partir do piperonal **39**, ambas em sete etapas. A síntese desta molécula está descrita abaixo (Esquema 11).

Esquema 11



Nesta rota sintética, a condensação do anidrido **35** com a base de Schiff **36** desempenhou o papel de etapa chave na síntese da quelidonina (Esquema 12). A baixa estereosseletividade desta etapa restringe parcialmente sua aplicação na síntese, uma vez que a reação de condensação entre **35** e **36** leva à formação de uma mistura diastereomérica de isoquinolonas (67% *cis*; 33% *trans*). Outro aspecto a ser considerado é que o diastereômero **37** (*cis*) é termodinamicamente menos estável, podendo ser interconvertido no isômero *trans*.

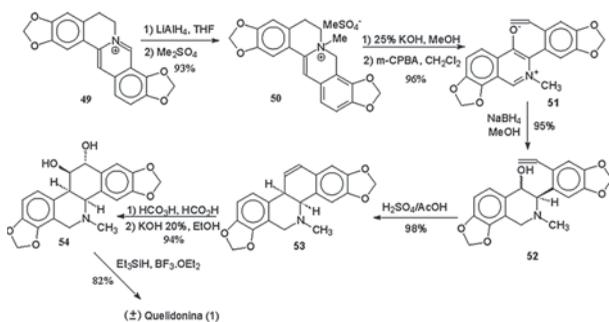
Esquema 12



Em 1986, Hanaoka *et al.*²¹ descreveram uma nova metodologia de síntese para esta substância (Esquema 13). Nessa rota de síntese, os autores partiram da coptisina **49**, como precursor da quelidonina. Assim como a quelidonina, esse alcalóide também é encontrado em plantas da família *Papavaracea*, sendo usualmente encontrado em concentrações superiores (509 mg/100 g nas folhas; 970 mg/100 g nas raízes) às encontradas para a quelidonina, justificando, dessa forma, a sua utilização como matéria-prima para a síntese desse último. Paralelamente, deve-se destacar que todas as etapas de síntese, excetuando-se a última, foram obtidas em rendimentos superiores a 90%.

Uma aparente limitação dessa síntese estaria associada à etapa de redução de **51**, a qual levou a uma mistura de isômeros (80% *cis*, 15% *trans*). Entretanto, o tratamento de ambos com ácido sulfúrico, em ácido acético, forneceu **53**, que foi então convertido na quelidonina racêmica. Desde então, nenhuma outra síntese foi descrita para esse alcalóide.

Esquema 13



Conclusões

O levantamento feito nessa breve revisão nos permite concluir: (1) a quelidonina, assim como outros alcalóides presentes em plantas da família *Papavaracea*, surgem como fármacos promissores para o desenvolvimento de medicamentos eficazes no tratamento de diversas doenças, entre elas o câncer; (2) a utilização de extratos de *Chelidonium majus* ainda é o método mais eficiente de acesso à quelidonina, uma vez que as metodologias de síntese descritas para essa molécula, com exceção ao de Hanaoka, são longas e trabalhosas. Todas levam a quelidonina racêmica; (3) uma alternativa para obter um método de síntese mais eficiente para a quelidonina seria partir de um precursor natural, abundante e com alguma semelhança estrutural com o alcalóide, em um caso análogo ao utilizado por Hanaoka, que partiu da coptisina.

REFERÊNCIAS

1. Probst, J. M.; *Ann. Pharm.* 1839, 29,113.
2. Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharmacol. Res.* 1996, 33, 127.
3. a) Hegnauer R.; *Chemotaxonomie der Pflanzen* 1969, 5, 264. b) Tomi, F.; Colombo, M. L.; *Phytochemistry* 1995, 40, 37.
4. Paris R. R.; Moyses, H.; *Precis de Matière Médicale* 1967, 2, 207.
5. Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharm. Res.* 1996, 33, 127.
6. Fulde, G.; Wichtl, M.; *Deutsche Apotheker Zeitung* 1994, 135, 1031.
7. Niu, C.; He, L.; *Zhongguo Yaoxue Zazhi* 1994, 29, 138.
8. a) Tan, G. T.; Pezzuto, J.; Kinghorn, A. D.; *J. Nat. Prod.* 1991, 54, 143. b) Boegge, S. C.; Kesper, S.; Verspohl, E. J.; Nahrstedt, A.; *Planta Med.* 1996, 62, 173. c) Hiller, K. O.; Ghorbani, M.; Schilcher, H.; *Planta Med.* 1998, 64, 758. d) Kery, A.; Horvath, J.; Nasz, I.; Verzar-Petri, G.; Kulcsar G.; Dan, P. *Acta Pharm.* 1987, 57, 19. e) Kokoska, L.; Polesny, Z.; Rada, V.; Nepovim.; A.; Vanek, T.; *J. Ethnopharm.* 2002, 82, 51. f) Lenfeld, J.; Kroutil, M.; Marsalek, E.; Slavik, J.; Preninger, V.; Simanek, V.; *Planta Med.* 1981, 43, 161. g) Mahady, G. B.; Pendland, S. L.; Stoia, A.; Chadwick, L. R.; *Phytother Res.* 2003, 17, 217. h) Hejtmankova, N.; Walterova, D.; Preninger, V.; *Planta Med.* 1981, 43, 161. i) Vahlensieck, U.; Hahn, R.; Winterhoff, H.; Gumbinger, H. G.; Nahrstedt, A.; Kemper, F. H.; *Planta Med.* 1995, 61, 267.
9. a) von Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* 1930, 63, 2520. b) Späth, E.; Kuffner, F.; *Chem. Ber.* 1931, 64, 370. c) Bersch, H. W.; *Arch. Pharm.* 1958, 291, 491. d) Chen, C. -Y.; MacLean, D. B.; *Can. J. Chem.* 1967, 45, 3001. e) Naruto, S.; Arakawa, S.; Haneko, H.; *Tetrahedron Lett.* 1968, 1705.
10. a) Slavik, J.; Slaviková, L. *Collect. Czech. Chem. Comm.* 1957, 22, 279. b) *Ibid.*, 1959, 24, 3141.
11. a) Schlotterbeck, J. O.; Watkins, H. C.; *Chem. Ber.* 1902, 35, 7. b) Slavik, J.; Slaviková, L.; Brabeneč, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* 1965, 30, 3697. c) Slaviková, L. *ibid.*, 1968, 33, 635.
12. Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* 1931, 63, 2520.

13. a) Kamigauchi, M.; Miyamoto, Y.; Iwasa, K.; Sugiura, M.; Nishijo, Z.; Takao, N.; Ishida, T.; I. Yasuko.; Inove, M.; *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 2171. b) Takao, N.; Bessho, N.; Kamigauchi, M.; Iwasa, K.; Tomida, K.; Fujiwara, T.; Fuji, S.; *Tetrahedron Lett.* 1979, 6, 495.
14. a) Bersh, J.; *Arch. Pharm.* 1958, 291, 491. b) Snatzeke, G.; Hrbek, J.; Hruban, L.; *Tetrahedron* 1970, 26, 5013.
15. Sarkozi, G.; Janicsa, L.; Kursinszki, A.; *Chromatographia* 2006, 63, S81.
16. a) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.: Koleček, M. P. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5067. b) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.: Koleček, M. P. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3845. c) Gansauge, S.; Ramadami, M.; Gansauge, S.; *Gastroenterology* 2001, 120, 3135. d) Hiller, K.; Ghorbani M.; Schilcher H.; *Planta Med.* 1998, 64, 758. e) Martin, G.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5907. f) Kemeny-Beke, A.; Aradi, J.; Damjanovich, J.; *Cancer Lett.* 2006, 237, 67. g) Joubert, A.; Lottering, M. L.; Panzer, A.; *Biomedical Research-Tokyo* 2004, 25, 27.
17. a) Danysz A.; Kokoschinegg, M.; *F. Clin. Res.* 1992, 18, 39. b) Panzer, A.; *Cancer Lett.* 2000, 160, 237.
18. Oppolzer, W.; Keller, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 3836.
19. Oppolzer, W.; Robbiani, C.; *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 1119.
20. Cushman, M.; Choong, T-C.; Valko, J. T.; Koleček, M. P. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5065.
21. Hanaoka, M.; Yoshida, S.; Annen, M.; Mukai, C. *Chem. Lett.* 1986, 739.

Guilherme R. de Oliveira^{1,2*}, Carlos Kleber Z. de Andrade³

¹Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, CP 355, CEP 75113-630, Anápolis, GO, Brasil

²Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, UEG, CP 459, CEP 75001-970, Anápolis, GO, Brasil

³Instituto de Química, UnB, CP 355, CEP 70904-970, Brasília, DF, Brasil

* E-mail: guilherme.senai@sistemafieg.org.br

A Pertinência do Latino Gás 2007

Em janeiro deste ano, após reunião de trabalho em Caracas, os presidentes Hugo Chávez e Luis Inácio Lula da Silva, anunciaram mais um projeto binacional Brasil-Venezuela, desta feita o Gasoduto Del Sur, cujo tramo inicial ligará os campos produtores ao Norte de Caracas, ao Porto do Pecém no litoral brasileiro do Ceará e segundo declarações do presidente da Petrobrás, José Sérgio Gabrieli, os estudos preliminares estarão concluídos até o início de dezembro deste ano.

A partir de então, os efeitos sobre a geopolítica da América Latina se fizeram sentir com maior intensidade, cujos, desdobramentos mais visíveis junto aos mercados brasileiros, foram os seguintes:

► Detentores das maiores reservas de gás natural, conhecidas da Latinoamérica, Venezuela e Bolívia por seus laços históricos, sob a égide das idéias do Libertador Simon Bolívar (1783-1830), em total e completa simetria, com os principais produtores mundiais, começam a cumprir o que lhes cabe para consolidar a OPEG, ou seja, o cartel do gás, lançado pelo Irã na rodada de Doha, no mês de maio último, no Catar, ao lado da Rússia (maior produtor mundial), Irã, Iraque, Argélia, Arábia Saudita, perfazendo um total de 14 países membros.

A OPEG, já vem tirando o sono dos países consumidores e o Brasil sentiu na pele os primeiros sintomas de um relacionamento turbulento, com o tradicional vizinho, a Bolívia, debaixo das idéias estatizantes de Chávez e Evo Morales.

O Gasoduto Del Sur, coloca em definitivo o gás natural, até então uma espécie de “patinho feio”, em relação ao petróleo, na matriz energética de todos os países

“O Gasoduto Del Sur, coloca em definitivo o gás natural, até então uma espécie de “patinho feio”, em relação ao petróleo, na matriz energética de todos os países da América Latina,”

da América Latina, sem exceção, em lugar de destaque, impensável há poucos anos atrás, se levarmos em conta por exemplo, que no caso brasileiro começamos a pensar GN, somente a partir de 1974 do século passado, quando das tratativas por parte da BR Distribuidora (subsidiária da Petrobrás), e da Yacimientos Petrolíferos Fiscales Bolivianos, que deu origem ao acordo de Cochabamba, que por sua vez possibilitou a construção do Gasoduto Bolívia-Brasil, que entrou em operações a partir de 1998, com a Bolívia fornecendo ao Brasil 30 milhões de metros cúbicos dia, dos quais só consumimos atualmente 25 milhões, mas, suficientes para colocar o gás natural em um patamar de consumo de 9,1% na matriz energética brasileira, esperando a Petrobrás que este percentual possa elevar-se a 12-13% até 2011, quando começarão a entrar em produção os campos promissores da bacia de Santos.

Segundo os dados da ABEGÁS, consumimos atualmente entre 45 e 47 milhões de metros cúbicos dia, com o segmento industrial utilizando em seu processo de

produção mais de 30% dessa oferta, vindo em seguida o segmento automotivo que coloca o Brasil ao lado da Argentina, com frotas de veículos leves e utilitários que já ultrapassam a marca de 1,5 milhão, de veículos cada, como as maiores do Planeta.

► O Chile, que tem na produção de cobre, o principal item de sua pauta exportadora, precisa cada vez mais de energia para garantir a sustentabilidade de seu desenvolvimento econômico e social, dependendo fortemente do fornecimento de gás dos campos da Argentina, que por sua vez, precisa também do energético para fazer crescer seu parque industrial. O resultado dessa interface, de tantos interesses é um relacionamento conturbado em meio à desconfiança entre os dois países.

► O Peru, com grandes reservas na região de Camisea, não vê em seus horizontes, maiores problemas para exploração em parceria com as petroleiras Internacionais e em virtude de seu reduzido mercado, incorporará sem maiores problemas o gás natural à sua matriz energética.

► A Venezuela, detentora de reservas superiores a 4 trilhões de metros cúbicos tem assento garantido e lugar de destaque, nas demárches, iniciadas a partir do encontro de Doha, na consolidação, do cada vez mais presente Cartel do Gás, levando sobre suas costas, a Bolívia de Evo Morales.

► Na América Central e Caribe, só Trinidad e Tobago tem em sua empresa estatal, reservas e capacidade instalada para se inserir com maior densidade no contexto da Latinoamérica, com posição garantida na formação do Cartel.

Convém lembrar que a Venezuela que já integra o poderoso Cartel da OPEP, composto por 11 membros, implanta agressiva política de nacionalização de seus hidrocarbonetos, com a moral e disposição de quem detém as maiores reservas mundiais de óleos pesados, com destaque para o Oremulsion, que prolifera nos campos do Rio Orenoco, na Amazônia Venezuelana, na fronteira com o Brasil.

Pelo menos em um horizonte de cinco anos 2010/2011,

“De olho no pólo gás químico na região de Corumbá, a Petrobrás não sairá da Bolívia.”

não poderemos, para crescer a uma taxa de 5%, como prevê, e deseja a equipe econômica do atual Governo, nos privar do gás boliviano oriundo das regiões de San Izidro e San Martin, nacionalizados desde 1º de maio último, agora de propriedade exclusiva da YPF, com a orientação e a completa cobertura da poderosa PDVSA, a estatal venezuelana de petróleo e gás.

Chávez também adotou o mesmo procedimento de seu colega boliviano. Ao diminuir a participação das petroleiras na exploração, distribuição e refino, dos derivados de petróleo transformou seus antigos sócios em meros prestadores de serviços. No cenário boliviano, por exemplo, não restou outro caminho à Petrobrás se não vender suas refinarias de Cochabamba e Santa Cruz de La Sierra, ao governo boliviano.

De olho no pólo gás químico na região de Corumbá, a Petrobrás não sairá da Bolívia. A partir de agora, a diplomacia comercial brasileira vai ter que ousar todo seu talento e competência, minimizando os traumas que levaram a Petrobrás a entregar à YPF, o refino e a distribuição de um mercado consumidor, de 40 mil barris diários, com vistas à implantação do pólo gás químico na fronteira com a Bolívia, com investimentos previstos para 6 bilhões de dólares.

A matriz energética brasileira precisa também das hidrelétricas do Rio Madeira em Rondônia, na fronteira com a Bolívia que vão aumentar em mais de 6000 MW a oferta de energia no país, cuja construção vem enfrentando problemas no seio dos ambientalistas, apesar dos insistentes pronunciamentos do presidente Lula, defensor deste mega-projeto.

A partir de agora, segundo analistas e estudiosos do setor, as preocupações dos Governos em todos os continentes, principalmente entre os países emergentes,

terão em caráter permanente, em suas agendas, discussões sobre sustentabilidade e energia, razão pela qual vão se tornar cada vez mais tensas e demoradas as discussões e os relacionamentos, entre países produtores e consumidores.

A maior prova disso, foi o que aconteceu recentemente, entre os membros, cerca de 27, que compõem a Comunidade Econômica Européia. A poderosa Gázprom, suspendeu unilateralmente e sem qualquer aviso, o fornecimento de gás aos mais densos e importantes mercados europeus, e durante três ou quatro dias a Europa tremeu.

O relacionamento diplomático do Brasil com a Venezuela teve início logo após a guerra do Paraguai, por volta de 1870, com a instalação do Consulado Venezuelano em Belém. Por mais de cento e cinquenta anos, nos mantivemos distantes da chamada América espanhola. Nossos interesses e nossa visão de uma economia internacionalizada voltaram-se para o Conesul, com o Barão de Mauá no final do reinado de Dom Pedro II, concentrando seus investimentos na bacia do Rio da Prata.

À época Irineu Evangelista de Souza, desempenhava na globalização de nossa economia, com seus portentosos investimentos, mais ou menos o que a Petrobrás, desempenha atualmente, marcando presença em mais de 30 países, à procura de petróleo e gás, no cenário energético Internacional.

Debaixo da figura e das idéias de Simon Bolívar, as Repúblicas Bolivarianas, Venezuela, Colômbia, Peru, Equador e Chile, aglutinaram-se, formando a Comunidade Andina de Nações. Convém lembrar que a Venezuela, sentada nas maiores reservas de petróleo e gás, é o único país que faz parte da CAN, do Mercosul, e do poderoso Cartel da OPEP, que ajudou a fundar em setembro de 1960, nas magníficas instalações do Hotel Tamanáco, na cidade de Caracas.

Ao mesmo tempo em que se professa católico apostólico romano, perpetua-se no poder como democrata e se consagra no congresso unicameral de seu país com Lei Habilitante que lhe concede poderes discricionários, o presidente Chávez prepara-se para assumir o socialismo de Fidel Castro, e joga seus elevados cacifes na criação do cartel do gás.

Compreender e interpretar, seus gestos e idéias não é tarefa para amadores, no jogo pesado do comércio internacional. Pelo visto, nossos futuros presidentes e a competente diplomacia, alojada no Palácio do Itamaraty, em Brasília, vai ter que produzir muita saliva, nas futuras conversas e encontros com o Simon Bolívar do novo milênio.

Neste contexto, o Latino Gás 2007, que acontecerá em Goiânia em agosto vindouro, e que tem nos presidentes Carlos Maranhão da Goiásgás, Paulo Afonso Ferreira do Sistema FIEG e no Senador Marconi Perillo, presidente da Comissão de Infra-estrutura do Senado Federal, seus principais articuladores, prestará inestimáveis serviços ao incremento no consumo do GNL, que tem em Goiás seu mercado pioneiro na América Latina e que começa a despertar interesse em outros países Latinoamericanos, como alternativa que aos poucos deixa de ser transitória para se tornar cada vez mais definitiva.

José Everardo Sobral Ramos

Jornalista, especializado em Petróleo e Gás, Coordenador Geral do Latino Gás 2007.

Inovação Tecnológica no Senai

A inovação tecnológica é a introdução no mercado de um novo produto ou processo, ou de uma versão melhorada de um produto ou processo existente e, de forma geral, compreende: (1) as atividades internas e externas de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), (2) a aquisição externa de P&D e outros conhecimentos externos, (3) o projeto industrial e (4) outras preparações técnicas para a produção e a distribuição. Inovação tecnológica, portanto, pode ser vista como sinônimo de geração de riqueza para uma região, especialmente para seus Arranjos Produtivos Locais (APL) de algum segmento produtivo, e para a sociedade e suas entidades privadas e públicas.

As atividades de P&D englobam a pesquisa em ciências básicas e aplicadas visando obter novas aplicações inovadoras, a instalação de novos processos, sistemas e serviços, e ainda a melhora substancial do que já existe ou está instalado, com base no conhecimento disponibilizado através das pesquisas básica e aplicada. O SENAI, com a missão de promover a inovação e a transferência de tecnologias industriais, contribuindo assim para a competitividade da indústria e o desenvolvimento sustentável do Brasil, tem assumido o pensar soluções para demandas socialmente definidas de qualificação, P&D e inovação tecnológica. Nesse contexto, os projetos de mestrado tornam-se uma importante possibilidade de transferência de tecnologia para os diversos setores produtivos que fazem uso da biotecnologia em seus processos produtivos.

“Os projetos de mestrado tornam-se uma importante possibilidade de transferência de tecnologia para os diversos setores produtivos”

Segundo a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES), os mestrados profissionais devem: (1) expressar associação entre conhecimento fundamental e prática técnico-profissional, nas respectivas áreas de concentração; (2) representar a convergência do interesse comum entre os setores acadêmico-tecnológicos e produtivos e (3) ter uma implantação e um desenvolvimento respaldados em esquemas eficientes de atividade comum do programa de mestrado profissional com o setor produtivo.

O SENAI é uma instituição privada, criada e administrada pelas indústrias. Surgiu em razão da necessidade da indústria brasileira que, devido à sua expansão, tinha carência de um contingente cada vez maior de mão-de-obra especializada. Atualmente é um dos mais importantes pólos nacionais de geração e difusão

de conhecimento aplicado ao desenvolvimento industrial. O SENAI apóia as indústrias por meio da formação de recursos humanos e da prestação de serviços como assistência ao setor produtivo, serviços de laboratório, pesquisa aplicada e informação tecnológica.

Considerando a abertura econômica, o processo de privatização e de internacionalização de empresas exige, num mundo de intensas e rápidas mudanças tecnológicas, esforços crescentes de capacitação tecnológica, tanto no que diz respeito à realização de atividades de pesquisa e desenvolvimento, quanto à absorção de tecnologia com vistas ao processo de inovação. Observado o contexto econômico do Estado de Goiás, propostas de mestrado profissional propõem-se em atuar na formação de recursos humanos altamente qualificados, contribuindo assim para a consolidação de áreas estratégicas do conhecimento, fundamentais para o desenvolvimento de Goiás e do Brasil, uma vez que têm correlação direta com os setores produtivos. Outro aspecto relevante é a correlação direta entre mestrados profissionais e a contemporaneidade da missão do SENAI.

Podemos destacar os seguintes objetivos macros de tais mestrados: (1) promover o desenvolvimento e a inovação tecnológica para empresas de bases tecnológicas; (2) estimular e promover processos de transferência de tecnologia para as empresas dos setores produtivos; (3) formar recursos humanos altamente competentes numa área da tecnologia industrial; (4) agregar valor monetário aos produtos. Nesse sentido, podem-se formar profissionais que, em vez de apenas acumularem experiência, poderão ser aqueles que pensarão a experiência e a elevarão ao status de experiência compreendida; (5) promover o desenvolvimento de novos produtos proprietários de interesse para os setores produtivos.

Joana Darc Silva Borges

Coordenadora Técnica do Curso de Tecnologia em Processos Químicos.

Instruções para envio de artigos para a revista Processos Químicos

Prezado(a) autor(a),

Para que seu artigo possa entrar em nosso processo de avaliação para possível publicação na revista Processos Químicos, o mesmo deverá satisfazer as seguintes condições:

- ▶ Utilizar somente o editor Microsoft Word, numerando todas as páginas;
- ▶ Conter no máximo 40 laudas, incluindo Figuras, Tabelas, Esquemas etc;
- ▶ Conter Resumo e Abstract, ambos com até 100 palavras;
- ▶ Conter Palavras-chave e Keywords, ambos com até 3 palavras;
- ▶ Título com no máximo 20 palavras;
- ▶ Titulação do autor (créditos). Dados pessoais do autor: endereço, telefone, e-mail;

- ▶ As figuras, tabelas, esquemas etc devem ser colocadas após as referências e devidamente identificadas. Se escaneadas, devem ser em alta resolução (800 dpi/ bitmap para traços) com extensão TIF ou JPEG. As fotos ou desenhos com cor (300 dpi/grayscale) devem ser enviadas com extensão tif/jpg, para não termos problemas ao aplicá-las no padrão da Revista. Outras extensões possíveis: cdr, eps, cdx ou opj. No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente. Considerar que as figuras deverão ter largura máxima de uma coluna (8,5 cm) ou, excepcionalmente, de 2 colunas (17,5 cm).

► As figuras (gráficos, esquemas, etc.) deverão ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco).

► A primeira página deverá conter o título do trabalho, nome e endereço dos autores (para a revista, a menor unidade é o departamento). Havendo autores com diferentes endereços estes deverão se seguir imediatamente ao nome de cada autor. Os autores devem ser agrupados por endereço. Indicar com asterisco(*) o autor para correspondência, colocando seu e-mail no rodapé desta página (um só e-mail). A segunda página deverá conter o título, o resumo e o abstract do trabalho;

► As referências bibliográficas deverão ser numeradas e todas citadas no final do artigo. Será utilizada a abreviatura da revista como definida no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://www.cas.org/sent.html>). Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo. Exemplos de citações:

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 518.
2. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zadev.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, *19*, 708.
3. Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 123;
4. Ângelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 473.
5. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.
6. Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

► Espaço duplo entre linhas;

► Fonte: Times New Roman 10;

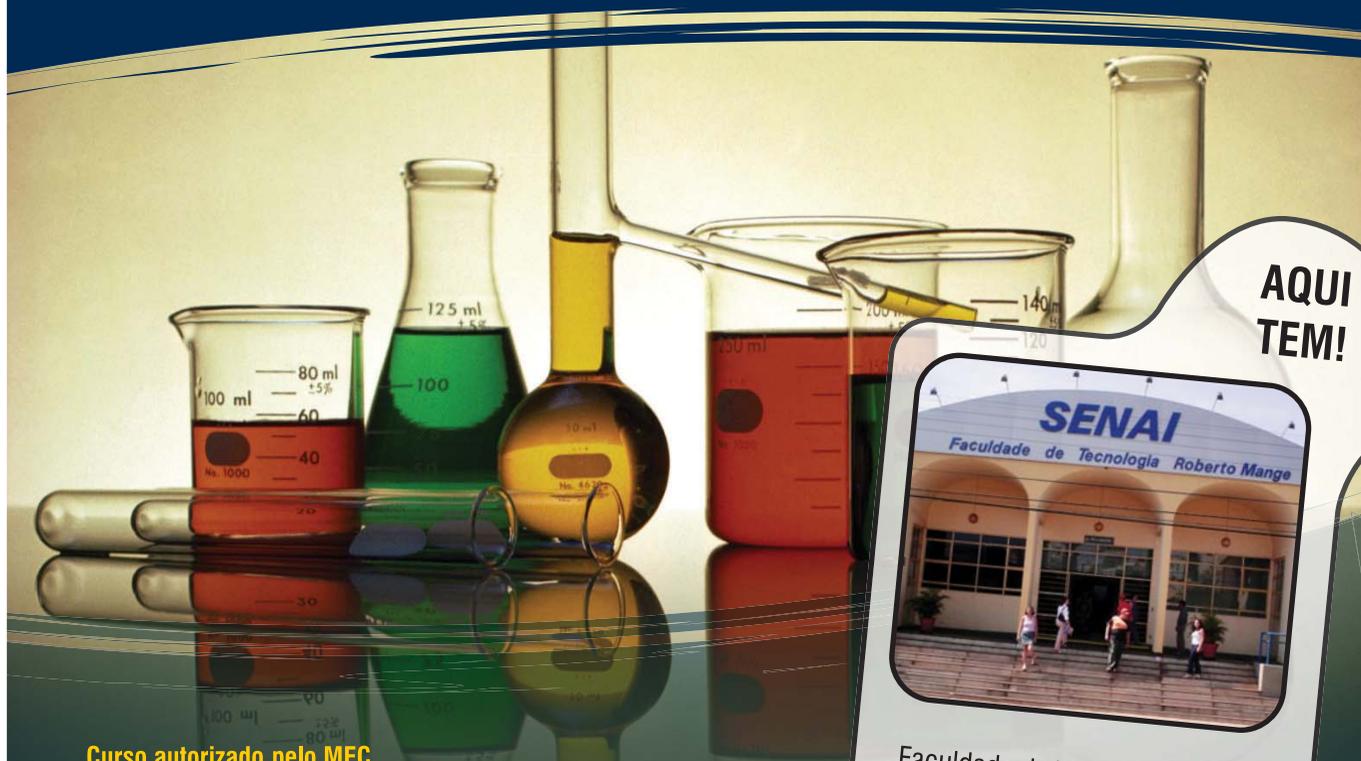
► Enviar uma cópia do artigo, acompanhada de carta de encaminhamento à Editoria da revista Processos Químicos, para o seguinte endereço eletrônico: revistapq.senai@sistemafieg.org.br;

► Graduação Tecnológica



Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos

Sistema Fieg/Ascom



AQUI TEM!



Faculdade de Tecnologia SENAI
Roberto Mange – Anápolis-GO
Fone: (62) 3902-6200
E-mail: fatecrm.senai@sistemafieg.org.br

Curso autorizado pelo MEC

- Corpo docente formado por profissionais com titulação, em sua maioria, em nível de mestrado/doutorado e experiência profissional
- Modernos laboratórios, biblioteca e salas de informática
- Experiência de mais de meio século em Educação Profissional

Objetivo:

Formação de profissionais (tecnólogos) com visão sistêmica voltada aos processos industriais

- farmacêuticos
- eletroquímicos (tratamentos superficiais e revestimentos)
- biotecnológicos (processos enzimáticos)

Duração:

3.000 horas

Certificações tecnológicas

- Laboratorista Químico e Microbiológico
- Analista de Processos Industriais

DIÁRIO DO GRUPO PURIFARMA

Anápolis Terça-feira 07 de agosto de 2007

A Genix Indústria Farmacêutica Ltda é a fábrica mais moderna da América Latina, dizem os especialistas.

Instalada em Anápolis/Goias, a Genix consolida a sua participação no mercado, sendo um dos maiores fabricantes de cápsulas de gelatina dura vazias das Américas.

Consolidando posição.

O grupo Purifarma comemora 20 anos de existência e atuação no mercado farmacêutico e cosmético, neste período se consolidou pela qualidade de seus produtos e serviços. A Genix é a mais nova empresa do grupo, onde são produzidas as cápsulas gelatinosas duras vazias, que recebem a marca Extracaps, é considerada por especialistas do mercado como a fábrica modelo das Américas, devido à utilização dos melhores padrões de tecnologia internacional, equipamentos de última geração, pela grande capacidade produtiva e uma equipe de profissionais altamente qualificados.



Alta Tecnologia



Tecnologia é a chave do sucesso.

Com equipamentos de última geração, fornecidos pelo maior e melhor fabricante deste segmento, a Genix conta com uma grande capacidade produtiva e qualidade reconhecida pelos seus milhares de clientes farmacêuticos. As Cápsulas Extracaps são fabricadas em nosso processo totalmente automatizado. Disponíveis em todos os tamanhos: 00el, 00, 0el, 0, 1, 2, 3, e 4.

Elas são projetadas para garantir altos índices de produtividade e qualidade em máquinas manuais, semi-automáticas e automáticas.

Gravação

É possível a gravação das Cápsulas Extracaps com o nome do cliente nos seguintes formatos: Axial / Radial / Retificada (corpo e tampa)

Qualidade



Qualidade é fundamental.

Com um rigoroso controle de qualidade durante todo o processo produtivo, a Genix executa todas as análises necessárias nas Cápsulas Extracaps para garantir as características físico-químicas e microbiológicas, conforme a legislação vigente.

Água

A Genix possui um exclusivo sistema de tratamento de água por desmineralização com fluxo contínuo de excelente qualidade, para composição das Cápsulas Extracaps.

Matéria prima



Matéria prima

Todas as matérias primas utilizadas para produção das Cápsulas Extracaps são adquiridas através de fornecedores nacionais, qualificados de acordo com nossas especificações que cumprem as autoridades sanitárias oficiais.

Gelatina

A gelatina de grau farmacêutico, desenvolvida exclusivamente de acordo com as especificações técnicas e com garantia de procedência para produção das Cápsulas Extracaps.

Central de Negócios GRUPO PURIFARMA:

0800 10 5003

Para Grande São Paulo - (11) 6167.5600



São Paulo
R. Coronel Cabrita, 131 - Ipiranga
01545-030 - São Paulo - SP
Fone: (11) 6167-5600 / Fax: (11) 6215-8823

Anápolis I
V.P. - 1E, Quadra 03 - Mód. 01/02
75133-600 - Anápolis - GO
Fone: (62) 4014-9000 / Fax: (62) 4014-9001

Anápolis II
V.P. - 1D, Quadra 02 - Mód. 03/04
75133-600 - Anápolis - GO
Fone: (62) 3316-1244 / Fax: (62) 3316-1944