

Título em Português: Refinamento de átomo de Hirshfeld do complexo de cobre [Cu(NO₃)(2-Fbh)(bipy)]NO₃

Título em Inglês: hirshfeld atom refinement of [cu(no₃)(2-fbh)(bipy)]no₃

Autor: Lucas Vidal Costa Militão

Instituição: Universidade de São Paulo

Unidade: Instituto de Física de São Carlos

Orientador: Javier Alcides Ellena

Área de Pesquisa /
SubÁrea: Físico-Química

Agência Financiadora: CNPq - PIBIC

Refinamento de átomo de Hirshfeld do complexo de cobre [Cu(NO₃)(2-Fbh)(bipy)]NO₃

Lucas Vidal Costa Militão

Javier Alcides Ellena

IFSC/USP

lucas.milito@usp.br

Objetivos

No desenvolvimento de fármacos, a aproximação esférica atômica tradicional de difração de raio x de mono-cristal não fornece todas as informações necessárias para análise de propriedades físico-químicas mais específicas. Em ligações químicas, a densidade eletrônica é altamente deformada e se torna menos esférica. Outrossim, ao realizar o refinamento de moléculas contendo átomos com orbitais menos esféricos, é notável a deficiência de modelos clássicos. Desse modo, o objetivo desse trabalho é demonstrar a melhora da qualidade do modelo refinado por esse método comparado ao refinamento esférico.

Métodos e Procedimentos

A medida da difração de raio X de mono-cristal foi realizada a 150 K. Nessa medida, as reflexões provenientes da interação elástica do raio X com o cristal são coletadas. A simetria do cristal permite com que a grade de difração seja reconstruída, ou seja, a densidade eletrônica pode ser estimada para o elemento mínimo de simetria. Para o refinamento do átomo isolado, primeiramente foi realizada a resolução da estrutura por faseamento intrínseco utilizando o pacote SHELXT¹ no Olex2. O refinamento por átomo de Hirshfeld² foi feito utilizando o pacote NoSpherA2³. Foram testadas diversas bases de teoria funcional de densidade. No final a escolhida foi a x2c-TVZPP nessa é possível realizar a correção relativística e provém o melhor resultado após refinamentos repetidos com bases menores da família x2c.

Resultados

Com o refinamento de átomo isolado, o R1 chegou em um mínimo de 3,26% colocando o refinamento na categoria de razoável (abaixo de 5%). Entretanto, com o refinamento do átomo de Hirshfeld, foi obtido um R1 de 2,67% colocando a estrutura beirando ao considerado ótimo (abaixo de 2,5%). É possível observar a molécula refinada na figura 1.

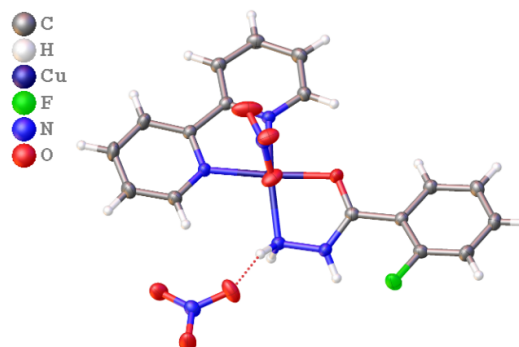


Figura 1: Molécula obtida por difração de raio-X de mono-cristal. Refinamento de átomo isolado.

Na tabela 1 é possível observar os outros parâmetros obtidos do átomo isolado comparados com o refinamento de átomo de Hirshfeld. Também é interessante observar a diferença de densidades residuais do refinamento de átomo isolado para o refinamento de átomo de Hirshfeld na figura 2.

Tabela 1. Dados cristalográficos do complexo [Cu(NO ₃)(2-Fbh)(bipy)]NO ₃				
Fórmula	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₇ FCu	γ (°)	76.249(2)	
MM (g/mol)	497.89	Z	2	
Temperatura (K)	150	Radiação	Cu Kα (λ = 1.54184)	
Sistema Cristalino	Triclinico		IAM	HAR
Grupo Espacial	P-1	GooF	1.043	1.044
a (Å)	7.6000(2)	R1	0.327	0.0267
b (Å)	10.2754(2)	wR2	0.0817	0.0677
c (Å)	13.2046(3)	Pico máximo	0.56	0.53
α (°)	68.301(2)	Pico mínimo	-0.47	-0.54
β (°)	83.719(2)			

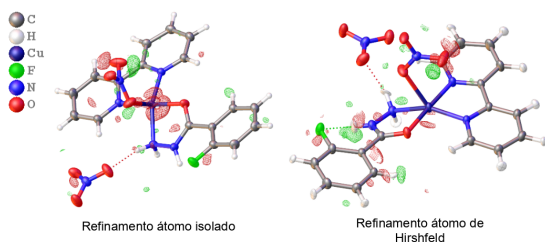


Figura 2: Comparação de densidades residuais no refinamento de átomo isolado e de átomo de Hirshfeld.

Conclusões

É possível obter resultados bem interessantes utilizando métodos modernos de refinamento de dados de difração de raio-x de mono-cristal. O refinamento apresenta resultados claramente melhores e no geral os Hidrogênios podem ser refinados com precisão semelhante à difração de nêutrons.⁴

Agradecimentos

Agradeço ao CNPq pelo auxílio financeiro, ao professor Javier pela orientação e a todos os colegas do LaMuCrEs, principalmente a Camila (auxiliou em detalhes do método), Paulo (ajudou a resolver problemas no método) e Pedro (realizou as medidas).

Referências

1. SHELDRICK, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, v. 71, n. 1, p. 3–8, 2015.
2. CAPELLI, Silvia C.; BÜRGI, Hans-Beat; DITTRICH, Birger; et al. Hirshfeld atom refinement. *IUCrJ*, v. 1, n. 5, p. 361–379, 2014.
3. KLEEMISS, Florian; V. DOLOMANOV, Oleg; BODENSTEINER, Michael; et al. Accurate crystal structures and chemical properties from NoSpherA2. *Chemical Science*, v. 12, n. 5, p. 1675–1692, 2021.
4. WOJŃSKA, Magdalena; JAYATILAKA, Dylan; DITTRICH, Birger; et al. Validation of X-ray Wavefunction Refinement. *ChemPhysChem*, v. 18, n. 23, p. 3334–3351, 2017.

Hirshfeld atom refinement of $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(2\text{-Fbh})(\text{bipy})]\text{NO}_3$

Lucas Vidal Costa Militão

Javier Alcides Ellena

IFSC/USP

lucas.milito@usp.br

Objectives

In drug development, the traditional atomic spherical approximation of single-crystal X-ray diffraction does not provide all the necessary information for analysing more specific physicochemical properties. In chemical bonds, the electron density is highly deformed and becomes less spherical. Moreover, when refining molecules containing atoms with less spherical orbitals, the shortcomings of classical models become evident. Thus, the objective of this work is to demonstrate the improvement in the quality of the refined model using this method compared to spherical refinement.

Materials and methods

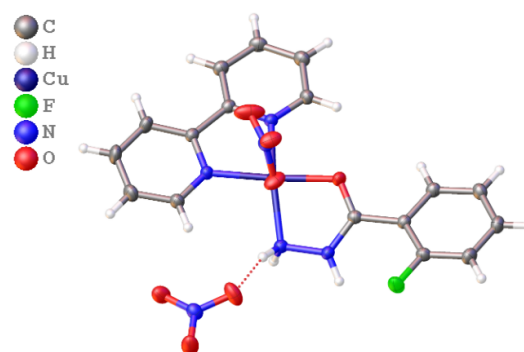
The single-crystal X-ray diffraction measurement was carried out at 150 K. In this measurement, reflections resulting from the elastic interaction of the X-ray with the crystal are collected. The crystal's symmetry allows the diffraction grid to be reconstructed, meaning the electron density can be estimated for the minimum symmetry element. For the refinement of the isolated atom, the structure was first solved by intrinsic phasing using the SHELXT¹ package in Olex2. The Hirshfeld² atom refinement was performed using the NoSpherA2³ package. Various density functional theory bases were tested, and ultimately, the x2c-TVZPP was chosen, as it allows for relativistic correction and provided the best results after repeated refinements with smaller bases from the x2c family.

Results

With the isolated atom refinement, the R1 value reached a minimum of 3.26%, placing the refinement in the reasonable category (below

5%). However, with the Hirshfeld atom refinement, an R1 value of 2.51% was obtained, bringing the structure close to the optimal category (below 2.67%). The refined molecule can be seen in Figure 1.

Figure 1: Molecule obtained by single-crystal X-ray diffraction. Isolated atom refinement.



In Table 1, it is possible to observe the other parameters obtained from the isolated atom compared to the Hirshfeld atom refinement. It is also interesting to note the difference in residual densities between the isolated atom refinement and the Hirshfeld atom refinement in Figure 2.

Tabela 1. Dados cristalográficos do complexo [Cu(NO ₃)(2-Fbh)(bipy)]NO ₃				
Fórmula	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₇ FCu	γ (°)	76.249(2)	
MM (g/mol)	497.89	Z	2	
Temperatura (K)	150	Radiação	Cu Kα (λ = 1.54184)	
Sistema Cristalino	Triclinico		IAM	HAR
Grupo Espacial	P-1	GooF	1.043	1.044
a (Å)	7.6000(2)	R1	0.327	0.0267
b (Å)	10.2754(2)	wR2	0.0817	0.0677
c (Å)	13.2046(3)	Pico máximo	0.56	0.53
α (°)	68.301(2)	Pico mínimo	-0.47	-0.54
β (°)	83.719(2)			

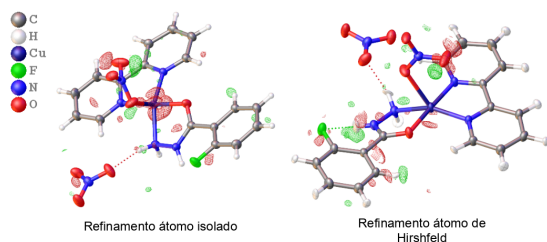


Figura 2: Comparação de densidades residuais no refinamento de átomo isolado e de átomo de Hirshfeld.

Conclusions

It is possible to achieve very interesting results using modern refinement methods for single-crystal X-ray diffraction data. The refinement (HAR) yields clearly better results, and overall, the hydrogens can be refined with a precision similar to that of neutron diffraction⁴.

Acknowledgements

I would like to thank CNPq for the financial support, Professor Javier for his guidance, and all my colleagues at LaMuCrEs, especially Camila, Paulo, and Pedro (who made the measurements).

References

1. SHELDRICK, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*, v. 71, n. 1, p. 3–8, 2015.
2. CAPELLI, Silvia C.; BÜRGI, Hans-Beat; DITTRICH, Birger; et al. Hirshfeld atom refinement. *IUCrJ*, v. 1, n. 5, p. 361–379, 2014.
3. KLEEMISS, Florian; V. DOLOMANOV, Oleg; BODENSTEINER, Michael; et al. Accurate crystal structures and chemical properties from NoSpherA2. *Chemical Science*, v. 12, n. 5, p. 1675–1692, 2021.
4. WOJŃSKA, Magdalena; JAYATILAKA, Dylan; DITTRICH, Birger; et al. Validation of X-ray Wavefunction Refinement. *ChemPhysChem*, v. 18, n. 23, p. 3334–3351, 2017.