



Campus Central – Sede – Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique
Santillo

Programa de Pós-graduação em Química
Doutorado em Associação UFGD/UFCat/UEG

Lóide Oliveira Sallum

**ANÁLISE ESTRUTURAL E TEÓRICA DE DERIVADOS DE CHALCONAS COM
ATIVIDADE BIOLÓGICA E PROPRIEDADES TÉRMICAS**

Anápolis

2021

Lóide Oliveira Sallum

**ANÁLISE ESTRUTURAL E TEÓRICA DE DERIVADOS DE CHALCONAS COM
ATIVIDADE BIOLÓGICA E PROPRIEDADES TÉRMICAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Doutorado em Associação UFGD/UFCat/UEG, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Química.

Área de concentração CNPq: Química
Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo
Coorientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis

2021



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor e autora, autorizo a Universidade Estadual de Goiás (UEG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, CsA n.1087/2019 sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

Estando ciente que o conteúdo disponibilizado é de inteira responsabilidade do autor / autora.

Dados do autor (a)

Nome Completo: Lóide Oliveira Sallum

E-mail: loide.sallum@gmail.com

Dados do trabalho

Título: **ANÁLISE ESTRUTURAL E TEÓRICA DE DERIVADOS DE CHALCONAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA E PROPRIEDADES TÉRMICAS**

Tipo

Tese Dissertação

Curso/Programa: Doutorado em Química

Concorda com a liberação documento

SIM

NÃO

Assinalar justificativa para o caso de impedimento e não liberação do documento:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

- ❖ Em caso de não autorização, o período de embargo será de **até um ano** a partir da data de defesa, caso haja necessidade de exceder o prazo de um ano, deverá ser apresentado formulário de solicitação para extensão de prazo para publicação devidamente justificado, junto à coordenação do curso.

Anápolis,
Local

16/01/2022
Data

Assinatura do autor (a)

Assinatura do orientador (a)



ESTADO DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS - UEG
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DOUTORADO EM ASSOCIAÇÃO UFGD/UFCat/UEG
ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº **06** da sessão de defesa de tese de doutorado apresentada por **Lóide Oliveira Sallum**, discente do Programa de Pós-graduação em Química, Doutorado em Associação UFGD/UFCat/UEG.

Aos dezesseis dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e um, às 14 horas, horário de Brasília, via vídeo conferência, realizou-se a sessão pública de defesa de tese de doutorado intitulada "**Análise estrutural e teórica de derivados de chalconas com atividade biológica e propriedades térmicas**", apresentada pela doutoranda **Lóide Oliveira Sallum** à Banca Examinadora constituída pelos membros: **Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG, presidente e orientador)**, **Prof. Dr. Luciano Ribeiro (UEG)**, **Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva (UEG)**, **Prof. Dr. José Luís Rodrigues Martins (UniEVANGÉLICA)** e **Profa. Dra. Rosa Silva Lima (Faculdade do Instituto Brasil)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a apresentação da candidata, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **aprovada**, fazendo jus ao título de **Doutora em Química**. Proclamados os resultados pelo Prof. Dr. Ademir João Camargo, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata em 16 de dezembro de 2021, que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, deixando registrado que a discente foi **coorientada pelo prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano**.



Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO RIBEIRO, Docente de Ensino Superior**, em 17/12/2021, às 12:19, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **José Luís Rodrigues Martins, Usuário Externo**, em 17/12/2021, às 14:40, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **ROSA SILVA LIMA, Usuário Externo**, em 17/12/2021, às 17:52, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **VALTER HENRIQUE CARVALHO SILVA, Docente de Ensino Superior**, em 20/12/2021, às 10:55, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **ADEMIR JOAO CAMARGO, Docente de Ensino Superior**, em 23/12/2021, às 16:54, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site
http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador
000025956843 e o código CRC **5D0A8F4B**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU QUÍMICA
RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO -
CEP 75132-903 - (62)3328-1156.



Referência: Processo nº 202100020013074



SEI 000025956843

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SL834 Sallum, Lóide Oliveira
a ANÁLISE ESTRUTURAL E TEÓRICA DE DERIVADOS DE
CHALCONAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA E PROPRIEDADES
TÉRMICAS / Lóide Oliveira Sallum; orientador Ademir
João Camargo; co-orientador Hamilton Barbosa
Napolitano. -- Anápolis, 2021.
107 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação
Doutorado em Química) -- Câmpus Central - Sede:
Anápolis - CET, Universidade Estadual de Goiás, 2021.

1. Bischalcona. 2. Bishexanonas. 3. Difração de
raios X. I. Camargo, Ademir João, orient. II.
Napolitano, Hamilton Barbosa, co-orient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, à minha família e, especialmente, aos meus pais e ao meu irmão pelo incentivo e apoio em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Doutores Ademir João Camargo e Hamilton Barbosa Napolitano, pela amizade, orientação e incentivo durante todas as etapas de realização deste trabalho.

Ao grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), pelo suporte técnico.

Aos colegas de doutorado Jean Custódio, Wesley Vaz, Vitor Duarte, Eduardo Faria e demais alunos do QTEA, pela colaboração e amizade.

À Professora Doutora Rosa Silva Lima, pelas amostras sintetizadas.

À Professora Doutora Elisângela de Paula Silveira Lacerda, pelos ensaios biológicos feitos no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

À senhora Aline Magalhães da Silva, do Centro de Pesquisa e Eficiência Energética (CPEE), CAO montadora de veículos LTDA, Anápolis, GO, Brasil.

Ao senhor Paulo Cordeiro, pela coleta de difração de raios X da bischalcona feita no Instituto de Química de São Carlos (IQSC) da Universidade de São Paulo (USP).

Ao Professor Doutor Allen Oliver pelas coletas de difração de raios X das bishexanonas feitas no departamento de química e bioquímica, da Universidade de Notre Dame, EUA.

À Universidade Estadual de Goiás (UEG), pelo apoio institucional, representada pelo corpo docente do programa de pós-graduação em química.

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESUMO

Este estudo descreve a síntese e a estrutura de (1E,4E)-1-(3-clorofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-eno)penta-1,4-dien-3-ona (BC I) pela difração de raios X por monocristal e pela análise da Superfície de Hirshfeld (SH). Cálculos teóricos, tais como a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), orbitais moleculares de fronteira, Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) e atribuições do espectro no infravermelho, foram calculados com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p). Também, este trabalho investigou o *docking* molecular contra o DNA e a atividade citotóxica contra duas linhagens de células tumorais. A molécula BC I tem uma conformação do tipo meia cadeira para o anel ciclohexeno e os arranjos supramoleculares são estabilizados pelas interações $C_6-H_6 \cdots O_1$ e $C_7-H_7 \cdots O_1$. Análises do MPE e de *docking* indicam um ataque eletrofílico que é passível de ocorrer sobre o grupo carbonil. Além disso, três estruturas cristalinas (2E,6E)-2,6-bis(4-etilbenzilideno) ciclohexanona (BH I), (2E,6E)-2,6-bis(2,4 diclorobenzilideno) ciclohexanona (BH II) e (2E,6E)-2,6-bis(4-clorobenzilideno) ciclohexanona (BH III) de chalconas baseadas no núcleo ciclohexanona foram sintetizadas e descritas pela cristalografia de raios X e pela análise da SH. Cálculos teóricos usando orbitais moleculares de fronteira, MPE, energias das interações de hiperconjugação, correções de *counterpoise*, QTAIM e atribuições do espectro no infravermelho foram calculados com o nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p). Também, este trabalho determinou o poder calorífico por meio da bomba calorimétrica. O empacotamento cristalino para BH I é determinado pela interação $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e pelo contato de dihidrogênio $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$. Da mesma forma, o empacotamento cristalino para BH II é determinado pelas interações $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$, $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$, $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$ e pelo empilhamento $\pi \cdots \pi$. Também para BH III o empacotamento cristalino é determinado pelas interações $C_6-H_6 \cdots \pi$, $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e pelo contato halogênio $C_1-Cl_1 \cdots Cl_2$. O procedimento de *counterpoise* foi calculado para elucidar as forças de interação que conduzem os arranjos moleculares no estado sólido. Também as energias das interações de hiperconjugação e a análise de QTAIM foram calculados para provar a existência de interações intermoleculares e para classificar suas naturezas. Ademais, orbitais moleculares de fronteira e MPE foram calculados para estudar suas propriedades eletrônicas e a análise do valor calorífico revelou que os três compostos possuem capacidades caloríficas semelhantes a alguns combustíveis.

Palavras-chave: bischalcona; bishexanonas; difração de raios X.

ABSTRACT

This study describes the synthesis and structure of (1E,4E)-1-(3-chlorophenyl)-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)penta-1,4-dien-3-one (BC I) by X-ray single-crystal diffraction and Hirshfeld Surface (HS) analysis. Theoretical calculations, such as Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM), frontier molecular orbital, Molecular Electrostatic Potential (MEP) map and infrared spectra assignments, were performed at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory. Also, this work evaluates molecular docking against DNA and cytotoxic activity against two tumor cell lines. The BC I molecule has a half chair conformation of the cyclohexene ring, and the supramolecular arrangements are stabilized by $C_6-H_6 \cdots O_1$ and $C_7-H_7 \cdots O_1$ interactions. MEP and docking analyses indicate an electrophilic attack that is likely to occur on the carbonyl group. Besides, three crystal structures (2E,6E)-2,6-bis(4-ethylbenzylidene)cyclohexanone (BH I), (2E,6E)-2,6-bis(2,4-dichlorobenzylidene)cyclohexanone (BH II) and (2E,6E)-2,6-bis(4-chlorobenzylidene)cyclohexanone (BH III) of chalcone based on the cyclohexanone core were synthesized and described by X-ray crystallography and HS analysis. Theoretical calculations using frontier molecular orbital, MEP, hyperconjugative interaction energies, counterpoise procedure, QTAIM and infrared spectra assignments were calculated at ω B97X-D/6-311++G(d,p) level of theory. Besides, the calorific value is determined by the calorimetric pump. The crystal packing for BH I is determined by $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ interaction and $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$ dihydrogen contact. Likewise, the crystal packing for BH II is determined by $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$, $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$, $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$ interactions and $\pi \cdots \pi$ stacking. Also, for BH III the crystal packing is determined by $C_6-H_6 \cdots \pi$, $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ interactions and halogen $C_1-Cl_1 \cdots Cl_2$ contact. The counterpoise procedure was calculated to elucidate the interaction forces that drive the molecular arrangements in the solid-state. Also, hyperconjugative interaction energies and QTAIM analysis were calculated to prove the existence of intermolecular interactions and to classify their nature. Additionally, frontier molecular orbital and MEP were calculated to study their electronic properties and the calorific value analysis revealed that the three compounds have similar calorific capabilities to some fuels.

Keywords: bischalcone; bishexanones; X-ray diffraction.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização.....22
- Figura 2** – Representação geométrica das quatorze redes de Bravais.24
- Figura 3** – (a) Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. O e M ilustram centros espalhadores que emitem radiação. (b) Representação esquemática do espalhamento da onda incidente para um ângulo particular 2θ28
- Figura 4** – Esquema químico da síntese da BC I.42
- Figura 5** – Diagrama de Ortep com elipsóides a nível de probabilidade de 50% mostrando o esquema de numeração atômico para BC I. Os átomos de hidrogênio estão em raio arbitrário.....46
- Figura 6** – Representação do ângulo formado através do plano dos átomos do núcleo da carbonila e do plano do anel ciclohexeno para BC I. $\theta=49,59^\circ$ 47
- Figura 7** – Arranjo molecular da BC I representando as interações de hidrogênio $C_6-H_6\cdots O_1$ e $C_7-H_7\cdots O_1$48
- Figura 8** – Gráfico de Hirshfeld da superfície d_{norm} para BC I. As linhas pontilhadas são usadas para representar as interações de hidrogênio.....49
- Figura 9** – Gráficos de fingerprint para BC I quantificando os diferentes tipos de contatos (a) $H\cdots H$, (b) $O\cdots H$, (c) $C\cdots H$ e (d) $Cl\cdots H$. O fingerprint completo é mostrado em cinza. A distância interna (d_i) de um dado ponto na superfície de Hirshfeld e o contato externo mais próximo é (d_e).....50
- Figura 10** – Sobreposição da estrutura calculada ao nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p) (preto) com a estrutura de raios X (amarelo) da BC I.....50
- Figura 11** – Orbitais moleculares de fronteira para BC I obtidos pela análise de Khon-Sham ao nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p) com isovalue de 0,02 unidades atômicas.....51
- Figura 12** – O mapa da superfície de potencial eletrostático molecular para BC I (a). A região do carbonil em vermelho é rica em elétrons e (b) a região em azul é deficiente de elétrons. O isovalue de $4,0 \times 10^{-4}$ elétrons/bohr³ da densidade foi usado para gerar a superfície de potencial eletrostático molecular.....52
- Figura 13** – Espectros de FT-IV experimental (vermelho) e teórico (preto) sobrepostos da BC I.53
- Figura 14** – O gráfico molecular mostrando os BCPs em pontos amarelos.55
- Figura 15** – O docking molecular para BC I com DNA (PDB ID: 1BNA).57
- Figura 16** – Docking molecular para BC I mostrando as duas interações de hidrogênio com o DNA (PDB ID: 1BNA).57
- Figura 17** – Curvas de dose-resposta para (a) S180, (b) tumor ascítico de Ehrlich e (c) células não tumorais Vero analisada pelo ensaio MTT. Os dados em

triplicata estão expressos como média (\pm desvio padrão). Diferenças significantes a partir do controle não tratado são indicadas por *** $p < 0.001$.

-58
- Figura 18** – Efeito de BC I na distribuição do ciclo celular das células tumorais S180 após 48 horas de exposição. Os dados em triplicata estão expressos como média (\pm desvio padrão). Diferenças significantes a partir do controle não tratado são indicados por * $p < 0,1$ e *** $p < 0,001$60
- Figura 19** – O efeito de BC I no mecanismo de morte celular de S180 (estágios iniciais e finais de apoptose/necrose) desenvolvido por citometria de fluxo após 48 h de exposição. Os dados em triplicata estão expressos como média (\pm desvio padrão). Diferenças significantes em relação ao controle não tratado são indicadas por *** $p < 0,001$ e ** $p < 0,01$61
- Figura 20** – Esquema químico das BH I, II e III sintetizadas.63
- Figura 21** – Sobreposição dos espectros teóricos (vermelho) e experimentais (preto) FT-IV das (a) BH I, (b) BH II e (c) BH III.66
- Figura 22** – Diagrama do Ortep com elipsóides a 50% nível de probabilidade com esquema de número atômico para (a) BH I, (b) BH II e (c) BH III. Os átomos de hidrogênio estão em raio arbitrário.67
- Figura 23** – Interações intermoleculares representando (a) $C_3-H_{3B} \cdots O_1$, (b) contato dihidrogênio $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$ e (c) o empacotamento cristalino da BH I.70
- Figura 24** – Interações intermoleculares representando (a) $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$, (b) $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$ e (c) o empacotamento cristalino da BH II.71
- Figura 25** – Interações intermoleculares representando (a) $C_6-H_6 \cdots \pi$, (b) $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$ e (c) o empacotamento cristalino da BH III.72
- Figura 26** – Superfície de Hirshfeld indicando (a) e (b) contatos intermoleculares $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$ para BH I; (c), (d) e (e) contatos intermoleculares $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$, $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$, $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$ e empilhamento $\pi \cdots \pi$ para BH II e (f), (g) e (h) contatos intermoleculares $C_6-H_6 \cdots \pi$, $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$ para BH III representado pelas linhas pontilhadas.74
- Figura 27** – O gráfico de fingerprint quantificando os contatos para (a) BH I; (b) BH II e (c) BH III.75
- Figura 28** – Sobreposição das estruturas com nível de teoria $\omega B97X-D/6-311++G(d,p)$ (preto) e estruturas de raios X para (a) BH I (verde), (b) BH II (roxo) e (c) BH III (azul), referente ao anel aromático.76
- Figura 29** – Valor calorífico para BH I, II e III e combustíveis: biodiesel, diesel, etanol hidratado e n-butanol. Todas as unidades para o poder calorífico estão em kcal/kg. O valor calorífico do biodiesel varia de acordo com sua composição, portanto nós temos um parâmetro comparativo; nós realizamos uma média dos valores descritos na Tabela 12.78
- Figura 30** – Orbitais moleculares de fronteira obtido a partir de análises de Khon-Sham com nível de teoria $\omega B97X-D/6-311++G(d,p)$ com o isovalue de 0,02 unidades atômicas para (a) BH I, (b) BH II e (c) BH III.79

- Figura 31** – Interações intermoleculares dos orbitais naturais doador-aceptor em (a) e (b) $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$ para BH I; (c), (d) e (e) $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$, $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$ e $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$ para BH II e (f), (g) e (h) $C_6-H_6 \cdots \pi$, $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$ para BH III.81
- Figura 32** – O mapa da superfície molecular do potencial eletrostático para (a) BH I (b) BH II e (c) BH III mostrando a região da carbonila colorida de vermelha que é rica em elétrons, e a região de cor azul que é deficiente de elétrons. O isovalue de $4,0 \times 10^{-4}$ elétrons/bohr³ da densidade foi usado para gerar a superfície molecular do potencial eletrostático.82
- Figura 33** – Energia de complexação obtidas com nível de teoria $\omega B97X-D/6-311++G(d,p)$ para BH I: (a) dímero lado-a-lado $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e (b) dímero cabeça-cabeça $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$83
- Figura 34** – Energia de complexação obtidas com nível de teoria $\omega B97X-D/6-311++G(d,p)$ para BH II: (a) dímero lado-a-lado $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$ e (b) dímero cabeça-cabeça $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$84
- Figura 35** – Energia de complexação obtidas com nível de teoria $\omega B97X-D/6-311++G(d,p)$ para BH III: (a) dímeros lado-a-lado $C_6-H_6 \cdots \pi$ e $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e (b) dímero cabeça-cabeça $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$85
- Figura 36** – Gráfico molecular para BH I (a) interação lado-a-lado $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e (b) contato cabeça-cabeça $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$, mostrando os BCPs em amarelo.86
- Figura 37** – Gráfico molecular para BH II (a) contatos lado-a-lado $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$ e (b) interação do dímero cabeça-cabeça $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$, mostrando os BCPs em amarelo.87
- Figura 38** – Gráfico molecular para BH III (a) e (b) contatos lado-a-lado $C_6-H_6 \cdots \pi$ e $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$, respectivamente e (c) contatos cabeça-cabeça $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$, mostrando os BCPs em amarelo.88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais e restrições dos parâmetros de cela unitária.	22
Tabela 2 – Dados do cristal e refinamento da estrutura para BC I.	47
Tabela 3 – Relevantes parâmetros geométricos experimentais e teóricos para BC I. Comprimento de ligação (Å), ângulos (°) e ângulos diedros (°). O cálculo foi realizado com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p), na fase gasosa. .	48
Tabela 4 – Geometria das interações de hidrogênio (Å, °) para BC I.	48
Tabela 5 – Atribuição vibracional do IV teórica e experimental para BC I. O cálculo foi realizado com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p), na fase gasosa. .	53
Tabela 6 – Parâmetros topológicos da BC I descrevendo as interações intermoleculares (densidade eletrônica no BCP ($\rho(r)$), Laplaciano ($\nabla^2\rho(r)$), a densidade de energia potencial ($V(r)$), a densidade de energia cinética ($G(r)$), a densidade de energia total ($E(r)$), $ V(r) / G(r) $ e a energia de ligação (EHB).....	54
Tabela 7 – IC ₅₀ (µM) e Índices de Seletividade (SI) de valores de BC I e cisplatina em células tumorais S180, em células do tumor ascítico de Ehrlich e em células não tumorais Vero.	59
Tabela 8 – Atribuições vibracionais do IV teóricas e do experimentais para BH I, II e III. Esses resultados foram obtidos com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p), na fase gasosa.	65
Tabela 9 – Os relevantes ângulos diedros experimentais e teóricos (°) para BH I, II e III. Comprimento de ligação (Å), ângulos (°) e ângulos diedros (°). O cálculo foi realizado com o nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p), na fase gasosa.....	68
Tabela 10 – Os parâmetros cristalográficos importantes das BH I, II e III.	69
Tabela 11 – Geometria das interações de hidrogênio (Å, °) na estrutura cristalina para BH I, II e III.	69
Tabela 12 – Valor calorífico para BH I, II e III e alguns combustíveis. Todas as unidades para o valor de poder calorífico estão kcal/kg.....	77
Tabela 13 – Parâmetros de QTAIM descrevendo os contatos e as interações intermoleculares para BH I, II e III (densidade eletrônica no BCP $\rho(r)$), Laplaciano ($\nabla^2\rho(r)$), da densidade eletrônica da energia potencial ($V(r)$), da densidade da energia eletrônica cinética ($G(r)$), da densidade de energia eletrônica total ($E(r)$). Todos os valores são dados em unidades atômicas (u.a.).....	86

LISTA DE ABREVIATURAS

BCP	<i>Bond Critical Point</i>
BP	<i>Bond Path</i>
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error</i>
CAPES	<i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior</i>
CCD	<i>Cromatografia de Camada Delgada</i>
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CP	<i>Critical Point</i>
CPEE	<i>Centro de Pesquisa e Eficiência Energética</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DNA	<i>Ácido Desoxirribonucleico</i>
DRXM	<i>Difração de Raios X de Monocristais</i>
FITC	<i>Fluorescein Isothiocyanate</i>
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
ICB	<i>Instituto de Ciências Biológicas</i>
IQSC	<i>Instituto de Química de São Carlos</i>
ITC	<i>International Tables for Crystallography</i>
IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
IV	<i>Infravermelho</i>

LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MPE	<i>Mapa de Potencial Eletrostático</i>
MTT	<i>3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
OMFs	<i>Orbitais Moleculares de Fronteira</i>
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PI	<i>Propidium Iodide</i>
QTAIM	<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i>
QTEA	<i>Química Teórica e Estrutural de Anápolis</i>
RMS	<i>Root Mean Square</i>
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SH	<i>Superfície de Hirshfeld</i>
SI	<i>Selectivity Index</i>
UEG	<i>Universidade Estadual de Goiás</i>
UFG	<i>Universidade Federal de Goiás</i>
USP	<i>Universidade de São Paulo</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA	21
2.1 Simetria e cristal	21
2.1.1 Os 230 grupos espaciais	25
2.2 Difração de raios X por monocristais	26
2.3 Fator de estrutura e densidade eletrônica	30
2.4 O problema da fase e métodos diretos	32
2.5 Solução, refinamento e validação	33
2.6 Propriedades teóricas	36
2.6.1 Equação de Schrödinger	36
2.6.2 Superfície de Hirshfeld	37
2.6.3 Orbitais moleculares.....	38
2.6.4 Mapa de potencial eletrostático.....	38
2.6.5 Teoria quântica de átomos em moléculas	39
3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DA BISCHALCONA DO TIPO TERPENOIDE COM ATIVIDADE BIOLÓGICA	42
3.1 Procedimentos experimentais e computacionais	42
3.1.1 Síntese e cristalização.....	42
3.1.2 Caracterização cristalográfica	43
3.1.3 Cálculos teóricos	43
3.1.4 Docking molecular	44
3.1.5 Cultura celular e ensaio de citotoxicidade usando MTT	44
3.1.6 Análise do ciclo celular e detecção da apoptose por citometria de fluxo.....	45
3.2 Resultados e discussão	46
3.2.1 Caracterização do estado sólido	46
3.2.2 Análise da modelagem molecular	50
3.2.3 Análise de docking do DNA.....	56
3.2.4 Atividade citotóxica.....	58
3.2.5 Detecção da apoptose pela citometria de fluxo.....	60
4 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS CHALCONAS DO TIPO BISHEXANONAS COM PROPRIEDADES TÉRMICAS	62
4.1 Procedimentos experimentais e computacionais	62

4.1.1 Síntese e cristalização.....	62
4.1.2 Caracterização cristalográfica	63
4.1.3 Cálculos teóricos	64
4.1.4 Testes térmicos	64
4.2 Resultados e discussão.....	65
4.2.1 Caracterização do estado sólido	65
4.2.2 Energia e análise teórica	77
4.2.3 Análise da modelagem supramolecular.....	83
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVA	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO NO JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE	97
ANEXO B – OUTRAS PRODUÇÕES DO DOUTORADO	98
ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO.....	104

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento estrutural das moléculas bioativas e seus derivados é fundamental para o entendimento das doenças e dos medicamentos, uma vez que função e estrutura estão inter-relacionadas (DESIRAJU, 2017). Em medicina e farmacologia, a ação da maioria dos fármacos envolve interações fármaco-receptor, e a maneira como isto acontece é determinada pela estrutura de ambos os componentes. Metodologias específicas são empregadas para o conhecimento da distribuição espacial relativa dos átomos em uma molécula. A cristalografia estrutural produz um conhecimento direto da estrutura pelos métodos de difração de raios X (GIACOVAZZO *et al.*, 2013).

As chalconas e seus derivados, os quais são encontrados em plantas ou sintetizados, apresentam numerosas aplicações tais como materiais de *Liquid Crystal Display* (LCD) (KUTULYA *et al.*, 2001), sensores de Potencial Hidrogeniônico (pH) (PANĀ *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2016), materiais de propriedades óticas não lineares (BORGES *et al.*, 2020; LUDOVICO *et al.*, 2021), como também propriedades biológicas marcantes: antitumoral (DIMMOCK *et al.*, 1992), anti-inflamatória (LABIB; SHARKAWI; EL-DALY, 2018), antifúngica (ELSOHLY *et al.*, 2001; GUPTA; JAIN, 2015), antibacteriana (GUPTA; JAIN, 2015; SIVAKUMAR; PRABHAWATHI; DOBLE, 2010) e antioxidante (BHALE *et al.*, 2017; CIOFFI *et al.*, 2003; DOAN; TRAN, 2011; OHKATSU; SATOH, 2008).

Modificações estruturais em compostos orgânicos com potencial biológico conhecido podem aumentar suas atividades potenciais (BUKHARI *et al.*, 2013; CUSTODIO *et al.*, 2017; DEB MAJUMDAR *et al.*, 2011; YAMAMOTO *et al.*, 2004). Dentre esses importantes compostos, as chalconas têm sido amplamente utilizadas porque o seu sítio farmacofórico é similar àqueles encontrados nos flavonóides e isoflavonóides (potentes inibidores da DNA topoisomerase II) (WANG; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 1997). Adicionado a isto, as chalconas também possuem um sistema π deslocalizado, composto pelo grupo carbonila, pela porção olefínica e pelos anéis aromáticos, os quais corroboram para a sua interação com os receptores biológicos (CUSTODIO *et al.*, 2018; GO; WU; LIU, 2005; JIN *et al.*, 2008; VENKATESWARARAO *et al.*, 2014; ZHAI *et al.*, 1999). Nesse sentido, vários derivados de chalcona tem sido reportado por exibirem uma significativa ligação de

interação com o Ácido Desoxirribonucleico (DNA), agindo como potentes agentes anticancerígenos. Usualmente, esses compostos são sintetizados a partir da reação de condensação de Claisen-Schmidt da acetofenona com um benzaldeído, mas esses reagentes podem ser alterados para aumentar as atividades biológicas (CUSTODIO *et al.*, 2018) desses compostos.

Outra importante classe de compostos aromáticos é a β -ionona, a qual está presente em muitos óleos essenciais, tais como os das rosas, das violetas, das borônias e das petúnias (COOPER; DAVIES; MENARY, 2003; WYSS *et al.*, 2013). Em alimentos, eles estão presentes em pró-retinoides carotenoides (β -caroteno) de cenouras, de castanhas torradas, de ervas e de frutas (BELSITO *et al.*, 2007). Naturalmente originadas dos carotenoides e sintetizadas a partir do citral e da acetona, as β -iononas são compostas pelo trimetilciclohexeno, por uma porção olefínica e pelo grupo carbonila. Estes compostos têm sido estudados não apenas devido a sua aplicação na indústria de fragrâncias, mas também como anti-inflamatórios (HU *et al.*, 2018; KANG *et al.*, 2013) e agentes anticancerígenos (LIU *et al.*, 2018). Sabe-se que o potencial biológico de chalconas e β -iononas é bem conhecido, e que sua fusão dentro da bischalcona tipo-terpenoide não tem sido amplamente estudada até então.

Considerando as propriedades biológicas conhecidas de tais compostos híbridos, a (1E,4E)-1-(3-clorofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-eno)penta-1,4-dienona (BC I) foi sintetizada a partir de β -ionona e de 3-clorobenzaldeído, e as suas arquiteturas moleculares e supramoleculares foram descritas usando a Difração de Raios X por Monocristal (DRXM) e a análise da Superfície de Hirshfeld (SH). A fim de obter uma melhor compreensão da estrutura molecular, cálculos dos Orbitais Moleculares de Fronteira (OMFs), cálculos dos Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) da reatividade química da molécula, cálculos das atribuições vibracionais e análise da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM - *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) foram realizados com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d, p). Além disso, o Sarcoma 180 (S-180) (ATCC[®] TIB-66) da linhagem tumoral de ratos e o tumor de Ehrlich (ATCC[®] CCL-77) foram usados nos ensaios biológicos, os quais também foram investigados a nível molecular via simulações de docking.

Além disso, propriedades das chalconas e seus derivados relacionados a aplicações em combustíveis, tais como eficiência energética ou aditivos (DA SILVA *et*

al., 2018; FARIA *et al.*, 2020, 2021; LENARDÃO *et al.*, 2017; MITTELBACH; SCHOBER, 2003; PIVA *et al.*, 2013; TRINDADE, 2018), muitas vezes combustíveis tais como etanol e biocombustíveis são propensos a sofrer de problemas de degradação e oxidação, principalmente causados por microrganismos (CHANDRASEKARAN *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA; COELHO, 2017; JOSE; ANAND, 2016; KUMAR, 2017; PULLEN; SAEED, 2012; RICO; SAUER, 2015; YAAKOB *et al.*, 2014) ou mesmo pela menor capacidade de combustão, logo uma eficiência energética menor (GUO *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2017; PIDOL; LECOINTE; JEULAND, 2009; TORRES-JIMENEZ *et al.*, 2011) têm sido alvos de estudos atuais. Logo, considerando as propriedades térmicas conhecidas de tais compostos, nós reportamos aqui os resultados da (2E,6E)-2,6-bis(4-etilbenzilideno) ciclohexanona (BH I), (2E,6E)-2,6-bis(2,4 diclorobenzilideno) ciclohexanona (BH II) e (2E,6E)-2,6-bis(4-clorobenzilideno) ciclohexanona (BH III) a partir da DRXM e da SH, no sentido de descrever suas arquiteturas moleculares e supramoleculares. Complementando esses estudos da estrutura molecular, cálculos teóricos tais como OMFs, MPE, energias das interações de hiperconjugação, procedimento de *counterpoise*, QTAIM e cálculos das atribuições vibracionais foram realizados com o nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p). Além disso, esse trabalho avalia a análise do valor calorífico por meio da bomba calorimétrica.

Para tanto, essa tese constitui-se de cinco capítulos dispostos da seguinte maneira: a introdução apresenta e discute aplicações de chalconas e seus derivados; o capítulo II aborda as considerações sobre a caracterização da estrutura cristalográfica; o capítulo III apresenta a caracterização estrutural da bischalcona do tipo terpenoide com atividade biológica referente ao artigo do anexo C; o capítulo IV apresenta a caracterização estrutural das chalconas do tipo bishexanonas com propriedades térmicas referente ao artigo submetido do anexo A; e o capítulo V apresenta as considerações finais desta tese.

2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A CARACTERIZAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA

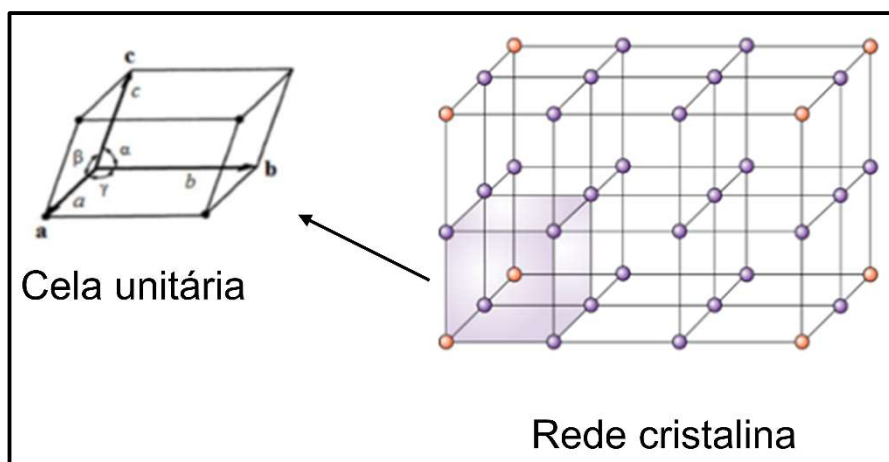
2.1 Simetria e cristal

Para obter a difração de raios X, o cristal deve possuir algum tipo de simetria translacional que resultará em um padrão de difração. Na cristalografia, esse conceito tem fundamental importância, pois possibilita caracterizar uma amostra monocristalina a partir de uma unidade fundamental através das operações de simetria, operações estas que deixam um sistema invariante. A translação é uma operação de simetria presente no cristal que apresenta um padrão de repetição quando observada desde um ponto inicial.

As operações de simetria são aplicadas no estudo das moléculas a partir do uso dos elementos de simetria (CLEGG, 2015). Elemento de simetria é uma entidade geométrica que diz respeito à simetria em que a operação é realizada, e é caracterizado por um ponto, um eixo, um plano e um vetor, podendo ser caracterizado por rotação, rotoinversão, inversão, reflexão ou translação. Uma inversão em relação a um ponto, rotação em torno de um eixo e reflexões através de um plano são alguns exemplos de simetria e podem ser combinadas gerando as operações de simetria compostas do tipo roto-reflexão e rotoinversão. Para o entendimento da periodicidade e da natureza ordenada dos cristais, é necessária a compreensão de operações pelas quais a repetição de uma base molecular pode reproduzir o cristal, operações essas que caracterizam a simetria.

Cristal é um sólido constituído de moléculas arranjadas em um padrão regular e periódico em todas as direções, com alto grau de ordenamento devido à simetria translacional presente (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). O cristal pode ser definido descrevendo-se a cela unitária com o tipo de repetição translacional que é definido pela rede a que pertence. Existem os sólidos amorfos que, como o vidro, não possuem arranjo interno regular dos átomos.

Figura 1 – Representação esquemática de uma rede cristalina e da cela unitária com seus parâmetros de caracterização.



Cela unitária é o elemento de volume que pode ser definido como um paralelepípedo que se repete por translação (CLEGG, 2015), conforme representado na Figura 1. Ao descrevermos uma cela unitária, utilizamos seis parâmetros: três axiais e três angulares, respectivamente a , b , c e α , β , γ . Esses parâmetros caracterizam a cela unitária (LADD; PALMER, 2013). Os cristais podem ser classificados em sete sistemas cristalinos levando-se em conta os parâmetros da cela unitária como mostrado na Tabela 1. Os sistemas cristalinos são oriundos dos eixos de rotação de ordem 1 para o sistema triclinico, de ordem 2 para o sistema monoclinico, de ordem 3 para o sistema ortorrômbico, de ordem 4 para o sistema tetragonal e de ordem 6 para o sistema hexagonal (CLEGG, 2015).

Tabela 1 – Apresentação dos sete sistemas cristalinos com suas respectivas simetrias essenciais e restrições dos parâmetros de cela unitária.

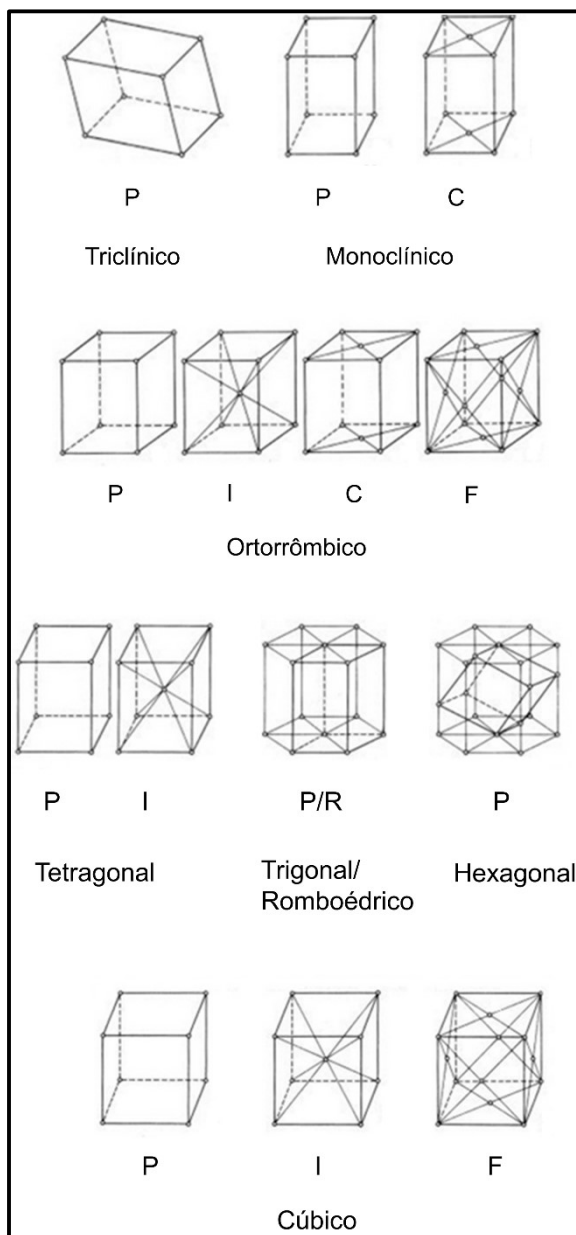
Sistema cristalino	Número de parâmetros independentes	Parâmetros	Simetria da difração (Simetria de Laue)
Triclinico	6	$a \neq b \neq c$; $\alpha \neq \beta \neq \gamma$	$\bar{1}$
Monoclinico	4	$a \neq b \neq c$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$; $\beta \neq 90^\circ$	2/m
Ortorrômbico	3	$a \neq b \neq c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	mmm
Tetragonal	2	$a = b \neq c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	4/m ou 4/mmm
Trigonal/Romboédrico	2	$a = b = c$; $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	$\bar{3}$ ou $\bar{3}m$
Hexagonal	2	$a = b \neq c$; $\alpha = \beta = 90^\circ$; $\gamma = 120^\circ$	6/m ou 6/mmm
Cúbico	1	$a = b = c$; $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	m3 ou m3m

Um dado sistema cristalino é regido pela operação de simetria existente no mesmo, definida pelo grupo pontual. Por convenção, a cela unitária de mais alta simetria é a escolhida para representar a simetria do cristal. Um modelo de representação do sólido cristalino constituído por um conjunto de pontos idênticos em um arranjo infinito e regular nas três dimensões, conforme representado na Figura 1, portanto, uma matriz de pontos, permite desenhar diversas linhas de grade, onde os pontos tenham o mesmo tamanho e as mesmas distâncias. A este conjunto de pontos idênticos, com um ponto presente em cada cela unitária construtiva, denomina-se de rede cristalina.

A rede mostra a repetição natural da estrutura, mas não mostra o conteúdo da cela unitária. Em função das possíveis localizações das partículas na cela unitária, e de seu padrão de vizinhança, foram estabelecidas quatorze estruturas cristalinas básicas, denominadas redes de Bravais em homenagem a Augusto Bravais, seu criador (LADD; PALMER, 2013). Todos os materiais cristalinos até agora identificados pertencem a um dos quatorze arranjos tridimensionais correspondentes às estruturas cristalinas básicas de Bravais (GIACOVAZZO *et al.*, 2013). A rede de Bravais é uma rede tridimensional de pontos, gerada pelos vértices das células unitárias com mesma vizinhança para todas as direções, através da topologia, ou seja, da localização dos pontos reticulares na cela unitária, e pelo padrão de vizinhança obtido da rede.

Segundo a disposição espacial dos pontos na rede, tem-se a seguinte caracterização: rede Primitiva, P , onde todos os pontos estão localizados nos vértices do paralelepípedo que constitui a cela unitária; rede de face centrada em A , B ou C , apresentando pontos nas faces além daqueles localizados nos vértices; rede de corpo centrado, I , além dos pontos que determinam os vértices, um ponto reticular no centro da cela; e rede com todas as faces centradas, F , conforme representado na Figura 2 (GIACOVAZZO *et al.*, 2013). Essa classificação compreende as sete redes primitivas e as sete redes não-primitivas.

Figura 2 – Representação geométrica das quatorze redes de Bravais.



As sete redes primitivas são representadas pela letra *P* com exceção da rede romboédrica do sistema cristalino trigonal romboédrico que leva a letra *R*. As sete redes primitivas são: $P\bar{1}$, $P2/m$, $Pmmm$, $P4/mmm$, $R\bar{3}m$, $P/6mmm$ e $Pm3m$ (LADD; PALMER, 2013). As demais redes são ditas não-primitivas e são as demais representações. Todos os materiais cristalizam-se de forma a pertencer a um desses quatorze arranjos tridimensionais.

2.1.1 Os 230 grupos espaciais

Existem dois tipos de simetria: a simetria translacional e a simetria pontual. A primeira refere-se ao fato de existir no cristal uma unidade que se repete no espaço, enquanto a segunda restringe-se ao caso pontual da unidade molecular (LADD; PALMER, 2013). A simetria pontual descreve a repetição periódica em torno de um ponto. Um grupo pontual é um conjunto de elementos de simetria no qual um ou mais pontos permanecem fixos sob todas as operações de simetria, é a combinação de todas as possíveis operações de simetria próprias e impróprias para uma dada molécula (CLEGG, 2015). A coleção total de todas as operações de simetria para uma molécula, excluindo translação, constitui os grupos pontuais.

Estes elementos de simetria podem ser classificados em rotações próprias ou impróprias. As operações próprias consistem em rotações de ordem n dada por frações $360^\circ/n$ da estrutura sobre um eixo, onde $n = 1, 2, 3, 4$ e 6 . Essas operações não alteram a quiralidade de moléculas (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Em contraste, as operações impróprias são aquelas que promovem a mudança da conectividade da estrutura e consistem em centro de inversão, o qual é simbolizado por uma barra acima do número de rotação, dado por \bar{n} , e espelhos, representado pela letra m , critérios que são base para a classificação de grupos de simetria centrossimétricas. Os elementos de simetria impróprios são chamados de eixos de inversão e estes combinam-se por duas diferentes operações de simetria, uma rotação conjugada com uma inversão através do centro do objeto.

Os grupos espaciais descrevem o arranjo interno do cristal, descrevendo uma repetição periódica em intervalos regulares da rede cristalina. Esse conjunto de 230 maneiras diferentes de organização interna de um cristal preenche todo o espaço periodicamente ordenado (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Esses arranjos de simetria são combinações de operações de simetria translacionais com os grupos pontuais de uma cela unitária, levando em consideração os deslizamentos que podem ser as rotações helicoidais ou as reflexões deslizantes. O primeiro refere-se a operações que aliam rotação com uma translação, de quantidade igual a um múltiplo de m/n de repetição da rede ao longo da direção do eixo de rotação. Os eixos helicoidais são denominados por um inteiro n e um subscrito m que são as ordens dos eixos sendo um inteiro menor do que n . Os deslizamentos conferem operações, compostas por reflexão e translação, permitidas para as direções paralelas aos eixos

cristalográficos ou a quaisquer diagonais (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). O símbolo usado para descrever a rotação helicoidal é X_n , onde X é a ordem do eixo de rotação, e n é o número de celas unitárias necessárias para completar a rotação de acordo com a regra da mão direita. Um eixo parafuso 2_1 exemplifica isso, ele envolve $\frac{1}{2}$ translação ao longo de seu comprimento. Os deslizamentos são operações de simetria compostas pelas operações de reflexão e translação podendo ocorrer paralelamente aos eixos de cela a , b e c , ou paralelos às diagonais n (LADD; PALMER, 2013).

A combinação dos elementos de simetria translacionais (incluindo os deslizamentos) com os 32 grupos pontuais cristalográficos nos fornecem todas as diferentes maneiras possíveis de se empacotar a matéria. Os 230 grupos espaciais estão catalogados na *International Tables for Crystallography* (ITC) e descrevem as maneiras únicas de objetos idênticos se organizarem em uma rede infinita.

2.2 Difração de raios X por monocristais

A estrutura molecular possui um comprimento de onda de 10^{-8} a 10^{-10} metros (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Portanto, é necessário usar uma radiação de comprimento de onda comparável. A radiação é espalhada pelos átomos e uma imagem pode ser formada pelo espalhamento da matéria. Podem ser distinguidos três fenômenos de interação entre radiação e matéria: absorção, emissão e espalhamento. A absorção está associada a transições de estados eletrônicos para níveis de mais alta energia, podendo ocasionar, em alguns casos, até a ionização do átomo, enquanto que a emissão é a radiação resultante do retorno destes estados excitados para níveis de menor energia. O espalhamento é a radiação emitida pelas cargas aceleradas sob ação de um campo elétrico da onda incidente, que juntamente com o fenômeno da interferência caracterizam a difração (GIACOVAZZO *et al.*, 2013). Uma vez que a absorção, a emissão e o espalhamento do feixe incidente são específicos para cada composto, é possível identificá-los.

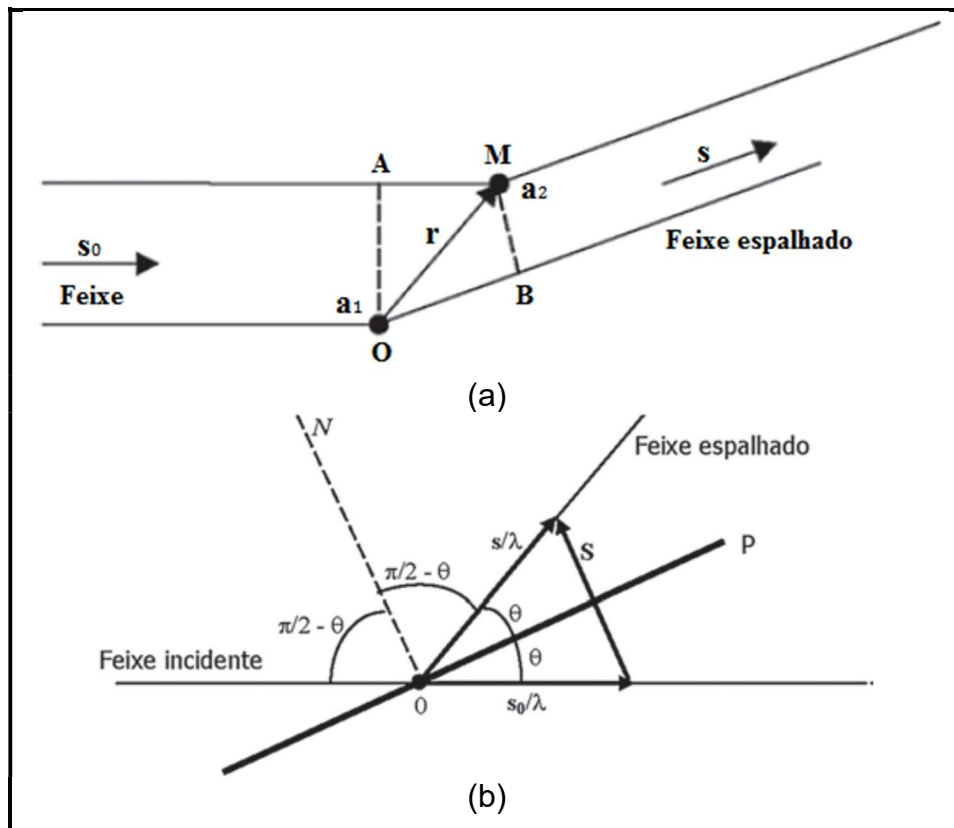
Os raios X são radiações monocromáticas de natureza eletromagnética com comprimento de onda da ordem de uma ligação interatômica. Como a amostra orgânica possui vários espaços vazios, mais de 98% do feixe de raios X passa diretamente pela amostra. No fenômeno da difração ocorre a interação entre a radiação, que são os raios X que transportam energia, incidindo em uma matéria que

possui carga, caracterizada pela amostra cristalina. Quando os raios X colidem com o átomo, os elétrons oscilam em torno de seu núcleo, como resultado da perturbação pelo campo elétrico dos raios X, e ao vibrarem emitem radiação. Se considerarmos dois átomos que possuem carga, veremos que as radiações emitidas por suas cargas irão formar ondas que se superpõem, gerando então uma interferência entre os átomos. Na difração de raios X, quando o arranjo atômico é ordenado periodicamente como, por exemplo, no cristal, a interferência obedece a regularidades que podem ser destrutivas ou construtivas em todas as direções, sendo as interferências construtivas o objeto de estudo na cristalografia (LADD; PALMER, 2013). A condição de interferência construtiva em amostras cristalinas foi caracterizada por William Lawrence Bragg que propôs a lei de Bragg.

A difração de raios X é uma ferramenta *ab initio* e compreende o fenômeno de espalhamento e a interferência construtiva. Bragg, trabalhando com cristais, mostrou que a distribuição angular da radiação espalhada deveria ser entendida considerando que o feixe se comporta como fosse refletido a partir dos planos passando pelos pontos da rede (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). A equação de Bragg é uma consequência da periodicidade da rede cristalina e é a condição para que ocorra interferência construtiva em um feixe espalhado por dois planos paralelos. Essa condição estabelece que a diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente. Essa relação matemática de grande importância permite à cristalografia determinar as direções de interferência construtiva em um cristal.

Para analisar o espalhamento de raios X por elétrons considera-se a geometria de um experimento típico de espalhamento, conforme mostrado na Figura 3. Esta figura mostra um átomo a_2 posicionado em M , que está a uma distância r do átomo a_1 , posicionado na origem O . Já o vetor unitário, s_0 , descreve a direção da radiação incidente, enquanto que o outro vetor unitário, s , representa uma direção particular do feixe espalhado.

Figura 3 – (a) Espalhamento decorrente de uma distribuição discreta de carga. O e M ilustram centros espalhadores que emitem radiação. (b) Representação esquemática do espalhamento da onda incidente para um ângulo particular 2θ .



Para o vetor incidente na amostra, temos um vetor refletido com o mesmo ângulo de incidência. Existe uma diferença de caminho óptico δ entre elas conforme a Equação (1):

$$\overline{OB} - \overline{AM} = \delta. \quad (1)$$

Para quantificar a diferença de fase para o fenômeno descrito na Figura 3a, utiliza-se de uma expressão que correlaciona fase e a diferença de caminho óptico das ondas espalhadas, conforme a Equação (2):

$$\phi = \frac{2\pi}{\lambda} \delta. \quad (2)$$

As ondas incidentes e espalhadas podem ser definidas pelos vetores unitários s , s_0 respectivamente, tal que:

$$\delta = \mathbf{r} \cdot (\mathbf{s} - \mathbf{s}_0). \quad (3)$$

Substituindo o δ da Equação (3) na Equação (2) temos:

$$\phi = 2 \pi \mathbf{r} \cdot \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda}. \quad (4)$$

Pela Equação (4) observa-se 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 deles, conforme a equação abaixo:

$$\mathbf{S} = \frac{(\mathbf{s} - \mathbf{s}_0)}{\lambda}. \quad (5)$$

A Equação (5) resulta no vetor espalhamento atômico \mathbf{S} . Substituindo esse vetor \mathbf{S} na Equação (4) obtemos a equação para a diferença de fase do fenômeno da difração, conforme mostra a Equação (6):

$$\phi = 2 \pi \mathbf{r} \cdot \mathbf{S}, \quad (6)$$

onde $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ precisa ser um inteiro ou zero para que esteja em fase. Na Equação (6) percebemos que a fase depende da mudança de direção, dada pelo vetor \mathbf{S} , e da posição do espalhador, \mathbf{r} . Concluímos que a fase depende do espaço direto \mathbf{r} , e do espaço recíproco \mathbf{S} , ou seja, onde o átomo está e para onde o átomo espalha. Essa quantidade $\mathbf{r} \cdot \mathbf{S}$ corresponde ao produto escalar entre o vetor posição de cada átomo, \mathbf{r} , e o vetor do espaço recíproco, \mathbf{S} . Como o experimento ocorre em um plano hkl , a distância é dada pelo índice hkl .

Como podemos ver na Figura 3b, P representa o plano reticular, N é a normal a esse plano reticular, e a direção do vetor \mathbf{S} é perpendicular ao plano reticular que forma um ângulo θ com os feixes incidente e espalhado. P 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:

$$\frac{|\mathbf{S}|}{|\mathbf{s}|} = \frac{|\mathbf{s}|}{|\lambda|} \text{sen } \theta. \quad (7)$$

Considerando os vetores s e s_0 unitários obtemos a Equação (8) definida como:

$$|\mathbf{S}| = \frac{2 \operatorname{sen} \theta}{\lambda}. \quad (8)$$

Essa é a equação que define a lei de Bragg no espaço recíproco. Assim, o vetor \mathbf{S} está descrito num espaço onde cada eixo do seu sistema de coordenadas tem dimensão do recíproco da distância, conforme mostra a Equação (9):

$$d_{hkl} = \frac{1}{|\mathbf{S}|}. \quad (9)$$

Substituindo a Equação (9) pela expressão de $|\mathbf{S}|$ na Equação (8) obtemos a equação que define a lei de Bragg para a difração, conforme mostra a Equação (10):

$$2 d_{hkl} \operatorname{sen} \theta = n \lambda. \quad (10)$$

Nessa equação, d corresponde à distância interplanar, θ ao ângulo de incidência, λ ao comprimento de onda do feixe incidente e n à ordem da difração. A lei de Bragg não é uma lei fenomenológica, pois a estrutura é real, ou seja, a densidade eletrônica é distribuída em toda a cela unitária, não somente no plano.

2.3 Fator de estrutura e densidade eletrônica

O átomo não é uma carga pontual, e sim uma distribuição espacial de carga, são elétrons organizados em diferentes níveis energéticos. O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser expresso pelo fator de estrutura $F(\mathbf{S})$. Quando $\rho(\mathbf{r}_j)$ representa a densidade eletrônica de um único átomo, a função espalhamento nos fornece o fator de espalhamento atômico f_j (LADD; PALMER, 2013). Considerando um átomo esférico com o seu centro coincidente com a origem do sistema de coordenadas da cela unitária, tem-se que a onda total espalhada por um pequeno volume dv numa posição \mathbf{r}_j , relativa à onda espalhada na origem, terá uma amplitude proporcional à $\rho(\mathbf{r}_j).dv$ e uma fase igual a $2\pi i\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$, ou seja, a amplitude da onda espalhada por um átomo será igual ao f_j , conforme a Equação (11):

$$f_j = \rho(\mathbf{r}_j) e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}}. \quad (11)$$

O valor máximo de f_j é Z , que é o número atômico, e ocorre quando todos os elétrons espalham em fase na direção de incidência $2\theta = 0$, pois não há diferença de caminho óptico entre os diversos elétrons. Uma forma conveniente de estudar o espalhamento por todos os átomos dentro do cristal é identificarmos o espalhamento resultante para a cela unitária. O $F(\mathbf{S})$, será a soma vetorial das contribuições dos N átomos da cela unitária, conforme a Equação (12):

$$F(\mathbf{S}) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}}, \quad (12)$$

onde f_j é o fator de espalhamento atômico do j -ésimo átomo da cela unitária e todos os átomos contribuem para todas as direções, mas contribuem de maneira diferente para diferentes direções \mathbf{r} e \mathbf{S} . O $F(\mathbf{S})$, portanto, é um número complexo que representa o espalhamento de raios X por todos os componentes da cela unitária, e oferece uma descrição matemática do padrão de difração (CLEGG, 2015). Esse padrão de difração de um cristal é a análise de Fourier da estrutura cristalina, ou seja, ele se decompõe em vários harmônicos de senos e cossenos, correspondendo ao padrão das ondas espalhadas por um feixe de raios X incidente em uma amostra cristalina.

A função $\rho(\mathbf{r})$, que contém toda informação da estrutura cristalina, e o $F(\mathbf{S})$ estão relacionados entre si pelo procedimento matemático da transformada de Fourier. Para obter a distribuição eletrônica, é necessária a operação inversa dado um conjunto de fatores de estrutura. A série de Fourier é usada porque os cristais contêm distribuição periódica da matéria espalhada, que é caracterizada pela série de senos e cossenos com coeficientes apropriados e com argumentos que são múltiplos sucessivos de x (LADD; PALMER, 2013). A distribuição de $\rho(\mathbf{r})$ é obtida pela síntese de Fourier do padrão de difração, conforme a Equação (13):

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{S}} |F(\mathbf{S})| e^{[-2\pi i (\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}) + i\varphi(\mathbf{S})]}, \quad (13)$$

onde V é o volume da cela unitária e $F(\mathbf{S})$ é o fator de estrutura na forma complexa, sendo seu módulo $|F(\mathbf{S})|$ proporcional à intensidade da reflexão medida para a direção hkl . A quantidade $\mathbf{r}_j \cdot \mathbf{S}$ corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco \mathbf{S} e o vetor posição no espaço direto \mathbf{r}_j . Nessa expressão o problema da fase fica evidente, uma vez que o conhecimento da função $\rho(\mathbf{r})$ para cada posição \mathbf{r} da cela unitária depende do conhecimento das fases $\varphi(\mathbf{S})$ que são perdidas no processo de medida (GIACOVAZZO *et al.*, 2013).

2.4 O problema da fase e métodos diretos

Em geral, a solução do problema da fase em cristalografia de pequenas moléculas é obtida pelos métodos diretos (GIACOVAZZO *et al.*, 2013), uma metodologia que objetiva encontrar as fases do $F(\mathbf{S})$ através de relações matemáticas, diretamente a partir de um simples conjunto de intensidades medidas experimentalmente. Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes, mas, felizmente, no caso da difração de raios X, as amplitudes dos $|F(\mathbf{S})|$ e as $\varphi(\mathbf{S})$ estão relacionadas através do conhecimento da $\rho(\mathbf{r})$ (CLEGG, 2015) conforme a Equação (13).

Desde que $\rho(\mathbf{r})$ está relacionado com o fator de estrutura por uma transformada de Fourier, restrições na $\rho(\mathbf{r})$ impõem restrições matemáticas correspondentes no $F(\mathbf{S})$. Como a amplitude é conhecida, a maioria das restrições limita os valores das fases dos $F(\mathbf{S})$ facilitando a determinação dos valores das fases. A fim de entender como é possível relacionar essas duas grandezas, uma importante propriedade física da $\rho(\mathbf{r})$ é a atomicidade, ou seja, ela é composta por átomos discretos.

Para fazermos uso da propriedade da atomicidade da $\rho(\mathbf{r})$, é necessário remover o efeito da forma do átomo do $F(\mathbf{S})$ e convertê-lo para fatores de estrutura normalizados $E(\mathbf{S})$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2013). Desta forma, considera-se que os átomos sejam pontuais, com peso igual ao seu número atômico, e sem vibração térmica. A necessidade do $E(\mathbf{S})$ vem do fato que no início da resolução de estruturas o interesse está nas posições atômicas e não no detalhe da forma de distribuição da $\rho(\mathbf{r})$ (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Além disso, a $\rho(\mathbf{r})$ é real, positiva e contínua, $\rho(\mathbf{r}) \geq 0$.

Uma restrição que opera em toda a $\rho(\mathbf{r})$ é necessária e é conseguida através da combinação da atomicidade e da positividade da função de densidade eletrônica, onde a estrutura é assumida como constituída de átomos em uma distribuição randômica. Os métodos diretos baseiam-se nos métodos probabilísticos (GIACOVAZZO *et al.*, 2013) de distribuição para as fases e não apenas valores permitidos e não permitidos, baseando-se na correlação entre os triplets, conforme a Equação (14):

$$\phi(\mathbf{h}) \approx \phi(\mathbf{k}) + \phi(\mathbf{h} - \mathbf{k}). \quad (14)$$

Na equação (14), o símbolo \approx significa aproximadamente igual. O processo de atribuição de fases é um processo iterativo e repetitivo até que as fases tenham valores estáveis convertidos. O melhor conjunto de fases será usado para cálculo dos mapas de densidade eletrônica.

2.5 Solução, refinamento e validação

Com o conhecimento dos parâmetros de cela, do conteúdo aproximado da cela unitária e da simetria cristalina, são utilizados programas computacionais que aplicarão métodos estatísticos de análise possibilitando resolver a estrutura. A etapa de solução da estrutura está associada à obtenção da $\varphi(\mathbf{S})$ de cada reflexão medida, de forma que seja possível a construção dos mapas de $\rho(\mathbf{r})$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2013). Ainda que não exista uma solução geral para o problema da fase, foram descobertas certas relações matemáticas entre os $F(\mathbf{S})$ a partir das quais certo conjunto de fases pode ser encontrado diretamente, obtido por meio dos métodos diretos (LADD; PALMER, 2013). Um programa computacional utilizado para a resolução da estrutura é o SHELXS (SHELDRICK, 2015), do pacote de programas WingGX (FARRUGIA, 2012) e Olex2 (PUSCHMANN *et al.*, 2011).

O que se obtém da resolução são os mapas de $\rho(\mathbf{r})$ que são calculados utilizando o melhor conjunto de fases indicado pelas figuras de mérito. Esses mapas resultam da síntese de Fourier usando, como coeficientes da série, os $E(\mathbf{S})$, o qual normaliza a escala arbitrária das intensidades. Os máximos num mapa de $E(\mathbf{S})$ devem corresponder às posições atômicas, mas, por causa dos erros sistemáticos nas fases, podem existir picos residuais onde não existem átomos, ou faltar picos onde deveria existir, devido à presença de algum átomo. Tendo em mãos os mapas de $\rho(\mathbf{r})$, tem-se

o trabalho de determinação estrutural a partir de um trabalho interativo de interpretação desses mapas de $\rho(\mathbf{r})$ que revelarão as posições aproximadas de átomos adjacentes até que seja obtida uma estrutura preliminar.

O refinamento é o procedimento de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observado $|F(\mathbf{S})|_{obs}$ e calculado $|F(\mathbf{S})|_{calc}$, que realiza pequenas modificações nos parâmetros atômicos determinados, portanto das $\varphi(\mathbf{S})$ calculadas, para a estrutura aproximada. Uma vez obtida a estrutura molecular inicial, as posições atômicas deverão ser refinadas utilizando a técnica dos mínimos quadrados até obter a melhor convergência entre os dados de intensidade observados e os calculados, de acordo com o modelo da estrutura preliminar (GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010). Os mínimos quadrados são princípios em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada por meio da função M (MÜLLER *et al.*, 2010) conforme a Equação (15):

$$M = \sum_{\mathbf{S}} w_{\mathbf{S}} [|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{calc}^2]^2, \quad (15)$$

onde w é o peso atribuído a cada reflexão, sendo que o melhor modelo é aquele que minimiza M . O refinamento é um processo guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Um dos programas mais utilizados para o refinamento de pequenas moléculas é o SHELXL (SHELDRICK, 2015). Quando o modelo atômico está completo, os átomos podem ser descritos como elipsóides e as posições de átomos de hidrogênio podem ser determinadas ou calculadas geometricamente. Novamente, o refinamento é um processo interativo na construção do modelo cristalográfico guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural de um composto, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas num arquivo-texto comum, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF).

A análise dos possíveis erros referentes ao modelo construído é feita na validação que irá avaliar a exatidão e a precisão desses resultados, sendo de grande importância para a qualidade e confiabilidade das estruturas resolvidas. Existem dois tipos de erros: os sistemáticos, que podem ser identificados e corrigidos, e os randômicos, que não podem ser corrigidos pois ocorrem em variáveis não controláveis. Os índices estatísticos analisam as diferenças entre o conjunto de dados

teóricos gerados para o modelo construído dado pelo $\sum F(\mathbf{S})_{cal}$ e o conjunto de dados experimentais medidos a partir do cristal dado pelo $\sum F(\mathbf{S})_{obs}$ (GIACOVAZZO *et al.*, 2013). Esses índices são avaliados estatisticamente pelas figuras de mérito, que são (MÜLLER *et al.*, 2010):

- i. *Goodness of Fit* (GOOF) é o grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos se ajusta aos valores esperados, afetados pelos erros randômicos, conforme a Equação (16):

$$Goof = \left[\sum_{\mathbf{S}} w \frac{(|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{calc}^2)^2}{(m - n)} \right], \quad (16)$$

onde m corresponde ao número de observações e n o número de parâmetros do refinamento. $GOOF > 5$ indica algum problema com um dos conjuntos. O valor ideal para a figura de mérito GOOF é a unidade.

- ii. Índice de discordância, R , é o grau de precisão do modelo cristalográfico construído, conforme a Equação (17):

$$R = \sum_{\mathbf{S}} \left[\frac{|F(\mathbf{S})|_{obs} - |F(\mathbf{S})|_{calc}}{\sum |F(\mathbf{S})|_{obs}} \right]. \quad (17)$$

Para uma estrutura confiável, o valor de R deve estar entre 0,02 e 0,06 após o refinamento. Elevados ao quadrado todos os fatores de estrutura associados, os correspondentes às reflexões mais intensas têm um peso maior em relação aos correspondentes às reflexões fracas, sendo obtida a figura de mérito R_w , conforme a Equação (18):

$$R_w = \left(\frac{\sum w (|F(\mathbf{S})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{S})|_{calc}^2)^2}{\sum w (|F(\mathbf{S})|_{obs}^2)^2} \right)^{1/2}. \quad (18)$$

Esse índice ajuda a avaliar alternativamente o refinamento. Seus valores são $R_w = 0,83$ para estruturas centrossimétricas e para estrutura não-centrossimétricas $R_w = 0,59$. Valores aceitáveis para R , R_w e GOOF indicam convergência do refinamento e reforçam a confiança no modelo construído. Os testes de validação são executados pelo programa Platon (SPEK, 2009) que é um programa de análise dos resultados na determinação e no refinamento da estrutura cristalina. Esses são feitos na finalização do arquivo CIF para verificação da estrutura refinada. Podem ser feitos *online*, pelo site da *International Union of Crystallography* (IUCr) através do *check CIF*. Uma lista

de alertas aparece, sendo que os alertas A, B, C e G informam potenciais problemas e o tipo 1, 2, 3 e 4 informam a natureza do potencial problema.

Obtido o modelo cristalográfico validado e com sentido químico, são realizadas análises da geometria molecular, tais como distâncias e ângulos entre átomos, além de estudos supramoleculares, analisando como as moléculas se organizam no cristal em decorrência das interações intermoleculares. Após toda a etapa de validação e análise de dados, o modelo cristalográfico no formato CIF pode ser depositado no banco de dados apropriado. Para pequenas moléculas geralmente se utiliza o *Cambridge Structural Database* (CSD) mantido pelo *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) (ALLEN, 2002). Para proteínas e macromoléculas biológicas o banco de dados utilizado para depósito é o *Protein Data Bank* (PDB).

2.6 Propriedades teóricas

2.6.1 Equação de Schrödinger

Fenômenos e propriedades relacionados a átomos e moléculas podem ser descritos pela mecânica quântica. A equação de Schrödinger independente do tempo para uma partícula em uma dimensão, é definida pela Equação (19):

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2} + V(x) \right] \psi(x) = E\psi(x), \quad (19)$$

onde o termo em colchete é um operador e $\psi(x)$ é a função de onda.

Utilizamos a teoria do funcional da densidade (DFT – *Density Functional Theory*), que usa o conceito de densidade de probabilidade eletrônica (ρ) para determinação das propriedades moleculares de interesse (DUARTE, HÉLIO ANDERSON; ROCHA, 2007). A geometria inicial para os cálculos teóricos foi obtida diretamente dos dados da DRXM e otimizada através da DFT implementada no pacote de programas Gaussian 09 e 16 (GOETZBERGER; HOFFMANN, 2005). A partir de um input de extensão *.gjf* é possível a visualização da estrutura teórica no programa Gaussview (DENNINGTON, ROY; KEITH, TODD; MILLAM, 2009).

2.6.2 Superfície de Hirshfeld

A SH é um mapa espacial usado para visualizar a superfície de moléculas (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009) a qual compara a densidade eletrônica de uma molécula em relação às outras em todo o cristal e mede a distribuição das interações dos contatos próximos. A função peso $w_a(\mathbf{r})$ para a molécula no cristal foi definida pela Equação (20):

$$w_a(\mathbf{r}) = \sum_{a \in \text{molecule}} \rho_a(\mathbf{r}) / \sum_{a \in \text{crystal}} \rho_a(\mathbf{r}), \quad (20)$$

onde $\rho_a(\mathbf{r})$ é a função densidade eletrônica do átomo, centrado no núcleo a , definido pela Equação (21):

$$\rho_a(\mathbf{r}) = w_a(\mathbf{r}) \rho^{\text{mol}}(\mathbf{r}), \quad (21)$$

onde $\rho^{\text{mol}}(\mathbf{r})$ define a densidade eletrônica molecular.

Pode-se explicar a interação intermolecular usando essa ferramenta, a qual é útil para estudar o comportamento do empacotamento cristalino. Na SH, d_e é a distância a partir do núcleo mais próximo à molécula fora da superfície, a qual provê os contatos intermoleculares próximos, enquanto d_i é a distância a partir de dentro até a superfície, a qual provê estudos da molécula com si mesma.

A distância de contato normalizado (d_{norm}), a qual combina o d_e e o d_i normalizado pelo raio de van der Waals para cada átomo envolvido neste contato próximo à superfície, está na Equação (22), a qual é usada para analisar as interações intermoleculares, como segue:

$$d_{\text{norm}} = (d_i - r_i^{\text{vdw}}) / r_i^{\text{vdw}} + (d_e - r_e^{\text{vdw}}) / r_e^{\text{vdw}}, \quad (22)$$

onde r_i^{vdw} e r_e^{vdw} representam o raio de van der Waals.

Shape index é uma função e uma superfície de aspecto característico que permite identificar complementaridade entre as moléculas na estrutura cristalina

empacotada e que pode identificar interações do tipo van der Waals (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004) como mostra a Equação (23):

$$S = \left(\frac{2}{\pi}\right) \arctan \left[\frac{(\kappa_1 + \kappa_2)}{(\kappa_1 - \kappa_2)} \right], \quad (23)$$

onde κ_1 e κ_2 representam a curvatura em relação às direções perpendiculares ao vetor normal à SH. Gráficos de fingerprint fornecem informações quantitativas acerca dos tipos de contatos intermoleculares, como também a contribuição percentual deles.

2.6.3 Orbitais moleculares

A análise dos orbitais de Khom-Sham, é importante, pois permite construir orbitais moleculares e representar a função de onda eletrônica em métodos como DFT, por exemplo. Para o estudo da reatividade química dos compostos, determinaremos dois tipos de orbitais moleculares, sendo eles o orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*) que representa o orbital mais propenso a doar seus elétrons e o orbital molecular de mais baixa energia desocupado (LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) que representa orbital mais propenso a receber elétrons doados (WEINHOLD; LANDIS, 2005).

2.6.4 Mapa de potencial eletrostático

A distribuição da densidade eletrônica molecular é obtida através da superfície do MPE. Bem definido pela mecânica quântica, o potencial eletrostático enfatiza a distribuição de carga em uma molécula, pode ser experimentalmente explorado através de investigações por DRXM, tendo sua importância na caracterização de várias propriedades de sistemas químicos e biológicos evidenciados pelos possíveis locais de interações intermoleculares, descrevendo interações de hidrogênio, forças eletrostáticas que atuam a longas distâncias, interações fármaco-receptor e interações enzimas-substratos (KHAMEES *et al.*, 2018).

O MPE é uma importante ferramenta físico-química que dá informação sobre interações moleculares e é muito útil para prever os sítios reativos a serem atacados na reação química. O potencial eletrostático pode ser calculado a partir da Equação (24), como segue:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\mathbf{r}-\mathbf{R}_{\alpha}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\mathbf{r}', \quad (24)$$

na qual $V(\mathbf{r})$ é a energia potencial com uma carga unitária positiva a uma distância \mathbf{r} ; Z_{α} é a carga nuclear α localizada a \mathbf{R}_{α} e $\rho(\mathbf{r}')$ é a densidade eletrônica no ponto \mathbf{r}' .

2.6.5 Teoria quântica de átomos em moléculas

QTAIM de Bader (MATTA; BOYD, 2007) tem se mostrado uma excelente ferramenta de comparação entre os dados obtidos por densidade eletrônica experimental e os cálculos teóricos, principalmente na descrição das interações intermoleculares. Nesse sentido o estudo da topologia da densidade de carga eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ torna-se uma importante ferramenta para descrever o arranjo tridimensional no entorno de um átomo ou molécula em um sistema tridimensional.

A densidade de carga eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ possui características topológicas em termos do tipo e número de seus pontos críticos. Um ponto crítico (CP - *Critical Point*) na densidade eletrônica é um ponto onde o seu gradiente é nulo, como mostra a Equação (25):

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) = \mathbf{i}\frac{dp}{dx} + \mathbf{j}\frac{dp}{dy} + \mathbf{k}\frac{dp}{dz} \rightarrow \begin{cases} = \mathbf{0} & (\text{nos pontos críticos e ao } \infty) \\ \text{geralmente } \neq \mathbf{0} & (\text{em todos os outros pontos}) \end{cases}, \quad (25)$$

onde o vetor zero significa que cada componente se anula e não apenas sua soma. Sendo a $\rho(\mathbf{r})$ uma função de 03 variáveis espaciais, sua segunda derivada pode ser expressa pela matriz Hessiana, a qual quando calculada nos pontos críticos localizada em \mathbf{r}_c pode ser escrita como na Equação (26):

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 p}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 p}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 p}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c}. \quad (26)$$

A matriz Hessiana $\mathbf{A}(\mathbf{r}_c)$ é simétrica e real, logo, pode ser diagonalizada, o que é equivalente a uma rotação no sistema de coordenadas $\mathbf{r}(x,y,z) \rightarrow \mathbf{r}'(x',y',z')$, superpondo os novos eixos x' , y' , z' com os eixos principais da curvatura do ponto crítico. A rotação do sistema de coordenadas é acompanhada via transformação unitária, $\mathbf{r}' = \mathbf{r}\mathbf{U}$, onde \mathbf{U} é construída pelo conjunto de 03 equações de autovalores $\mathbf{A}\mathbf{u}_i = \lambda_i\mathbf{u}_i$ ($i = 1,2,3$) com \mathbf{u}_i sendo o i -ésimo autovetor (vetor coluna) de \mathbf{U} . A equivalente rotação para três dimensões, que diagonaliza a matriz Hessiana, é dada por $\mathbf{U}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{U} = \mathbf{\Lambda}$ e a matriz diagonalizada pode ser escrita na forma da Equação (27):

$$\mathbf{\Lambda} = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 p}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 p}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 p}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}, \quad (27)$$

sendo λ_1, λ_2 e λ_3 as curvaturas da densidade de carga em relação aos 3 eixos principais x' , y' , z' . O traço da matriz Hessiana de densidade é conhecido como Laplaciano da densidade de carga, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, sendo invariante por rotação do sistema de coordenadas, de maneira que quando $\mathbf{r}(x,y,z) \rightarrow \mathbf{r}'(x',y',z')$, pode-se escrever com na Equação (28):

$$\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \nabla \cdot \nabla\rho(\mathbf{r}) = \underbrace{\frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial z^2}}_{\lambda_3}, \quad (28)$$

e com isto as curvaturas relacionadas com os 03 eixos principais são obtidas.

Segundo QAIM, é por meio da topologia que se determina regiões mononucleares separadas, Ω , identificado como átomos em molécula. Essa é a região da molécula cuja superfície, $S(\Omega)$ possui fluxo zero do campo vetor gradiente de densidade de carga conforme Equação (29):

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0, \text{ para todo } \mathbf{r} \text{ pertencendo à superfície } S(\Omega), \quad (29)$$

sendo \mathbf{r} o vetor posição e $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ um versor normal à superfície $S(\Omega)$.

Os principais descritores são o caminho de ligação (BP - *Bond Path*) definido como uma única linha de máxima densidade local que liga dois núcleos atômicos

vizinhos e intercepta uma superfície de fluxo zero em um ponto onde a densidade assume um valor mínimo. Logo, um ponto sobre o caminho de ligação, onde se encontra um mínimo valor da densidade de carga, indica um ponto crítico de ligação (BCP – *Bond Critical Point*).

Outro descritor é o Laplaciano da densidade de carga $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$. Por ser uma derivada de segunda ordem o Laplaciano permite, por meio do seu sinal, indicar as regiões onde existem concentrações ou depleções da densidade de carga em relação à vizinhança local. Logo, quando $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ existe uma depleção local da densidade de carga. Ao contrário, quando $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ então, a densidade está localmente concentrada, comprimida e firmemente ligada em relação à sua distribuição média.

O Laplaciano no BCP é a soma das três curvaturas da densidade no ponto crítico (Equação 28). A curvatura negativa mede a extensão na qual a densidade de cargas está concentrada ao longo do caminho de ligação; na ligação covalente as duas curvaturas negativas são dominantes e o $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$. Ao contrário, em ligações iônicas, ligações de hidrogênio e interações de van der Waals há uma depleção da densidade de carga na região da superfície interatômica e o $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$.

3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DA BISCHALCONA DO TIPO TERPENOIDE COM ATIVIDADE BIOLÓGICA.

3.1 Procedimentos experimentais e computacionais

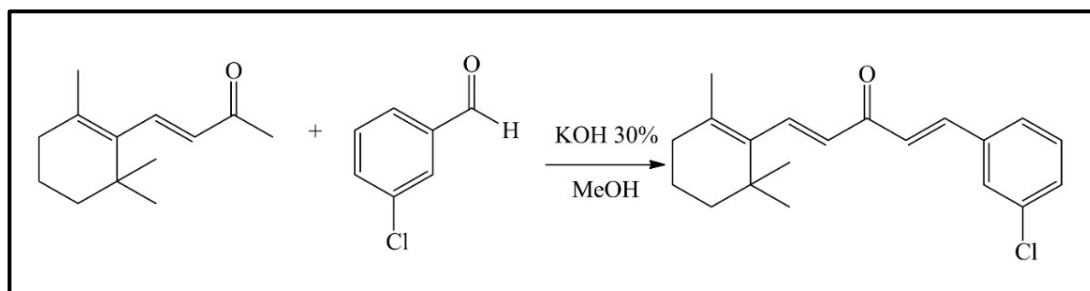
3.1.1 Síntese e cristalização

A bischalcona (BC I) tipo terpenoide foi sintetizada usando um frasco de reação volumétrico de 50 mL, no qual foram adicionados 10 mL de metanol, β -ionona (1,5 mmol) e 3-clorobenzaldeído (2,5 mmol) com alto grau de pureza. Depois, foram adicionadas cinco gotas de solução aquosa de hidróxido de potássio a 30% dentro da reação. A reação ficou sob agitação por 90 minutos à temperatura ambiente. Ao final do tempo de reação, a mistura foi tratada com solução de HCl (10%) diluída em água destilada e então foi adicionado diclorometano em um funil de separação para extrair a fase orgânica.

O diclorometano foi evaporado em temperatura ambiente por 24 horas e, então, álcool isopropílico foi adicionado para recristalização do composto, como mostrado na Figura 4. O processo da síntese foi acompanhado por Cromatografia em Camada Delgada (CCD). A metodologia de Claisen-Schmidt foi usada no protocolo experimental.

O espectro de infravermelho (IV) foi coletado no PerkinElmer Frontier com range de $4000\text{-}700\text{ cm}^{-1}$, usando a técnica de reflexão total atenuada (ATR). ATR-FTIR (cm^{-1}): 3020, 2955, 2930, 2867, 1647, 1617, 1583, 1475, 1431, 1357, 1324, 1267, 1204, 1180, 1134, 1093, 1078, 998, 906, 871, 784, 715, 703.

Figura 4 – Esquema químico da síntese da BC I.



3.1.2 Caracterização cristalográfica

A coleta de dados do DRXM foi realizada no difratômetro APEX II CCD da Bruker usando radiação monocromática $\text{MoK}\alpha$ (0,71073 Å) a 296 K. A estrutura foi resolvida usando Olex2 (DOLOMANOV *et al.*, 2009), através dos métodos diretos pelo programa de solução de estrutura ShelXS (SHELDRICK, 2015) e refinada com o pacote de refinamento ShelXL por meio do método dos mínimos quadrados. O Olex2 foi também usado para preparar o CIF.

Os átomos não hidrogenóides foram refinados anisotropicamente. O hidrogênio ligado ao carbono foi colocado geometricamente e refinado em posições idealizadas (*riding model*) com distância do grupo metil C-H = 0,96 Å, metileno C-H = 0,97 Å e aromático C-H = 0,93 Å. No caso dos hidrogênios, a sua U_{iso} foi fixada a 1,2 U_{eq} dos carbonos ligados, exceto para o grupo metil, cuja $U_{\text{iso}}(\text{H})$ corresponde a 1,5 U_{eq} do carbono correspondente.

Os programas Ortep (FARRUGIA, 2012) e Mercury (versão 3.10) (MACRAE *et al.*, 2006) foram usados para preparar as representações gráficas para publicação. As interações intermoleculares foram validadas pelo programa Platon (SPEK, 2009). A molécula BC I foi depositada no CSD sob o código 1936534. Os dados cristalográficos foram coletados no Instituto de Química de São Carlos (IQSC), da Universidade de São Paulo (USP).

3.1.3 Cálculos teóricos

Os cálculos da estrutura eletrônica foram realizados por meio do pacote de programas Gaussian 09 (GOETZBERGER; HOFFMANN, 2005) para BC I. A completa otimização da geometria foi realizada usando DFT com o funcional de troca e correlação B3LYP (ZHAO; TRUHLAR, 2008) e com o conjunto de base 6-311++G(d,p). Esse funcional é comumente usado na química quântica para otimização de geometria. As propriedades eletrônicas estudadas incluíram energias dos OMFs (HOMOs e LUMOs) e MPE. A análise de QTAIM foi realizada usando a geometria inicial gerada pelos dados de refinamento de raios X. Além disso, foram realizadas as atribuições das frequências do infravermelho.

3.1.4 Docking molecular

Estudos de docking molecular sobre BC I foram realizados usando o programa AutoDock-Vina (TROTT; OLSON, 2010). O receptor e o ligante foram preparados usando a ferramenta DockPrep das ferramentas AutoDock implantadas do programa Chimera (PETTERSEN *et al.*, 2004). O receptor da estrutura cristalográfica por raios X foi obtido a partir do PDB (BERMAN *et al.*, 2000).

Nesta preparação, os solventes e os ligantes foram retirados, átomos de hidrogênio foram adicionados e a energia foi minimizada pela estrutura minimizada do Chimera. A carga do ligante atribuída foi tratada com Amber ff12SB (MAIER *et al.*, 2015). O receptor com opção de volume construído foi colocado em uma caixa centrada nos pontos geométricos (13,00; 17,97 e 13,00) com o tamanho de rede (43,94 Å x 53,77 Å x 47,11 Å). As cadeias de resíduos não padronizados e todos os resíduos não padronizados foram definidos como falsos. Todos os demais parâmetros foram mantidos nas configurações padrão.

3.1.5 Cultura celular e ensaio de citotoxicidade usando MTT

As células tumorais sarcoma-180 (S180) (ATCCs[®] TIB-66) de murinos, o tumor ascítico de Ehrlich (ATCCs[®] CCL-77) e células não tumorais (Vero) (ATCCs[®] CCL-81) foram cultivadas em suspensão nos meios *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) 1640 e *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM), respectivamente, e suplementados com 10% de soro fetal bovino, 100 µg mL⁻¹ de penicilina e 100 µg mL⁻¹ de estreptomicina. As culturas foram incubadas em uma incubadora umidificada a 37 °C com 5% de CO₂.

O efeito citotóxico da BC I foi avaliado por meio de um ensaio de brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,3-difeniltetrazólio (MTT – 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) com células tumorais sarcoma-180 (S180) de murinos, com o tumor ascítico de Ehrlich e com células não tumorais Vero, como descrito anteriormente por Mosman, 1983 (MOSMANN, 1983).

Em seguida, 1,0x10⁵ de células S180 e 2,0x10⁴ de células Vero foram plaqueadas em placas para cultura de tecidos com 96 poços e tratados com diferentes concentrações de BC I e cisplatina (0,2–200 µM) por 48 horas. Depois do tratamento, 10µL de MTT (1 mg mL⁻¹) foram adicionados em cada poço, e as placas foram incubadas a 37°C por mais 3 horas. A formação de cristais roxos foi dissolvida em 50

μL de dodecil sulfato de sódio (SDS – *Sodium Dodecyl Sulfate*), e a absorvância foi determinada a 545 nm, usando o leitor de microplacas Stat Fax 2100.

A viabilidade celular foi calculada e o IC_{50} foi obtido a partir das curvas de dose-resposta por meio do GraphPad Prism para Windows. A seletividade da BC I para células tumorais foi avaliada em termos do índice de seletividade (SI - *Selectivity Index*).

3.1.6 Análise do ciclo celular e detecção da apoptose por citometria de fluxo

As células S180 foram tratadas com BC I (20 μM) por 24 e 48 horas. Em seguida, $3,0 \times 10^5$ de células foram colhidas por centrifugação, lavadas com tampão fosfato salino (PBS - *Phosphate-Buffered Saline*), fixadas com 70% (v/v) de etanol gelado e armazenadas protegidas da luz a -20°C . As células fixadas foram lavadas com PBS e incubadas com iodeto de propídio (PI - *Propidium Iodide*) contendo 0,05% de RNase. As amostras foram incubadas a 4°C protegidas da luz e analisadas por citometria de fluxo.

As porcentagens das células nas fases G0/G1, S, G2/M e sub-G1 foram analisadas usando o programa ModFit. A morte celular das células tumorais S180 foi avaliada usando o kit para detecção de apoptose via anexina-V conjugada ao isotiocianato de fluoresceína (FITC – *Fluorescein Isothiocyanate*). As células S180 foram tratadas com BC I (20 μM) por 48 horas.

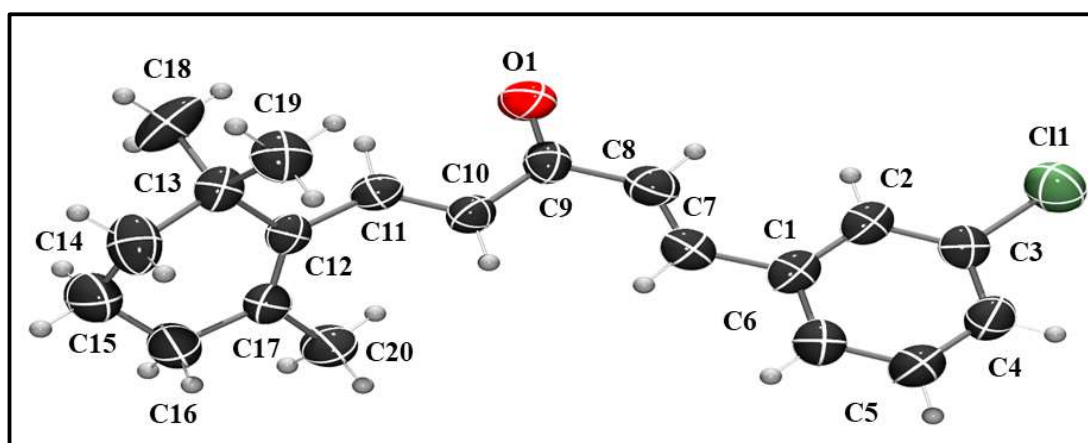
Em seguida, $3,0 \times 10^5$ células foram colhidas e lavadas com PBS. As células foram ressuspensas em 400 μL de tampão de ligação. Depois, 5 μL de anexina V-FITC e 1 μL de PI foram adicionados. A análise de citometria de fluxo foi realizada imediatamente após a coloração supravital. A aquisição dos dados e a análise foram realizadas no citômetro de fluxo usando o programa Cell quest. O critério de positividade em células nos estágios iniciais de apoptose foi anexina-V positivo e PI negativo, e o critério para células em estágios finais da apoptose foi tanto anexina-V positivo quanto PI positivo. Células positivas para anexina-V emitem fluorescência verde e aquelas positivas para PI, emitem fluorescência vermelha.

3.2 Resultados e discussão

3.2.1 Caracterização do estado sólido

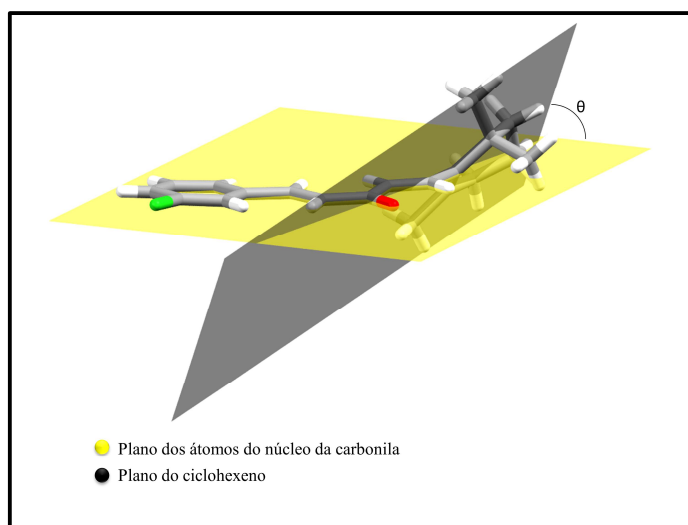
A unidade assimétrica de BC I é mostrada no diagrama Ortep, como pode ser visto na Figura 5. A estereoquímica do C7=C8 e C10=C11 está em configuração E. Essa molécula possui um anel ciclohexeno em conformação de meia cadeira com o C13 desviado em 0,205 Å a partir do plano principal definido por C12-C17-C16-C15-C14. Também, essa conformação revela a posição equatorial em C11 e C13.

Figura 5 – Diagrama de Ortep com elipsóides a nível de probabilidade de 50% mostrando o esquema de numeração atômico para BC I. Os átomos de hidrogênio estão em raio arbitrário.



Na ponta C15 da conformação meia cadeira, os ângulos diedrais C17-C12-C13-C14 e C16-C17-C12-C13 são $11,2^\circ$ e $-0,3^\circ$, respectivamente. A conformação molecular a partir do plano principal da β -ionona, calculada pelo anel ciclohexeno e átomos do núcleo da carbonila, forma um ângulo de $49,59^\circ$, observado em chalconas do tipo terpenoide, como mostrado na Figura 6. Essa conformação molecular é um arcabouço estrutural comum presente em muitas chalconas anticancerígenas do tipo terpenoide (FERNANDES *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2016). Os ângulos diedros C10-C11-C12-C13 e C10-C11-C12-C17 são $134,0^\circ$ e $-47,7^\circ$, respectivamente. Os ângulos diedros C2-C1-C7-C8 e C6-C1-C7-C8 são $3,7^\circ$ e $-178,4^\circ$, respectivamente, os quais indicam coplanaridade nessa região.

Figura 6 – Representação do ângulo formado através do plano dos átomos do núcleo da carbonila e do plano do anel ciclohexeno para BC I. $\theta=49,59^\circ$.



Os dados da DRXM são mostrados na Tabela 2. BC I cristalizou no grupo espacial $P2_1/c$ com parâmetros da cela unitária: $a = 11,4168 (13) \text{ \AA}$, $b = 14,2639 (18) \text{ \AA}$, $c = 11,1744 (14) \text{ \AA}$ e $\beta = 106,469 (3)^\circ$. Os comprimentos de ligação, os principais ângulos e os ângulos diedros conformacionalmente importantes estão listados na Tabela 3. A Tabela 3 mostra os parâmetros geométricos experimentais e teóricos em boa concordância um com o outro. A maior diferença de aproximadamente 4,59% está no comprimento de ligação de C7–C8 (1,285 Å) da medida experimental com C7–C8 (1,344 Å) do comprimento teórico. O modelo do cálculo teórico sugere parâmetros geométricos muito próximos do experimental, independentemente do arranjo supramolecular.

Tabela 2 – Dados do cristal e refinamento da estrutura para BC I.

Fórmula química	$C_{20}H_{23}O_1Cl_1$
Peso molecular	314,83 g/mol
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$
Temperatura	296(2) K
a, b, c	11,4168 (13) Å, 14,2639 (18) Å, 11,1744 (14) Å
α, β, γ	$90^\circ, 106,469 (3)^\circ, 90^\circ$
V	1745,1 (4) Å ³
Z	4
Tipo de radiação	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0,219
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,0827
$wR(F^2)$	0,2447
S	1,027
No. de reflexões	3603
No. de parâmetros	205
Tratamento dos átomos de H	Átomos de H tratados por uma mistura de refinamento independente e restringido

Tabela 3 – Relevantes parâmetros geométricos experimentais e teóricos para BC I. Comprimento de ligação (Å), ângulos (°) e ângulos diedros (°). O cálculo foi realizado com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p), na fase gasosa.

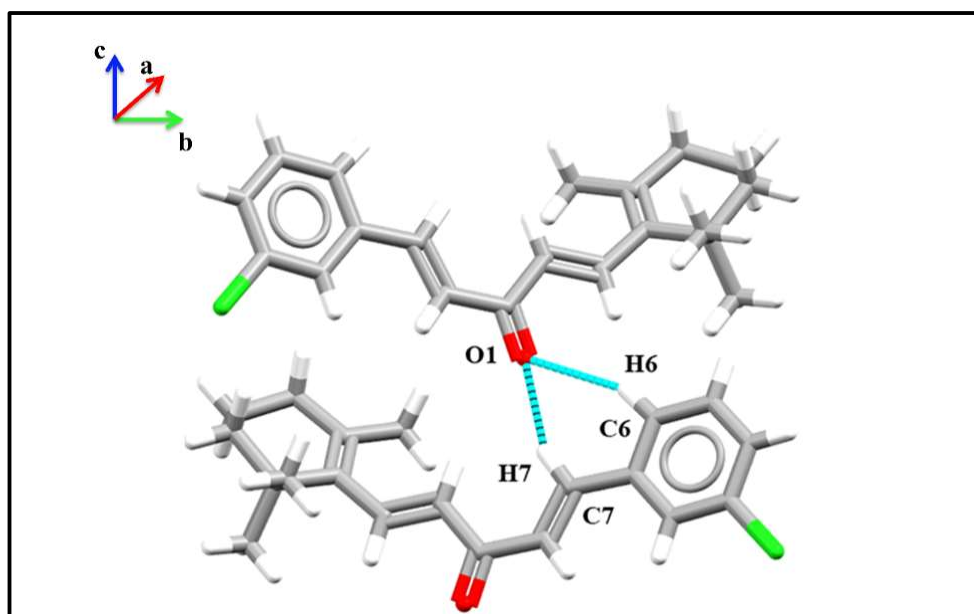
	Experimental	Teórico		Experimental	Teórico
C7–C8	1,285(6)	1,3445	C7–C8–C9–O1	180,0 (4)	177,32
C10–C11	1,331(5)	1,3445	C6–C1–C7–C8	-178,4 (4)	-179,75
C12–C17	1,341(5)	1,3547	C10–C11–C12–C17	-47,7 (6)	-48,09
C17–C12–C11	123,3 (3)	123,23	C12–C13–C14–C15	-41,6 (5)	-46,63
C17–C12–C13	122,8 (3)	122,82	C13–C14–C15–C16	60,0 (6)	60,23
C2–C1–C7	123,2 (4)	122,78	C14–C15–C16–C17	-45,9 (6)	-42,89
C8–C7–C1	125,7 (4)	127,02	C15–C16–C17–C12	17,3 (6)	15,18

O empacotamento cristalino de BC I é estabilizado pela interação de hidrogênio bifurcada através de C₆–H₆···O₁ e C₇–H₇···O₁ em padrão R₂¹(6), envolvendo o grupo carbonila ao longo do eixo c (Figura 7), onde os grupos C–H são doadores na interação de hidrogênio e que pertencem à cetona α,β-insaturada (C₆–H₆) e ao anel aromático (C₇–H₇), respectivamente. Da mesma forma, esse empacotamento cristalino causa que duas moléculas se liguem na unidade assimétrica (Tabela 4).

Tabela 4 – Geometria das interações de hidrogênio (Å, °) para BC I.

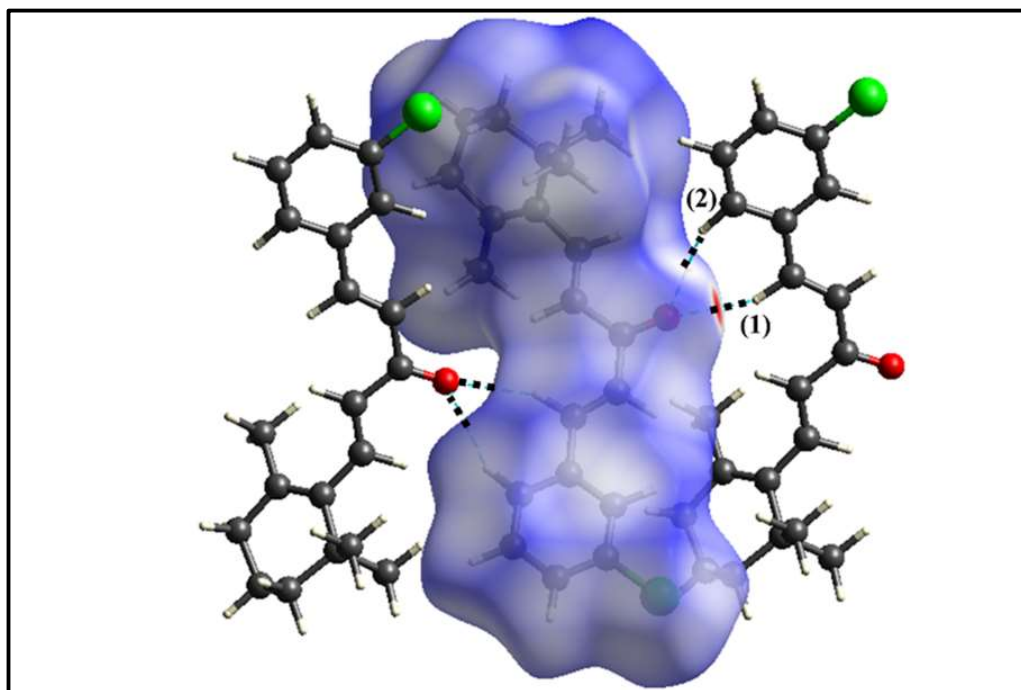
	D – H···A	D – H	H···A	D···A	D – H···A	Código de simetria
BC I	C ₆ –H ₆ ···O ₁	1,04	2,59	3,563	156,00	x,1,5-y,-1/2+z
	C ₇ –H ₇ ···O ₁	1,04	2,37	3,354	158,00	x,1,5-y,-1/2+z

Figura 7 – Arranjo molecular da BC I representando as interações de hidrogênio C₆–H₆···O₁ e C₇–H₇···O₁.



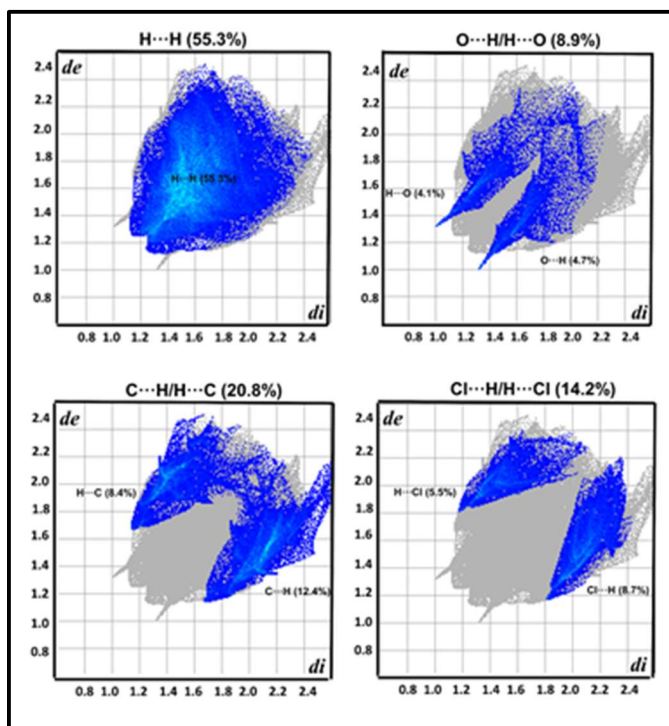
O mapa de SH da superfície d_{norm} (variando de -0,511 a 1,470 Å) é visualizado na Figura 8. Essa análise de SH é útil na identificação das interações intermoleculares mais dominantes entre empacotamentos vizinhos. Essas interações observadas nas superfícies d_e e d_i da BC I, aparecem como dois pontos vermelhos idênticos. Os pontos vermelhos representam as interações $\text{H}\cdots\text{O}$ (4,1%) e $\text{O}\cdots\text{H}$ (4,7%).

Figura 8 – Gráfico de Hirshfeld da superfície d_{norm} para BC I. As linhas pontilhadas são usadas para representar as interações de hidrogênio.



A Figura 9 mostra os gráficos de fingerprint em 2D da BC I, nos quais a maioria dos contatos é devida às interações $\text{H}\cdots\text{H}$, as quais somam 55,3 % da SH da BC I (Figura 9a) por ser um composto orgânico. As contribuições das interações $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$, caracterizadas por regiões pontiagudas localizadas na parte inferior do gráfico de fingerprint, representam 8,9% da SH em BC I (Figura 9b). Para as interações $\text{C}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{C}$ e $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$ da BC I, são observados 20,8% e 14,2% da SH (Figura 9c e 9d); contudo, a análise de QTAIM não encontrou essas interações.

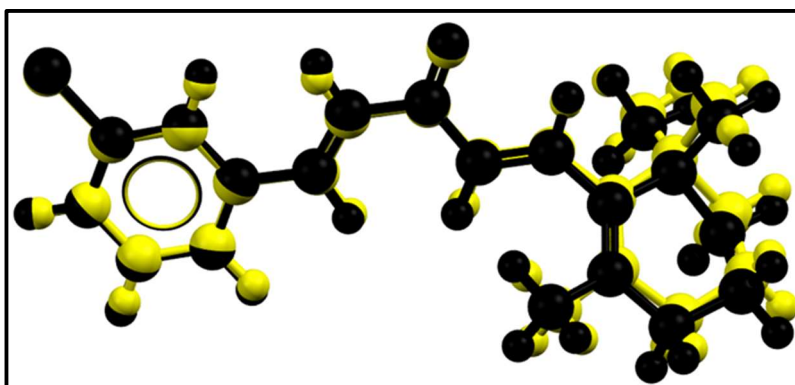
Figura 9 – Gráficos de fingerprint para BC I quantificando os diferentes tipos de contatos (a) H···H, (b) O··H, (c) C··H e (d) Cl··H. O fingerprint completo é mostrado em cinza. A distância interna (d_i) de um dado ponto na superfície de Hirshfeld e o contato externo mais próximo é (d_e).



3.2.2 Análise da modelagem molecular

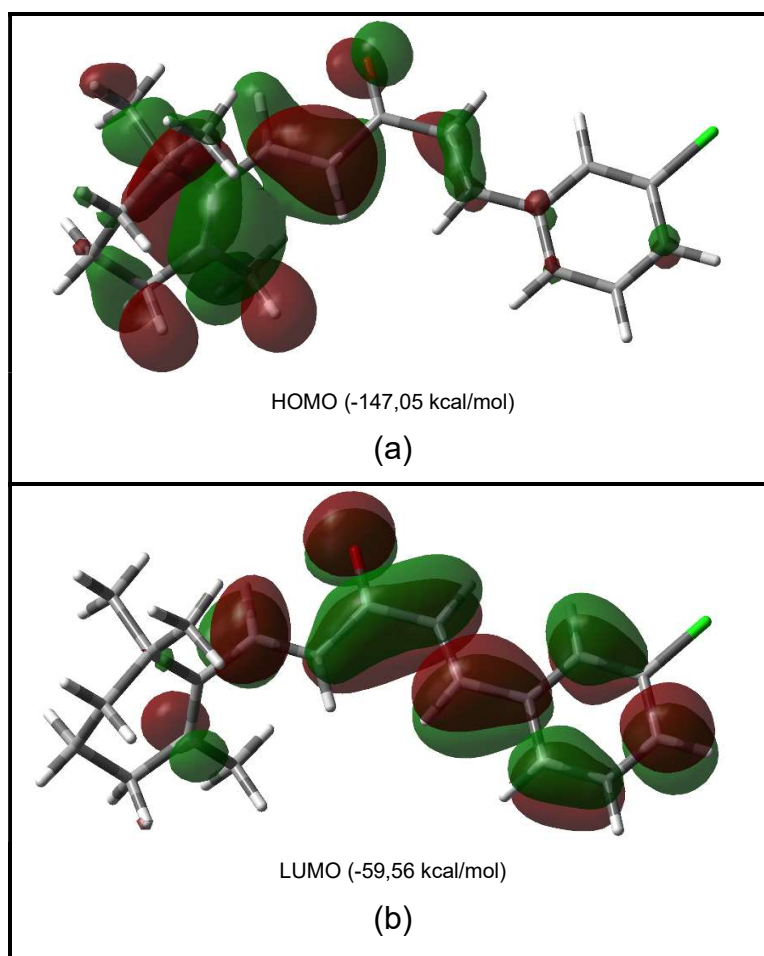
O valor da função raiz quadrada da média (RMS – *Root Mean Square*), da comparação entre a geometria experimental e a calculada obtida pela sobreposição estrutural foi de 0,0247, como mostrado na Figura 10. A sobreposição mostra uma boa concordância dos parâmetros geométricos. O ângulo diedro C14–C15–C16–C17 do anel ciclohexeno apresenta o valor de $-45,9^\circ$ (Tabela 3).

Figura 10 – Sobreposição da estrutura calculada ao nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p) (preto) com a estrutura de raios X (amarelo) da BC I.



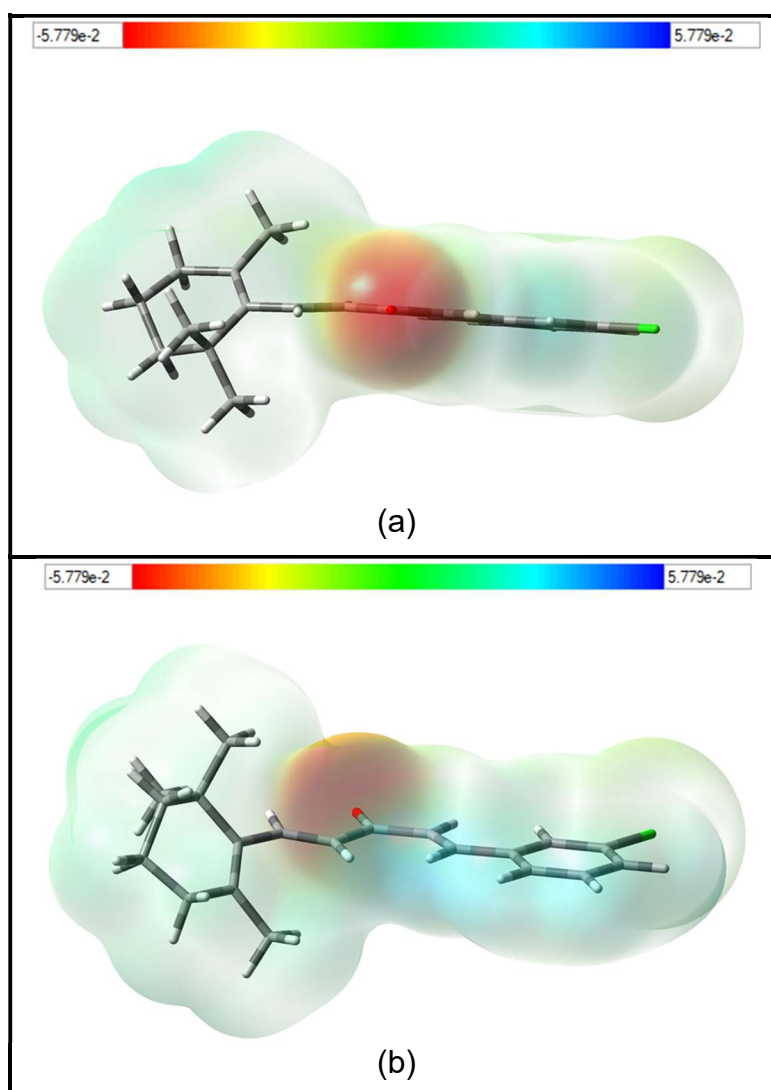
Os OMFs obtidos a partir da análise de Khon-Sham para BC I foi calculado ao nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p), como mostrado na Figura 11. As energias dos orbitais HOMO e LUMO são boas aproximações para as energias de ionização e afinidade eletrônica, respectivamente. O orbital HOMO está localizado na β -ionona. A β -ionona aparece como ligação π , característica da região nucleofílica. A energia HOMO é negativa (-147,05 kcal/mol) e aparece como um orbital π ligante. O orbital LUMO é um orbital π antiligante localizado na ligação C=O do grupo carbonila. A energia LUMO é negativa (-59,56 kcal/mol). Esses resultados mostram que a BC I é uma espécie eletrofílica. Essa análise de orbital fornece informação sobre interações em ambos os espaços de orbitais ocupados e desocupados, os quais poderiam realçar a análise das interações intermoleculares.

Figura 11 – Orbitais moleculares de fronteira para BC I obtidos pela análise de Khon-Sham ao nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p) com isovalue de 0,02 unidades atômicas.



Para entender o MPE feito para BC I, foi utilizada a representação tridimensional do MPE (Figura 12), em que a região mais negativa (em vermelho) está localizada no átomo de oxigênio do grupo carbonila, com valor aproximado de -34,19 kcal/mol. Por outro lado, a região positiva (em azul) está entorno do átomo de hidrogênio da cetona α , β -insaturada, com um valor de energia potencial de aproximadamente 21,65 kcal/mol. Nesta região, o átomo de cloro na posição meta do anel aromático é responsável pelo efeito de retirada de elétrons. A partir desses resultados, é possível concluir que o ataque eletrofílico é suscetível de ocorrer no grupo carbonila.

Figura 12 – O mapa da superfície de potencial eletrostático molecular para BC I (a). A região do carbonil em vermelho é rica em elétrons e (b) a região em azul é deficiente de elétrons. O isovalue de $4,0 \times 10^{-4}$ elétrons/bohr³ da densidade foi usado para gerar a superfície de potencial eletrostático molecular.



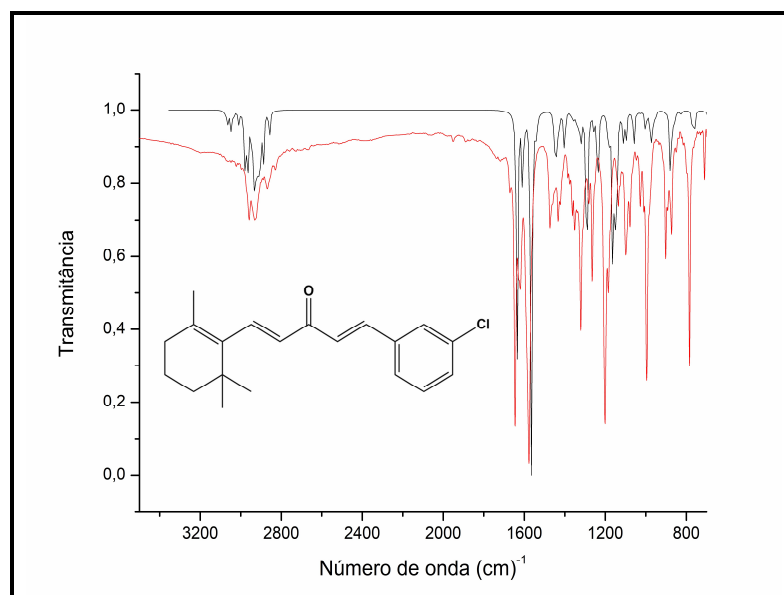
As principais bandas de absorção do IV estão na Tabela 5, e os espectros experimental e teórico são mostrados na Figura 13. Hong e Xianglei (YIN; KONG, 2015) utilizaram o fator de escalamento de 0,961 para os valores de DFT das frequências vibracionais para os resultados obtidos ao nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p). Nas chalconas, devemos considerar os efeitos de ressonância da cetona α , β -insaturada, os quais resultam em uma diminuição na frequência de absorção para o grupo carbonila e alcenos. Uma boa correlação sugere que BC I no arranjo cristalino é bem próximo dos valores computacionais obtidos na fase gasosa.

Tabela 5 – Atribuição vibracional do IV teórica e experimental para BC I. O cálculo foi realizado com o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p), na fase gasosa.

Modos vibracionais	Freq ^a . Experimental	Freq ^{a,b} . Escalada
$\nu_{\text{sym/asym}}(\text{C-H})_{\text{Ar}^{\text{c}},\text{Alq}^{\text{d}}}$	3020-3000	3010-3000
$\nu_{\text{sym/asym}}(\text{CH}_3)$ e $\nu_{\text{sim/ass}}(\text{CH}_2)$	2955-2867	2974-2857
$\nu(\text{C=O})$	1647	1636
$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}^{\text{c}}}$	1617; 1475	1615;1566; 1402
$\nu(\text{C=C})_{\text{Hex}^{\text{e}}}$	1583	1566
$\nu(\text{C-C})_{\text{Hex}^{\text{e}}}$	1324	1321
$\delta(\text{CH}_3)$ no plano	1431	1441
$\delta(\text{C-H})_{\text{Alq}^{\text{d}}}$ no plano	1267	1285
$\delta(\text{C-H})_{\text{Hex}^{\text{e}}}$ fora do plano	1180	1168
$\nu(\text{C-C})_{\text{Hex}^{\text{e}}/\text{Alq}^{\text{d}}}$ e $\delta(\text{C-H})_{\text{Hex}^{\text{e}}}$ no plano	1093	1089; 1109
$\delta(\text{C-H})_{\text{Alq}^{\text{d}}}$ fora do plano	998;	966; 1001
$\delta(\text{CH}_3)$ fora do plano	906; 1357	1345
$\delta(\text{C-H})_{\text{Ar}^{\text{c}}}$ e $\delta(\text{C-H})_{\text{Alq}^{\text{d}}}$ fora do plano	871	880
$\delta(\text{C-CO})$ e $\delta(\text{C-H})_{\text{Hex}^{\text{e}}}$ no plano	715	713
$\nu(\text{C-Cl})$	703	705

ν = estiramento; δ = deformação; sim = simétrico; ass = assimétrico; ^a cm^{-1} . ^b Fator de escala 0,961. ^cAr = anel aromático. ^dAlq = alqueno. ^eHex = anel ciclohexeno.

Figura 13 – Espectros de FT-IV experimental (vermelho) e teórico (preto) sobrepostos da BC I.



A análise de QTAIM foi calculada por meio dos requeridos cálculos de química quântica, usando o Gaussian 09. Esta é uma poderosa ferramenta para análise das interações inter-atômicas baseada na distribuição da densidade eletrônica (MATTA; BOYD, 2007). Não obstante, o QTAIM afeta o arranjo supramolecular da molécula no estado cristalino.

O programa Multiwfn (LU; CHEN, 2012) foi usado dentro da abordagem do QTAIM. Essas interações podem ser descritas e visualizadas com a ajuda dos gráficos moleculares, os quais mostram os pontos críticos de ligação que ligam os prótons aos seus átomos aceptores, como mostrado na Figura 14 e na Tabela 6.

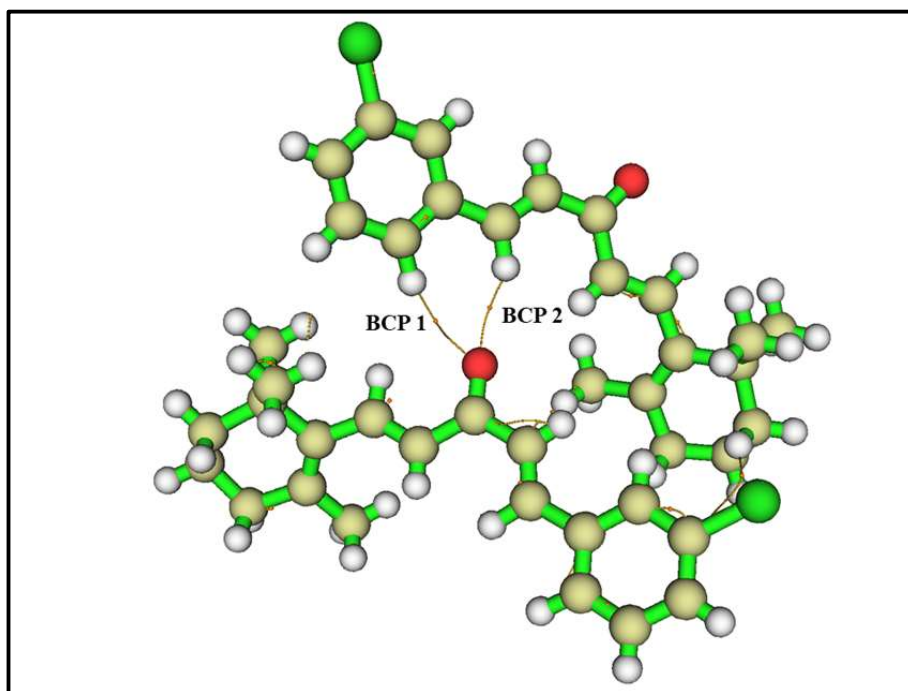
Tabela 6 – Parâmetros topológicos da BC I descrevendo as interações intermoleculares (densidade eletrônica no BCP ($\rho(\mathbf{r})$), Laplaciano ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$), a densidade de energia potencial ($V(\mathbf{r})$), a densidade de energia cinética ($G(\mathbf{r})$), a densidade de energia total ($E(\mathbf{r})$), $|V(\mathbf{r})|/|G(\mathbf{r})|$ e a energia de ligação (E_{HB}).

BCP	Interação	$\rho(\mathbf{r})^a$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})^a$	$V(\mathbf{r})^a$	$G(\mathbf{r})^a$	$E(\mathbf{r})^a$	E_{HB}^b	Tipo de Interação
1	C6–H6...O1	0,02211	0,02819	-0,00932	0,00818	-0,00113	-2,9241	Fraca
2	C7–H7...O1	0,01756	0,03243	-0,01175	0,00993	-0,00182	-3,6866	Fraca

(a) = unidades atômicas; (b) = kcal/mol.

A BC I é formada por duas interações de hidrogênio (C6–H6...O1 e C7–H7...O1). O BCP descreve o ponto estacionário entre esses átomos doadores de hidrogênio e os átomos aceptores como uma confirmação da existência da interação de hidrogênio; para a densidade eletrônica no BCP do próton-aceptor, $\rho(\mathbf{r})$, o valor de 0,022 u.a. foi calculado para C6–H6...O1 e 0,017 u.a. para C7–H7...O1 (em uma variação 0,002-0,040 u.a. típica de interações de hidrogênio); os autovalores da segunda Hessiana λ_2 são negativos e caracterizam interações de ligação; o Laplaciano positivo, com 0,028 e 0,032 para C6–H6...O1 e C7–H7...O1, respectivamente, é observado para interações de hidrogênio não covalentes. O valor da energia total $E(\mathbf{r})$ é pequeno e negativo para C6–H6...O1 e C7–H7...O1.

Figura 14 – O gráfico molecular mostrando os BCPs em pontos amarelos.



A energia da ligação de hidrogênio (E_{HB}) é a energia obtida a partir da energia de interação. De acordo com Espinosa-Mollins-Lecomte (ESPINOSA; MOLINS; LECOMTE, 1998), a densidade eletrônica no BCP permite a correlação da E_{HB} à energia potencial dos elétrons $V(\mathbf{r}_{bcp})$, como mostrado na Equação (30):

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V(\mathbf{r}_{bcp}). \quad (30)$$

Altos valores de E_{HB} e o módulo da $V(\mathbf{r}_{bcp})$ são indicativos de covalência se $|V(\mathbf{r}_{bcp})| > 2|G(\mathbf{r}_{bcp})|$ e $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$. De acordo com Rozas (ROZAS; ALKORTA; ELGUERO, 2000), essas interações possuem energia da ligação de hidrogênio E_{HB} menor do que 12 kcal/mol, as quais são classificadas como fracas. O grupo α,β -insaturado é estabilizado por interações de hidrogênio C–H \cdots O ligado a ele com o oxigênio do grupo carbonila.

3.2.3 Análise de docking do DNA

O DNA representa um alvo tradicional para uma ampla variedade de drogas antitumorais, sobretudo em regiões do DNA envolvidas em processos vitais (PALCHAUDHURI; HERGENROTHER, 2007; SHERMAN; LIPPARD, 1987). A interação de fármacos com DNA poderia mudar a estrutura do DNA, como também o metabolismo celular e, até mesmo, inibir o crescimento celular. Nesse sentido, o desenvolvimento de novas drogas que têm melhorado o perfil de toxicidade e os perfis farmacocinéticos é essencial. A fim de explorar os mecanismos de interação e o avanço com o design de alvos terapêuticos específicos de DNA, a determinação do modo de ligação é crucial. Devido aos problemas e custos monetários das estratégias experimentais para determinar a estrutura cristalográfica do complexo, métodos *in silico* são procurados para prever os modos de ligação (SHERMAN; LIPPARD, 1987).

A interação da BC I com DNA (PDB ID: 1BNA) foi investigada pelo docking molecular e a menor energia de acordo com a função de pontuação do AutoDock foi selecionada. O estudo mostrou uma boa afinidade de ligação com o DNA e a maior afinidade de energia do docking de -6,9 kcal/mol. Em geral, todas as poses têm mostrado alta capacidade de ligação ao DNA pelos modos de ligação nos sulcos. A Figura 15 mostra que a bischalcona foi completamente envolvida no sulco menor da fita de DNA alvo e estabilizada por interações de van der Waals e contatos hidrofóbicos na região rica em GC (guanina-citosina). Em particular, os ligantes de sulcos menores são uma importante série de derivados no tratamento antitumoral (SHERMAN; LIPPARD, 1987).

Neste modelo, o composto BC I formou duas ligações de hidrogênio entre o átomo de oxigênio do grupo carbonila e o hidrogênio de duas guaninas, as quais são DG16 e DG10, com comprimento de ligação de 2,42 Å e 1,88 Å, respectivamente, como mostrado na Figura 16. Desta maneira, um átomo acceptor acessível no composto, o qual está envolvido na ligação de hidrogênio com o hidrogênio da guanina, assume um papel essencial nos estudos de ligação ao DNA da bischalcona. Consequentemente, nós podemos sugerir que existe uma boa correlação entre a descrição advinda dos cálculos teóricos e do docking molecular, que fornece informações valiosas sobre o modo de interação da BC I com o DNA.

Figura 15 – O docking molecular para BC I com DNA (PDB ID: 1BNA).

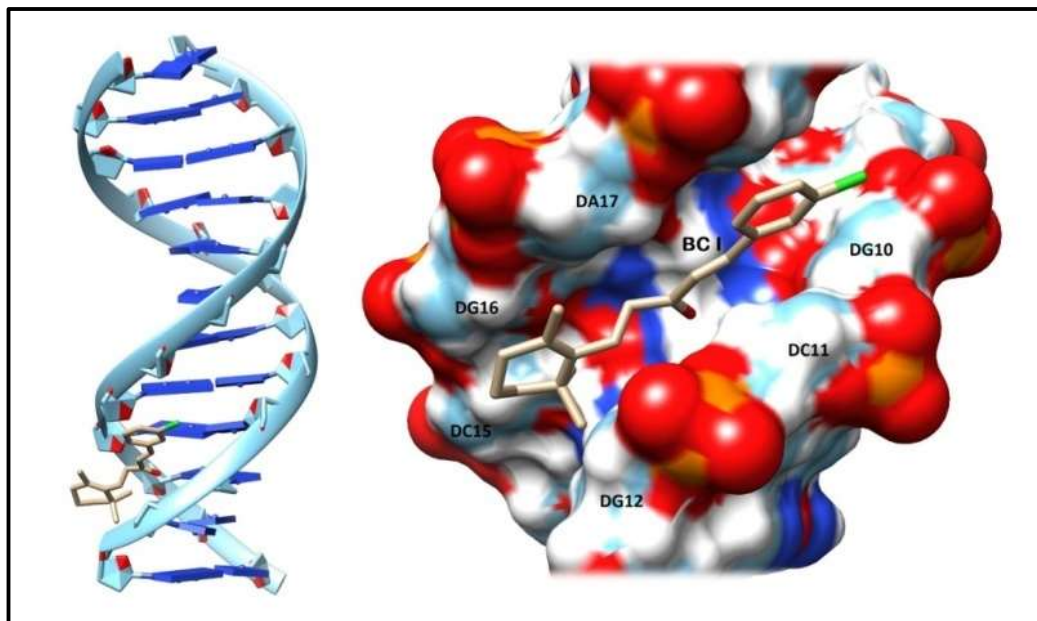
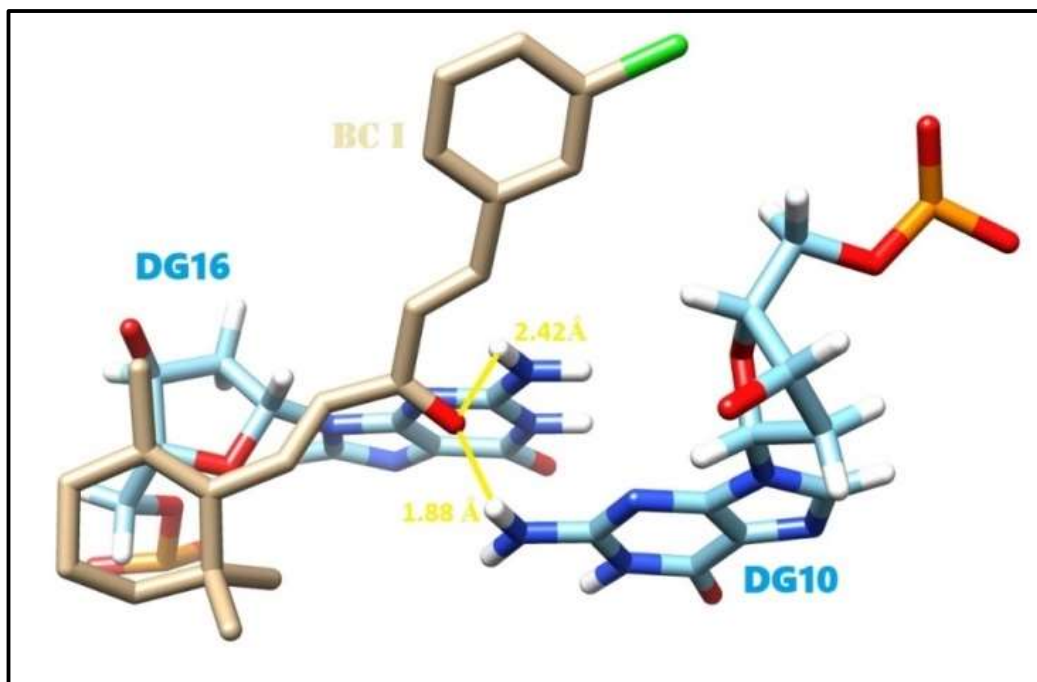


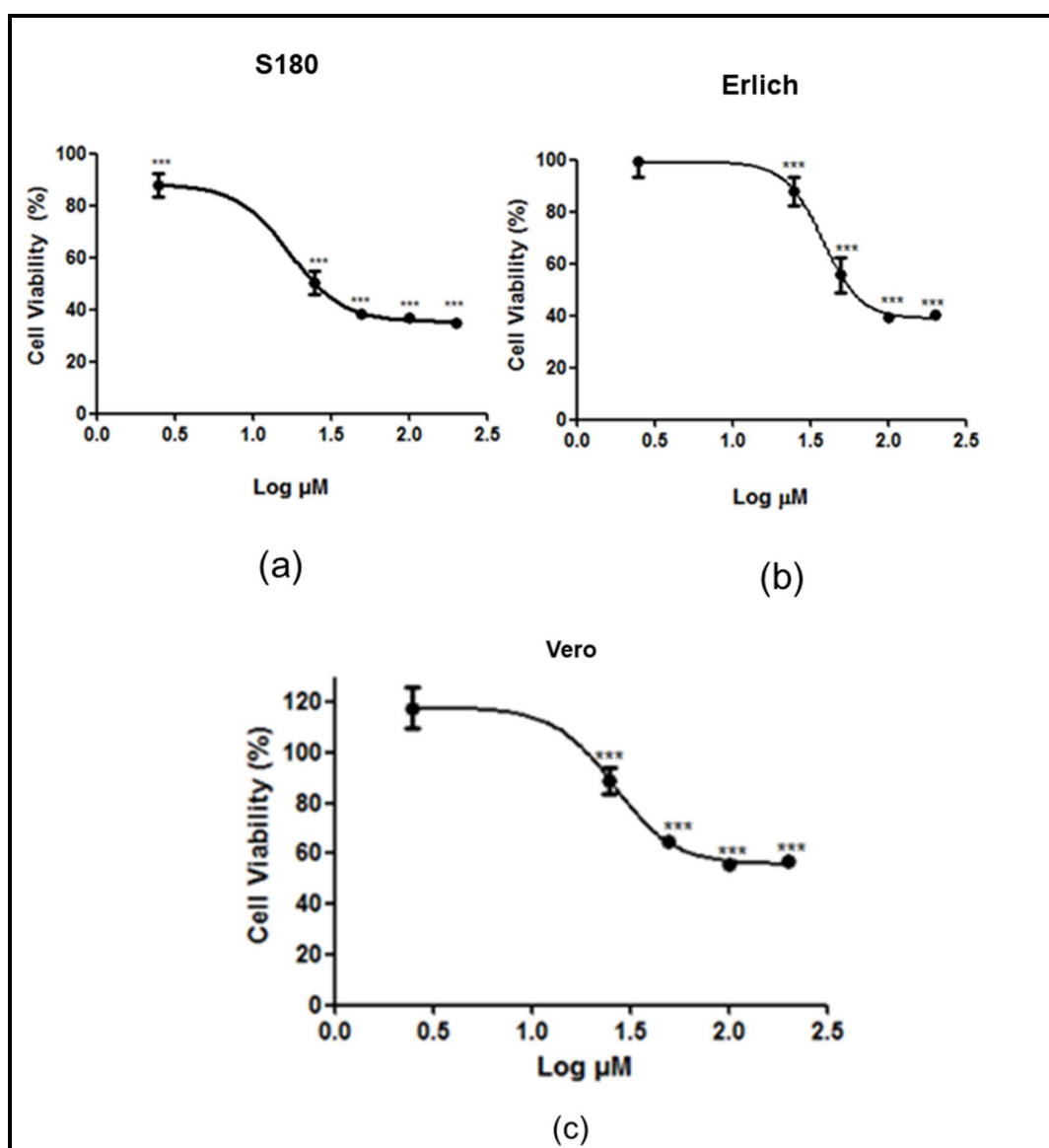
Figura 16 – Docking molecular para BC I mostrando as duas interações de hidrogênio com o DNA (PDB ID: 1BNA).



3.2.4 Atividade citotóxica

A atividade citotóxica de BC I para a linhagem de células tumorais S180, para o tumor ascítico de Ehrlich e para células não tumorais Vero foi avaliada pela viabilidade celular observada após 48h de exposição. A Figura 17 mostra as curvas de dose-resposta para S180 (a), tumor ascítico de Ehrlich (b) e células não tumorais Vero (c), analisadas pelo ensaio MTT.

Figura 17 – Curvas de dose-resposta para (a) S180, (b) tumor ascítico de Ehrlich e (c) células não tumorais Vero analisada pelo ensaio MTT. Os dados em triplicata estão expressos como média (\pm desvio padrão). Diferenças significantes a partir do controle não tratado são indicadas por *** $p < 0.001$.



Como mostrado na Tabela 7, BC I inibiu a viabilidade de células tumorais S180 e a linhagem de células do tumor ascítico de Ehrlich com valores de IC_{50} de 19,83 μ M

e 38,35 μM , respectivamente. Os resultados na Tabela 7 e as curvas dose-resposta nas Figuras 17a e 17b, mostram que a BC I é mais ativo contra as células tumorais S180, quando comparado às células do tumor ascítico de Ehrlich. Nas mesmas condições, a cisplatina apresentou valores de IC_{50} de 29,05 μM contra as células tumorais S180 e 62,42 μM contra as células do tumor ascítico de Ehrlich (Tabela 7). Em particular, BC I tem o mais alto SI de 1,33 para células tumorais S180, e SI de 0,68 para células do tumor ascítico de Ehrlich, quando comparado à cisplatina SI 0,3 (S180) e SI 0,15 (tumor ascítico de Ehrlich). Esses resultados sugerem que BC I é em geral mais seletivo para células tumorais S180 em comparação às células não tumorais Vero.

Tabela 7 – IC_{50} (μM) e SI de valores de BC I e cisplatina em células tumorais S180, em células do tumor ascítico de Ehrlich e em células não tumorais Vero.

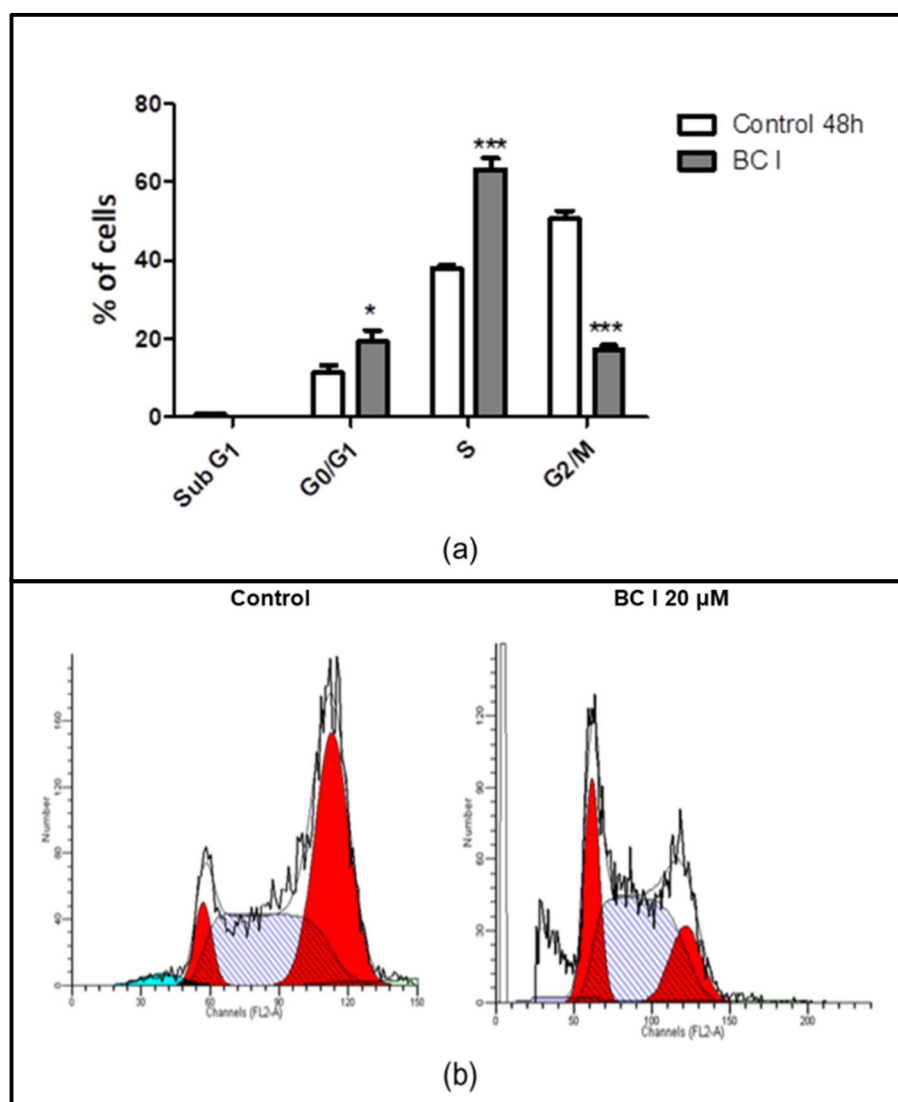
	IC_{50} (μM)			SI ^a	SI ^b
	S180	Ehrlich	Vero		
BC I	19,83 \pm 1,22	38,35 \pm 1,39	26,43 \pm 1,49	1,33	0,68
Cisplatina	29,05 \pm 1,88	62,42 \pm 1,85	8,75 \pm 0,25	0,3	0,14

SI^a (IC_{50} Vero/ IC_{50} S180). SI^b (IC_{50} Vero/ IC_{50} Ehrlich).

A atividade citotóxica da chalcona e dos derivados de chalcona, pode resultar na paragem do ciclo celular, indução da morte celular, ou a combinação desses dois mecanismos (KARTHIKEYAN *et al.*, 2014; Qi *et al.*, 2014). A análise de citometria de fluxo foi realizada para determinar os possíveis mecanismos de citotoxicidade da BC I nas células tumorais S180.

Como mostrado na análise do ciclo celular (Figura 18), a exposição das células tumorais S180 à BC I levou a um aumento significativo na percentagem de células nas fases G0/G1 e na fase S, o que foi acompanhado por uma correspondente redução na percentagem de células na fase G2/M. A fração de células aumentou de 11,28% (fase G0/G1) e de 38% (fase S) no controle para 19,26% (fase G0/G1) e 63,30% (fase S) após exposição a 20 μM de BC I. Em relação à fase G2/M, houve uma diminuição na fração de células de 50,70% no controle para 17,43% de células após exposição à BC I.

Figura 18 – Efeito de BC I na distribuição do ciclo celular das células tumorais S180 após 48 horas de exposição. Os dados em triplicata estão expressos como média (\pm desvio padrão). Diferenças significantes a partir do controle não tratado são indicados por * $p < 0,1$ e *** $p < 0,001$.

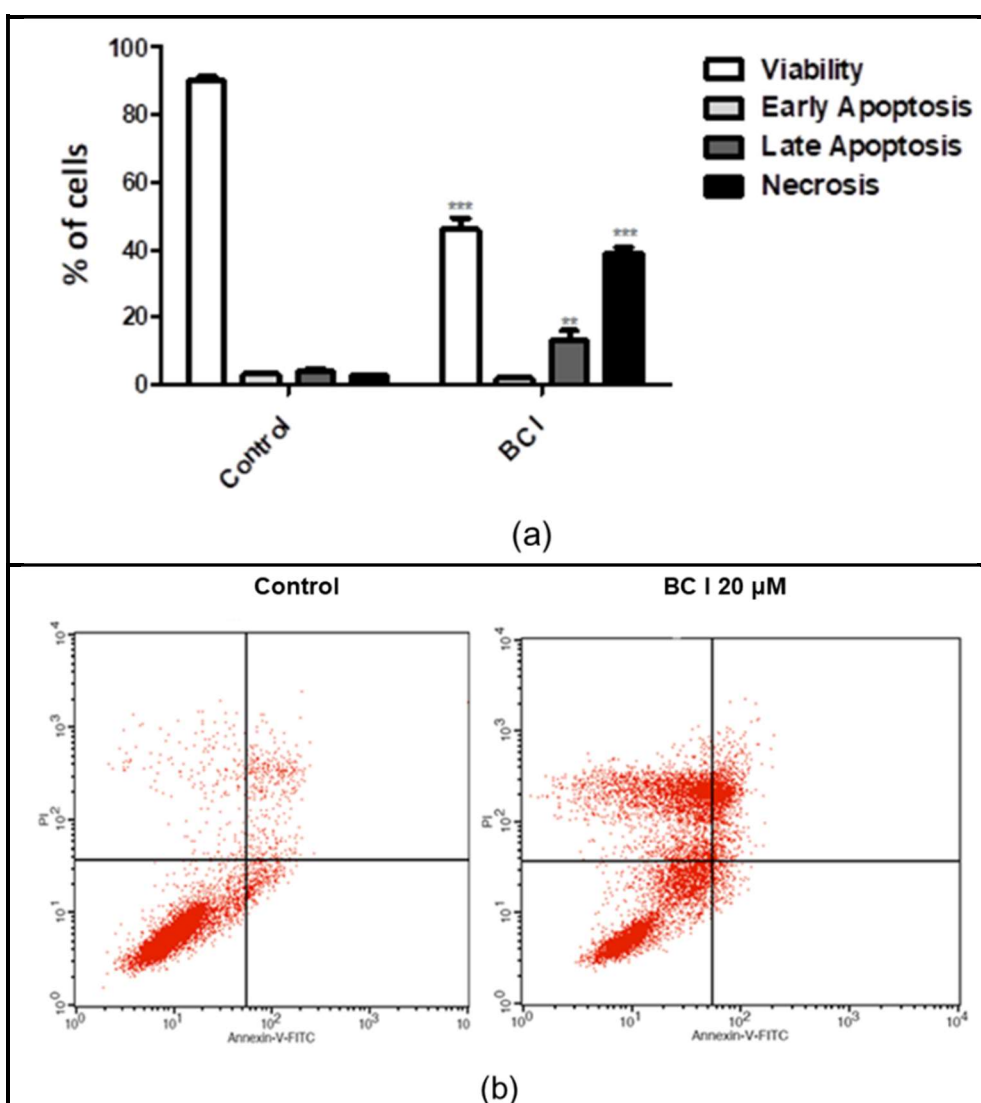


3.2.5 Detecção da apoptose pela citometria de fluxo

Para avaliar o mecanismo da morte celular induzida de células tumorais S180 por BC I, foi utilizado o ensaio de anexina V-FITC e PI. Como mostrado nas Figuras 19a e 19b, depois da exposição das células tumorais S180 a 20 μ M de BC I por 48h, as células em estágio inicial de apoptose (anexina V+ e PI-) representaram 1,88%, células em estágio final de apoptose (anexina V+ e PI+) representaram 12,97% e células em necrose (anexina V- e PI+) representaram 39,04% ($p < 0,001$) do total de células.

A distribuição das células é mostrada nos pontos do gráfico na Figura 19b. Os resultados mostraram que o mecanismo de morte celular induzida de células tumorais S180 por BC I pode envolver processos de necrose e apoptose. Portanto, os dois tipos de morte celular podem ser induzidos simultaneamente ou sucessivamente quando células tumorais S180 foram expostas à BC I.

Figura 19 – O efeito de BC I no mecanismo de morte celular de S180 (estágios iniciais e finais de apoptose/necrose) desenvolvido por citometria de fluxo após 48 h de exposição. Os dados em triplicata estão expressos como média (\pm desvio padrão). Diferenças significativas em relação ao controle não tratado são indicadas por *** $p < 0,001$ e ** $p < 0,01$.



4 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS CHALCONAS DO TIPO BISHEXANONAS COM PROPRIEDADES TÉRMICAS.

4.1 Procedimentos experimentais e computacionais

4.1.1 Síntese e cristalização

A reação foi conduzida à temperatura ambiente onde as BH I, II e III foram preparadas pela reação de ciclohexanona (3,00 mmol) e benzaldeído substituídos (2,00 mmol) em uma quantidade mínima de metanol absoluto (10 mL) como mostrado na Figura 20. Depois, foi adicionado uma solução de hidróxido de potássio (KOH) a 30% e após alguns minutos de agitação, a reação foi completada, e o precipitado obtido foi coletado por filtração. Um produto amarelo foi obtido com 75% rendimento.

Cristais de BH I, II e III cresceram em diclorometano dentro de um béquer com uma certa quantidade de solvente. Então, a formação dos cristais se deu à temperatura ambiente através do processo de lenta evaporação por 96 h. Todos os solventes e reagentes químicos usados na síntese foram obtidos de fontes comerciais e usados sem purificação adicional. A CCD foi conduzida usando placas de sílica gel 60 UV₂₅₄ e o sistema de solventes foi acetato de etila:hexano (3:7).

O espectro de IV foi coletado no PerkinElmer - 8400S FT-IR (400-4000 cm⁻¹) em KBr. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram coletados no espectrômetro de RMN 500MHz da Bruker usando CDCl₃ como solvente. Os dados de IR, RMN de ¹H e ¹³C das BH I, II e III são dados como seguem:

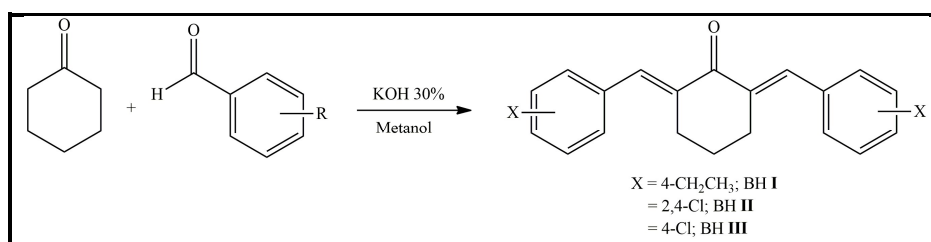
BH I: C₂₄H₂₆O (330.462 g/mol); yellow solid, 75% yield. IR (KBr) (cm⁻¹): 3084, 3048, 3023, 3001, 2965, 2929, 2853, 1663, 1606, 1580, 1508, 1457, 1165, 1140, 828; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (6H, t, J= 7,5), 1,82 (2H, dtt, J = 14,2, 6,5, 2,8 Hz), 2,70(4H, ddd, J = 14,6, 6,5, 2,8 Hz), 2,96 (4H, q, J= 7,5), 7,27 (4H, d, J= 7,99; 1,43; 0,46), 7, 48 (4H, d, J = 8,1, 1,4, 0,5 Hz), 7,82 (2H, s). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ δ (ppm): 190.19 (C-13), 136.71 (C-7/14), 135.85(C-8/12), 145.11 (C-1/18), 133.45 (C-4/15), 127.87 (C-3/5/16/20), 130.67 (C-2/6/17/19), 28.83 (C-21/23), 28.55 (C-9/11), 23.10 (C-10), 15,41 (C-22/24).

BH II: C₂₀H₁₄Cl₄O (412.136 g/mol); yellow solid, 75% yield. IR (KBr) (cm⁻¹): 3095, 3030, 2972, 2943, 2845, 1600, 1580, 1468, 1139, 1049, 825, 742; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,80 (2H, dtt, J= 14,5; 6,54; 2,75), 2,76 (4H, ddd, J = 14,65; 6,5, 2,8

Hz), 7,28 (4H, dd, $J = 8,28$), 7, 48 (2H, d, $J = 8,28$; 1,74 Hz), 7,84 (2H, s). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 δ (ppm): 189.54 (C-13), 138.04 (C-7/14), 135.82(C-8/12), 133.03 (C-1/18), 132.07 (C-4/15), 134,92 (C-3/16), 131.11 (C-5/20), 128.7-129,68 (C-2/6/17/19), 28.24 (C-9/11), 23.05 (C-10).

BH III: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}$ (343.24 g/mol); yellow solid, 75% yield. IR (KBr) (cm^{-1}): 3088, 3059, 3030, 2929, 2871, 2835, 1667, 1606, 1577, 1486, 1147, 1092, 836, 799; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,81 (2H, dtt, $J = 14,2, 6,5, 2,8$ Hz), 2,36 e 2,91(4H, ddd, $J = 14,6, 6,5, 2,8$ Hz), 7,45-7,59 (10H, 7,72 (s), 7,32 (ddd, $J = 8,1, 1,4, 0,5$ Hz), 7, 40 (ddd, $J = 8,1, 1,4, 0,5$ Hz)). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 δ (ppm): 189.75 (C-13), 136.49 (C-7/14), 135.8(C-8/12), 134,55 (C-1/18), 131.75 (C-4/15), 130.89 (C-3/5/16/20), 128.30 (C-2/6/17/19), 28.03 (C-9/11), 23.07 (C-10).ATR-FTIR (cm^{-1}): 3020, 2955, 2930, 2867, 1647, 1617, 1583, 1475, 1431, 1357, 1324, 1267, 1204, 1180, 1134, 1093, 1078, 998, 906, 871, 784, 715, 703.

Figura 20 – Esquema químico das BH I, II e III sintetizadas.



4.1.2 Caracterização cristalográfica

A coleta de dados de intensidade do DRXM de monocristal foi realizada no difratômetro APEX II CCD da Bruker usando radiação monocromática $\text{MoK}\alpha$ (0,71073 Å) a 120 K. A estrutura foi resolvida usando o programa de solução de estrutura ShelXS (SHELDRICK, 2015), foi resolvida através dos métodos diretos e refinada por meio do método dos mínimos quadrados usando o pacote de refinamento ShelXL.

Os átomos não hidrogenoides foram refinados anisotropicamente. O hidrogênio ligado ao carbono foi colocado geometricamente e refinado em posições idealizadas (*riding model*) com seu U_{iso} fixada a 1,2 U_{eq} do carbono ligado, exceto para o CH_3 , cuja $U_{\text{iso}}(\text{H})$ foi fixado a 1,5 U_{eq} do carbono correspondente.

O CIF foi preparado usando o Olex2. Também, as representações gráficas para publicação foram preparadas usando os programas Ortep (FARRUGIA, 2012) e Mercury (versão 3.10) (MACRAE *et al.*, 2006). As interações intermoleculares foram

validadas pelo programa Platon (SPEK, 2009). As moléculas BH I, II e III foram depositadas no CSD sob o código 2120122, 2120123 e 2120124. Os dados do presente trabalho foram coletados no departamento de química e bioquímica, da universidade de Notre Dame, EUA.

4.1.3 Cálculos teóricos

Os cálculos da estrutura eletrônica foram realizados por meio do pacote de programas Gaussian 16 (GOETZBERGER; HOFFMANN, 2005) para BH I, II e III. A completa otimização da geometria foi realizada usando DFT com o funcional de troca e correlação ω B97X-D e com o conjunto de base 6-311++G(d,p) (KRISHNAN *et al.*, 1980). Esse funcional possui uma acurácia satisfatória para interações não-covalentes.

A função de onda para a análise de orbital natural de ligação (NBO – *Natural Bond Orbital*) foi realizada ao mesmo nível de teoria e os erros de superposição de conjuntos de bases foram corrigidos usando o procedimento *counterpoise* como implementado no g16 (BOYS; BERNARDI, 1970). Também, as propriedades eletrônicas estudadas tais como as energias dos OMFs (HOMOs e LUMOs) e MPE foram calculadas.

A análise de QTAIM, usando o programa Multwfn (versão 3.7), foi realizada usando a geometria inicial gerada pelos dados de refinamento de raios X, enquanto os átomos de hidrogênio foram otimizados usando o mesmo nível de teoria. Além disso, foram realizadas as atribuições calculadas das frequências vibracionais do IV.

4.1.4 Testes térmicos

O valor calorífico de um combustível indica a energia liberada pela combustão por unidade de massa. O teste para determinar o valor calorífico foi realizado em uma bomba calorimétrica com um combustor rodeado por água. Essa análise seguiu a metodologia padrão ASTM D4809 (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS, 2018) usando um equipamento IKA C200. O combustor é pressurizado (30 bar) e a amostra é aquecida por uma corrente elétrica que promove a combustão. A queima libera energia dentro do ambiente e troca calor com água, gerando uma mudança em sua temperatura. A mudança na temperatura em função do tempo é medida por um sensor de resistividade preciso e, após correlação com a massa da

amostra obtida antes da queima, o resultado do valor calorífico da amostra é reportado (FARIA *et al.*, 2020; SELVAGANAPATHY *et al.*, 2020).

4.2 Resultados e discussão

4.2.1 Caracterização do estado sólido

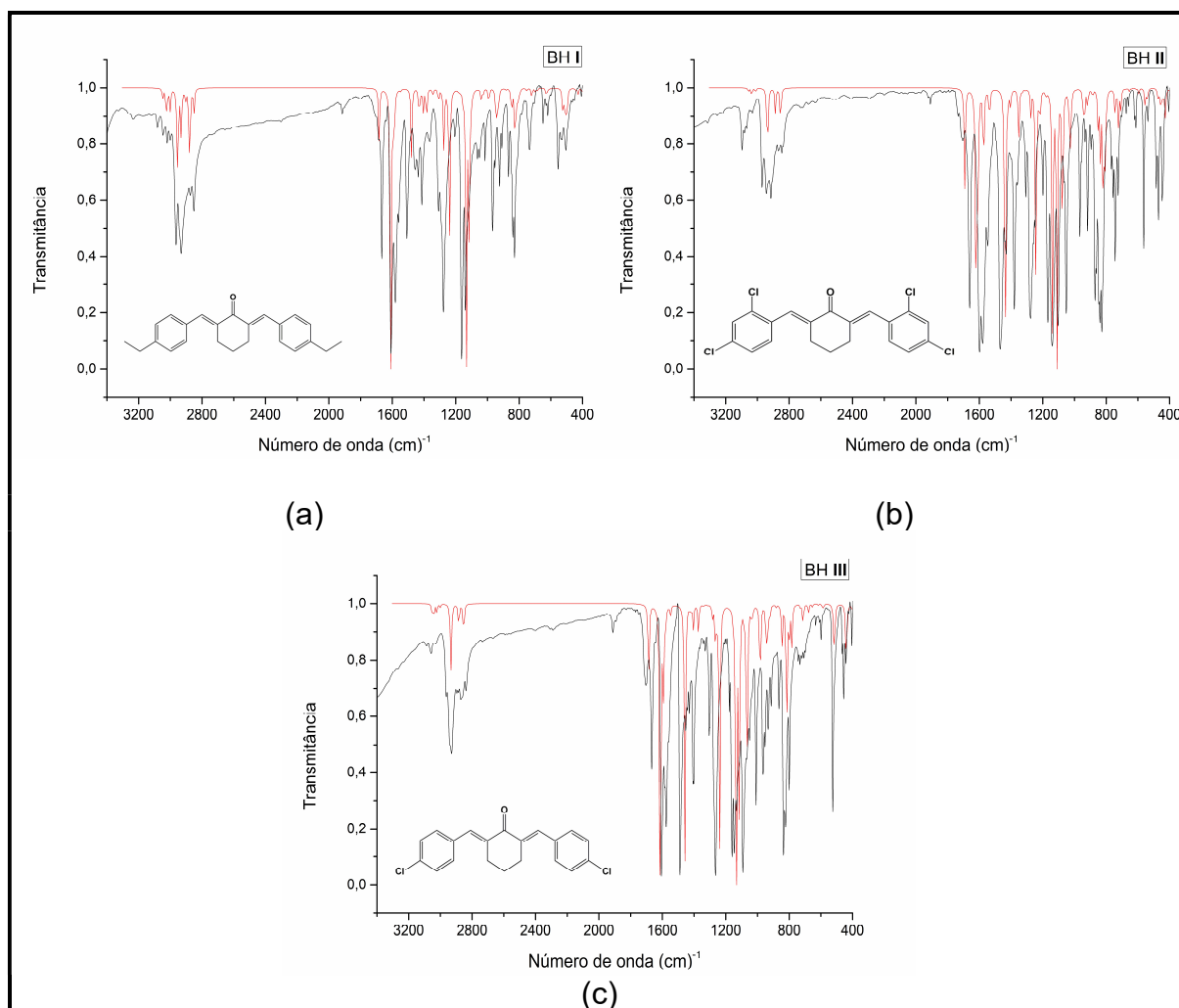
A Tabela 8 lista as principais bandas de absorção do IV e a Figura 21 mostra a sobreposição dos espectros teóricos e experimentais FT-IV para BH I, II e III. Os valores de DFT nas frequências vibracionais para os resultados obtidos com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) foram escalados por Wang Yiwei *et al.* como 0,9461 (WANG *et al.*, 2015). As medidas experimentais de $\nu(\text{C}=\text{O})$ para BH I, II e III ocorrem a 1663 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} e 1667 cm^{-1} respectivamente, enquanto para as medidas de absorção teóricas ocorrem em 1683 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} e 1667 cm^{-1} respectivamente, considerando que a molécula está em fase gasosa. Também, picos de absorção aparecem no $\nu(\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H})$ do anel aromático experimental para BH I a 1606 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} e 1457 cm^{-1} , e para BH II esses picos aparecem a 1600 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} e 1468 cm^{-1} e para BH III eles aparecem a 1606 cm^{-1} , 1577 cm^{-1} e 1486 cm^{-1} enquanto, teoricamente, esses valores aparecem para BH I a 1607 cm^{-1} e 1482 cm^{-1} , e para BH II a 1620 cm^{-1} , 1575 cm^{-1} e 1440 cm^{-1} e para BH III a 1617 cm^{-1} , 1591 cm^{-1} e 1457 cm^{-1} . É observado que o $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}-\text{H})$ para BH I, II e III estão no intervalo de $2965-2853\text{ cm}^{-1}$, $2972-2845\text{ cm}^{-1}$ e $2929-2835\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, enquanto os cálculos de DFT atribuem a essa região em $2957-2876\text{ cm}^{-1}$, $2935-2859\text{ cm}^{-1}$ e $2932-2849\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Adicionalmente, as medidas experimentais de $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ para BH II e III são 742 cm^{-1} e 799 cm^{-1} enquanto as bandas teóricas aparecem a 746 cm^{-1} e 785 cm^{-1} .

Tabela 8 – Atribuições vibracionais do IV teóricas e do experimentais para BH I, II e III. Esses resultados foram obtidos com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p), na fase gasosa.

Modos vibracionais	BH I		BH II		BH III	
	Freq ^a Exp.	Freq ^{a,b} Escalada	Freq ^a Exp.	Freq ^{a,b} Escalada	Freq ^a Exp.	Freq ^{a,b} Escalada
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H})_{\text{Ar}^c, \text{Alq}^d}$	3084-3001	3044-3001	3095-3030	3042-3000	3088-3030	3044-3000
$\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}-\text{H})$	2965-2853	2957-2876	2972-2845	2935-2859	2929-2835	2932-2849
$\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{Ar}^c}$	1606; 1580; 1508; 1457	1607; 1482	1600; 1580; 1468	1620; 1575; 1440	1606; 1577; 1486	1617; 1591; 1457
$\nu(\text{C}=\text{O})$ e $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{Alq}^d}$	1663	1683	1660	1688	1667	1682
$\delta(\text{C}-\text{H})_{\text{Alq}^d}$ fora do plano	828	822	825	817	836	815
$\nu(\text{C}-\text{Cl})$	-	-	742	746	799	785

v = estiramento; δ = deformação a) cm^{-1} ; b) Fator de escala 0,9461; c) Ar = anel aromático; d) Alq = alqueno.

Figura 21 – Sobreposição dos espectros teóricos (vermelho) e experimentais (preto) FT-IV das (a) BH I, (b) BH II e (c) BH III.

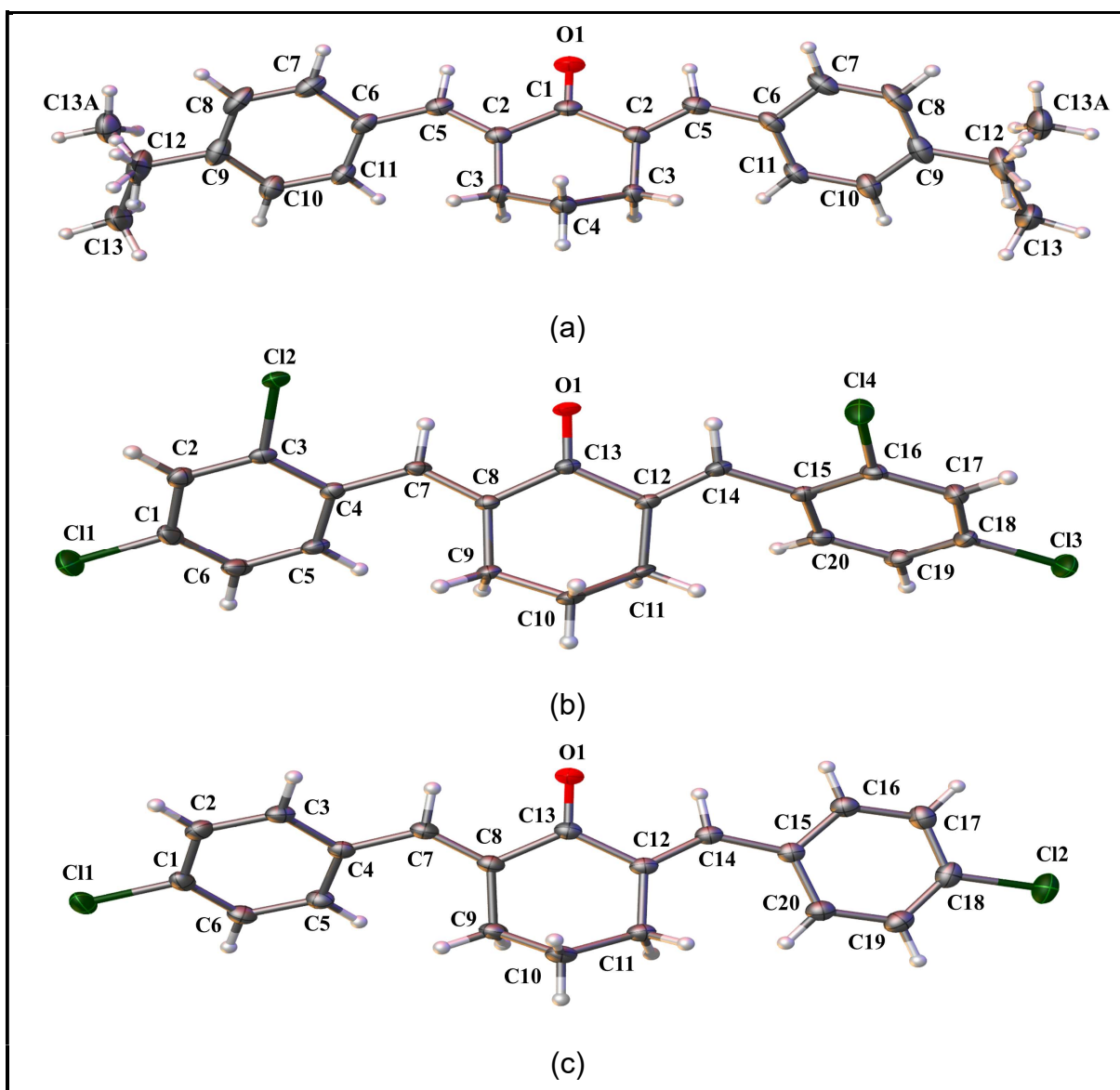


A Figura 22 mostra a unidade assimétrica de BH I, II e III em um diagrama Ortep. Em relação a BH I, a estereoquímica do C5=C2 está em configuração (E). Esta molécula apresenta no anel ciclohexanona como uma conformação do tipo envelope, a qual é confirmada pelos parâmetros conformacionais de anel $Q=0,5034 \text{ \AA}$ e $\varphi=360^\circ$, como descrito por Cremer e Pople (CREMER; POPLE, 1975). Além disso, para BH I o ângulo diedral C2-C5-C6-C7 é de $-147,3^\circ$ como mostrado na Tabela 9.

Também, para BH II e III, a estereoquímica do C7=C8 e C12=C14 está em uma configuração (E,E). Essas moléculas aparecem no anel ciclohexanona em uma conformação do tipo meio barco, o que é confirmado pelos parâmetros conformacionais de anel $Q=0,529 \text{ \AA}$ e $\varphi=136,2^\circ$, bem como $Q=0,5343 \text{ \AA}$ e $\varphi=282,02^\circ$ para BH II e III, respectivamente.

Além disso, para BH II com dicloro-substituído, o ângulo diedral C3-C4-C7-C8 e C12-C14-C15-C16 é de $145,6^\circ$ e $-142,0^\circ$ respectivamente, como mostrado na Tabela 9. Da mesma forma, para BH III o ângulo diedral C3-C4-C7-C8 é de $149,76^\circ$. Por outro lado, o ângulo diedral C12-C14-C15-C16 entre o anel terminal C15-C20 e o anel ciclohexanona é de $-173,12^\circ$, ou seja, quase coplanar, como mostrado na Tabela 9.

Figura 22 – Diagrama do Ortep com elipsóides a 50% nível de probabilidade com esquema de número atômico para (a) BH I, (b) BH II e (c) BH III. Os átomos de hidrogênio estão em raio arbitrário.



Os relevantes ângulos diedros experimentais e teóricos são dados na Tabela 9. Os parâmetros cristalográficos importantes das BH I, II e III são mostrados na Tabela 10. As interações intermoleculares detalhadas observadas em todas as estruturas cristalinas estão na Tabela 11.

Tabela 9 – Os relevantes ângulos diedros experimentais e teóricos (°) para BH I, II e III. Comprimento de ligação (Å), ângulos (°) e ângulos diedros (°). O cálculo foi realizado com o nível de teoria ωB97X-D/6-311++G(d,p), na fase gasosa.

BH	Experimental	Teórico
I		
O1–C1–C2–C3	-171,9 (2)	-179,0
C1–C2–C3–C4	-33,4 (2)	-29,8
C1–C2–C5–C6	-176,2 (2)	-179,7
C2–C3–C4–C3	59,9 (3)	59,0
C2–C5–C6–C7	-147,3 (2)	-145,9
C2–C5–C6–C11	36,8 (3)	36,0
C5–C2–C3–C4	144,94 (18)	147,3
C8–C9–C12–C13	-165,1 (3)	-178,1
II		
O1–C13–C8–C9	-173,7 (3)	169,1
O1–C13–C12–C11	-175,5 (3)	-169,1
C13–C8–C9–C10	17,6 (4)	35,4
C12–C11–C10–C9	64,2 (3)	58,7
C13–C8–C7–C4	179,6 (3)	179,2
C13–C12–C14–C15	-176,4 (3)	-179,2
C8–C13–C12–C14	-172,9 (3)	-164,5
C8–C9–C10–C11	-53,4 (4)	-58,7
C12–C14–C15–C16	-142,0 (3)	-134,0
C3–C4–C7–C8	145,6 (3)	134,0
C5–C4–C7–C8	-35,0 (5)	-48,3
C7–C8–C9–C10	-161,2 (3)	-141,0
C11–C1–C6–C5	-176,9 (3)	-179,8
C12–C3–C2–C1	178,9 (3)	-179,5
C13–C18–C17–C16	178,9 (3)	179,9
C14–C16–C17–C18	179,6 (3)	179,5
III		
O1–C13–C8–C9	178,3 (1)	178,4
O1–C13–C12–C11	169,0 (1)	-178,4
C13–C8–C9–C10	36,6 (2)	30,1
C12–C11–C10–C9	51,1 (2)	59,0
C13–C8–C7–C4	178,2 (1)	179,9
C13–C12–C14–C15	-179,1 (1)	-179,9
C8–C13–C12–C14	165,6 (1)	-175,7
C8–C9–C10–C11	-63,1 (1)	-59,0
C12–C14–C15–C16	-173,1 (1)	-144,7
C3–C4–C7–C8	149,8 (1)	144,8
C5–C4–C7–C8	-32,4 (2)	-37,0
C7–C8–C9–C10	-140,6 (1)	-147,0
C11–C1–C6–C5	-177,6 (1)	-179,5
C12–C18–C19–C20	-179,6 (1)	179,5

Tabela 10 – Os parâmetros cristalográficos importantes das BH I, II e III.

	BH I	BH II	BH III
Fórmula química	C ₂₄ H ₂₆ O ₁	C ₂₀ H ₁₄ O ₁ Cl ₄	C ₂₀ H ₁₆ O ₁ Cl ₂
Peso molecular	300,45 g/mol	274,74 g/mol	343,23 g/mol
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrômico, Cmc2 ₁	Ortorrômico, Pbca	Monoclínico, P2 ₁ /n
Temperatura	120(2) K	120(2) K	120(2) K
<i>a, b, c</i>	20,725 (4) Å, 14,804 (4) Å, 6,0369 (12) Å	14,262 (2) Å, 7,788 (13) Å, 31,372 (5) Å	9,8204 (9) Å, 16,4871 (15) Å, 10,4685 (10) Å
α, β, γ	90 °, 90 °, 90 °	90 °, 90 °, 90 °	90 °, 105,84 (10) °, 90 °
<i>V</i>	1852,2 (7) Å ³	3484,7 (10) Å ³	1630,6 (3) Å ³
<i>Z</i>	4	12	4
Tipo de radiação	Mo K α	Mo K α	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	0,070	0,685	0,399
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)]	0,0465	0,0794	0,0380
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0,0963	0,1347	0,0816
<i>S</i>	1,037	1,262	1,077
No. de reflexões	2375	4366	4036
No. de parâmetros	129	226	208
Tratamento dos átomos de H	Átomos de H tratados por uma mistura de refinamento independente e constrained	Átomos de H tratados por uma mistura de refinamento independente e constrained	Átomos de H tratados por uma mistura de refinamento independente e constrained

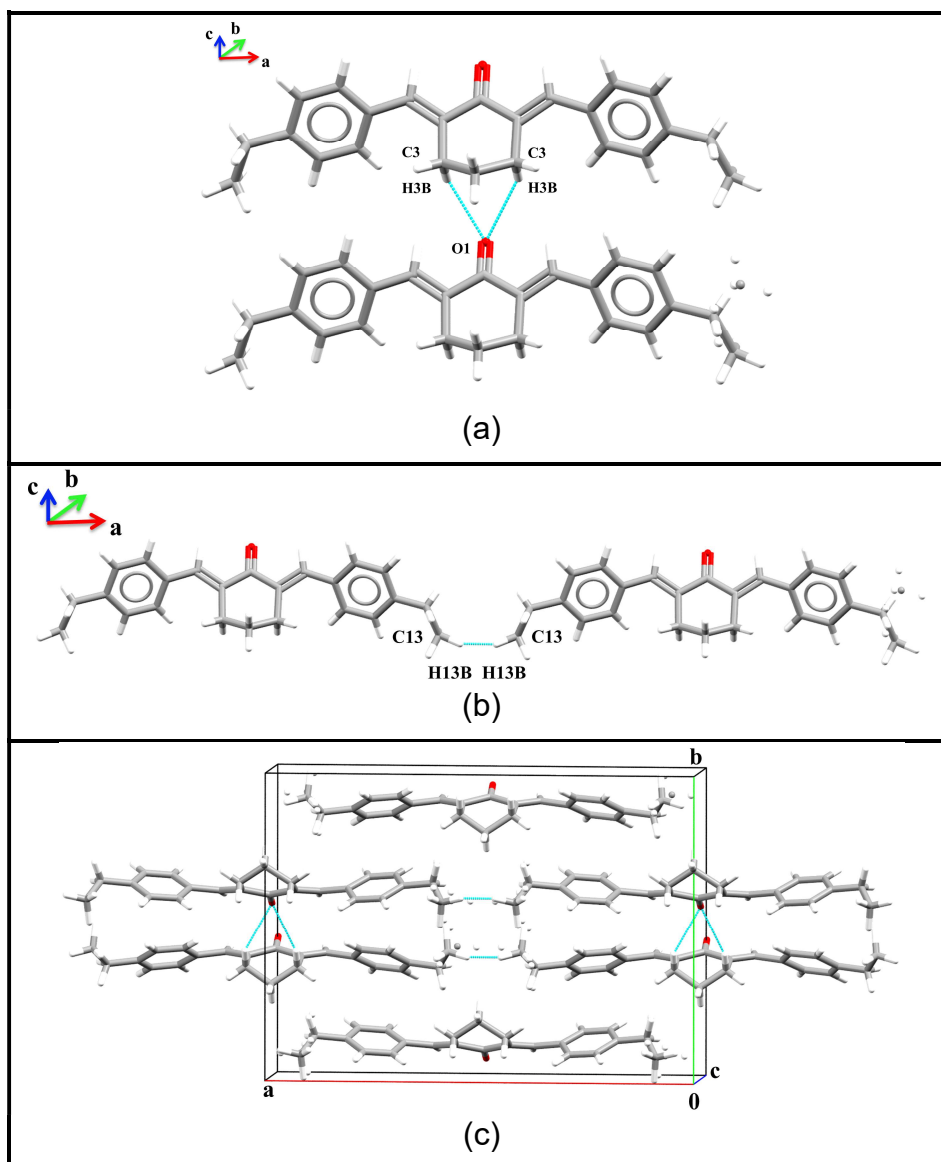
A BH I está cristalizada no sistema ortorrômico de grupo espacial não centrossimétrico Cmc2₁. Neste caso, sendo uma molécula simétrica e existindo sobre o plano de espelho cristalográfico, sua unidade assimétrica compreende apenas uma metade de uma molécula (*Z'*=0,5) do composto.

O empacotamento cristalino da BH I aparece na forma de cadeia infinita formada pela interação C₃–H_{3B}...O₁ ao longo do eixo *c*, que pode ser descrito como C₁¹(5) (BERNSTEIN *et al.*, 1995) (Figura 23a). Além disso, o contato dihidrogênio C₁₃–H_{13B}...H_{13B}–C₁₃ é possível de ser observado ao longo do eixo *a*, também aparecendo na forma de cadeia infinita (Figura 23b). A Figura 23c mostra o empacotamento cristalino de BH I, formado pelo contato do tipo dihidrogênio no centro da cela unitária e a interação C₃–H_{3B}...O₁ existindo sobre o plano de espelho cristalográfico.

Tabela 11 – Geometria das interações de hidrogênio (Å, °) na estrutura cristalina para BH I, II e III.

BH	D–H...A	D–H	D...A	H...A	D–H...A	Código de simetria
I	C ₃ –H _{3B} ...O ₁	0,98	3,277	2,55	130,08	<i>x, y, -1+z</i>
	C ₁₃ –H _{13B} ...H _{13B} –C ₁₃	1,05	2,650	1,65	154,83	<i>-1+x, y, z</i>
II	C ₁₀ –H _{10A} ...O ₁	0,96	3,506	2,54	177,00	<i>1/2-x, 1/2+y, z</i>
	C ₂₀ –H ₂₀ ...O ₁	0,95	3,225	2,33	157,00	<i>1/2-x, -1/2+y, z</i>
	C ₁₇ –H ₁₇ ...Cl ₃	0,97	3,587	2,74	146,00	<i>1-x, -y, 1-z</i>
III	C ₆ –H ₆ ...Cl ₁	0,94	3,623	2,71	159,63	<i>-1/2+x, 1,5-y, -1/2+z</i>
	C ₁₀ –H _{10B} ...Cl ₁	0,97	3,799	2,89	154,87	<i>-1+x, y, z</i>
	C ₁₈ –Cl ₂ ...Cl ₁	1,74	5,023	3,30	169,18	<i>-2+x, y, -1+z</i>

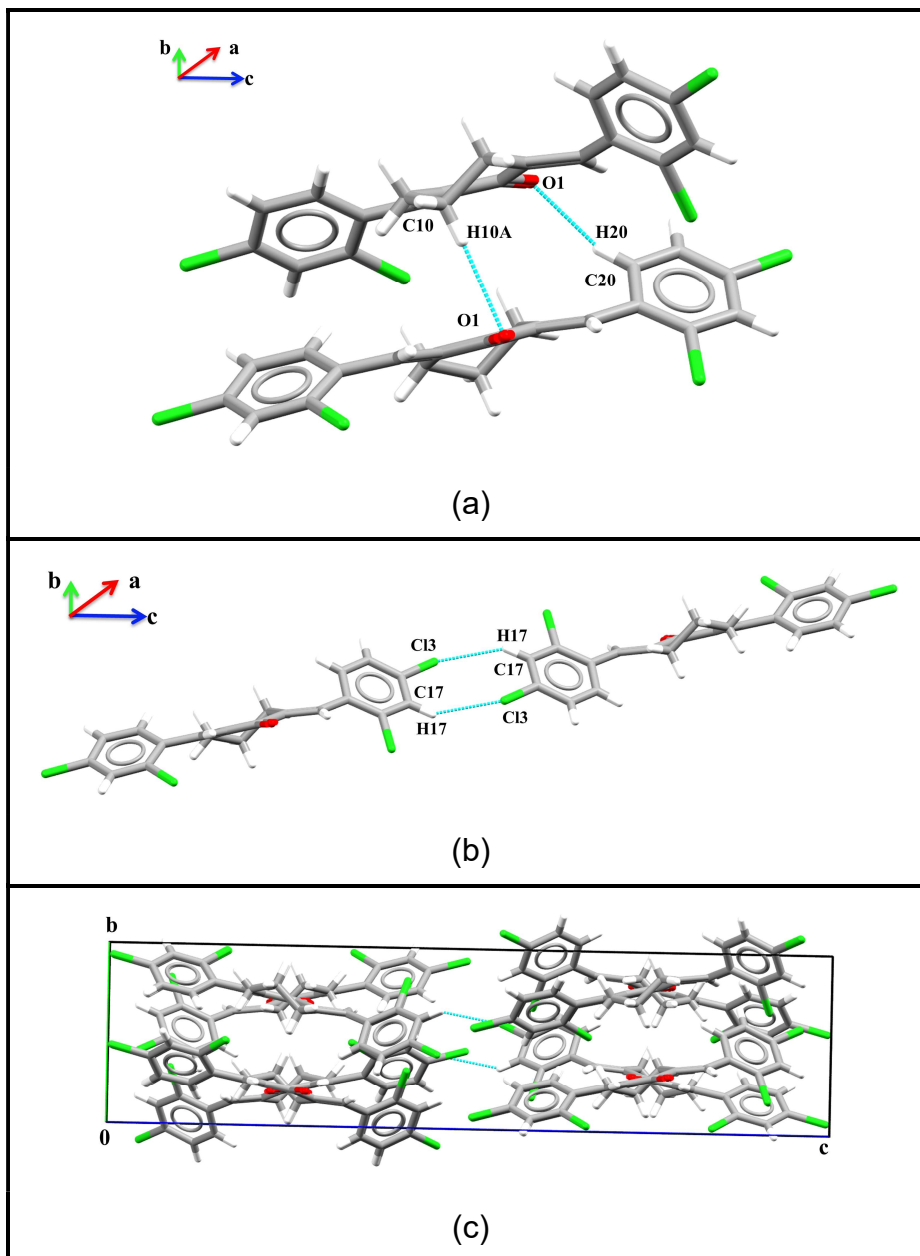
Figura 23 – Interações intermoleculares representando (a) $C_3-H_{3B}\cdots O_1$, (b) contato dihidrogênio $C_{13}-H_{13B}\cdots H_{13B}-C_{13}$ e (c) o empacotamento cristalino da BH I.



A BH II está cristalizada no sistema ortorrômbico de grupo espacial centrossimétrico $Pbca$, com uma molécula na unidade assimétrica ($Z=8$). O empacotamento cristalino da BH II é formado pelas interações $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$, aparecendo como uma interação do tipo bifurcada ao longo do eixo b , que pode ser descrita como $C_2^1(9)$, como mostrado na Figura 24a. Além disso, a interação $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$ aparece como um dímero em torno do centro de inversão ao longo do eixo c , que pode ser descrito como $R_2^2(8)$ (Figura 24b). A Figura 24c mostra o

empacotamento cristalino de BH II, formado por $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$ existindo no centro da cela unitária e ao redor dos centros de inversão.

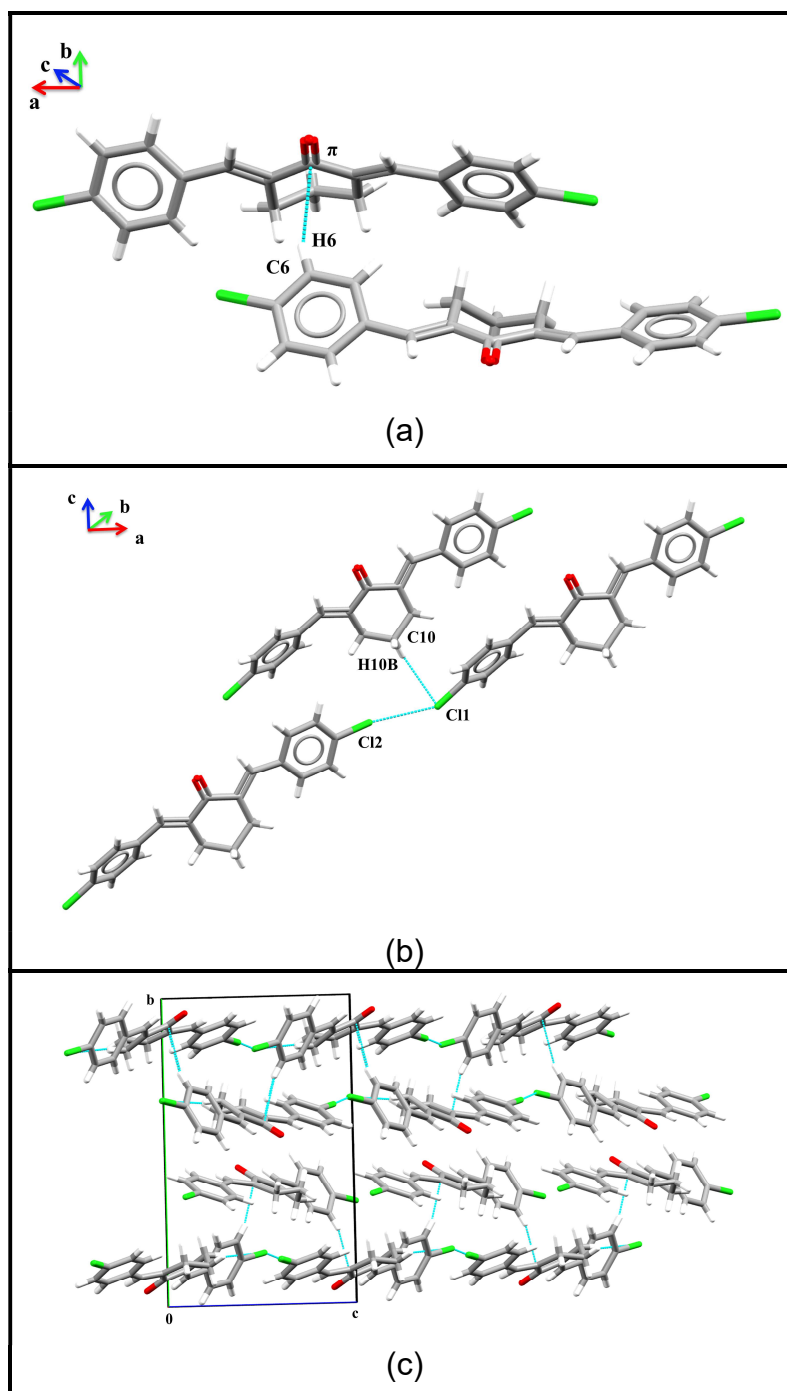
Figura 24 – Interações intermoleculares representando (a) $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$, (b) $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$ e (c) o empacotamento cristalino da BH II.



A BH III está cristalizada no sistema monoclinico com grupo espacial centrossimétrico $P2_1/n$, com uma molécula na unidade assimétrica ($Z=4$). O empacotamento cristalino de BH III, diferentemente das outras estruturas, é formado pela interação $C_6-H_6\cdots\pi$ aparecendo na forma de cadeia em zig zag ao longo do eixo a (Figura 25a). Além disso, contatos bifurcados através de $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$ e $C_1-Cl_1\cdots Cl_2-$

C₁₈ aparecem na forma de cadeia infinita ao longo do eixo *a*, como mostrado na Figura 25b. A Figura 25c mostra o empacotamento cristalino de BH III, formada por cadeias em zig zag existindo sobre o plano de deslizamento cristalográfico. Por outro lado, no centro da célula unitária e ao redor do centro de inversão, nenhuma interação é observada.

Figura 25 – Interações intermoleculares representando (a) C₆–H₆···π, (b) C₁₀–H_{10B}···Cl₁ e C₁₈–Cl₂···Cl₁ e (c) o empacotamento cristalino da BH III.



Para interpretar as interações intermoleculares, nós empregamos a análise do mapa de SH da superfície d_{norm} . Essas interações são observadas em d_e e d_i indicando a distância dentro da molécula entre os núcleos externo e interno da SH, respectivamente. Adicionalmente, d_e e d_i correspondem às regiõesceptoras e doadoras, respectivamente.

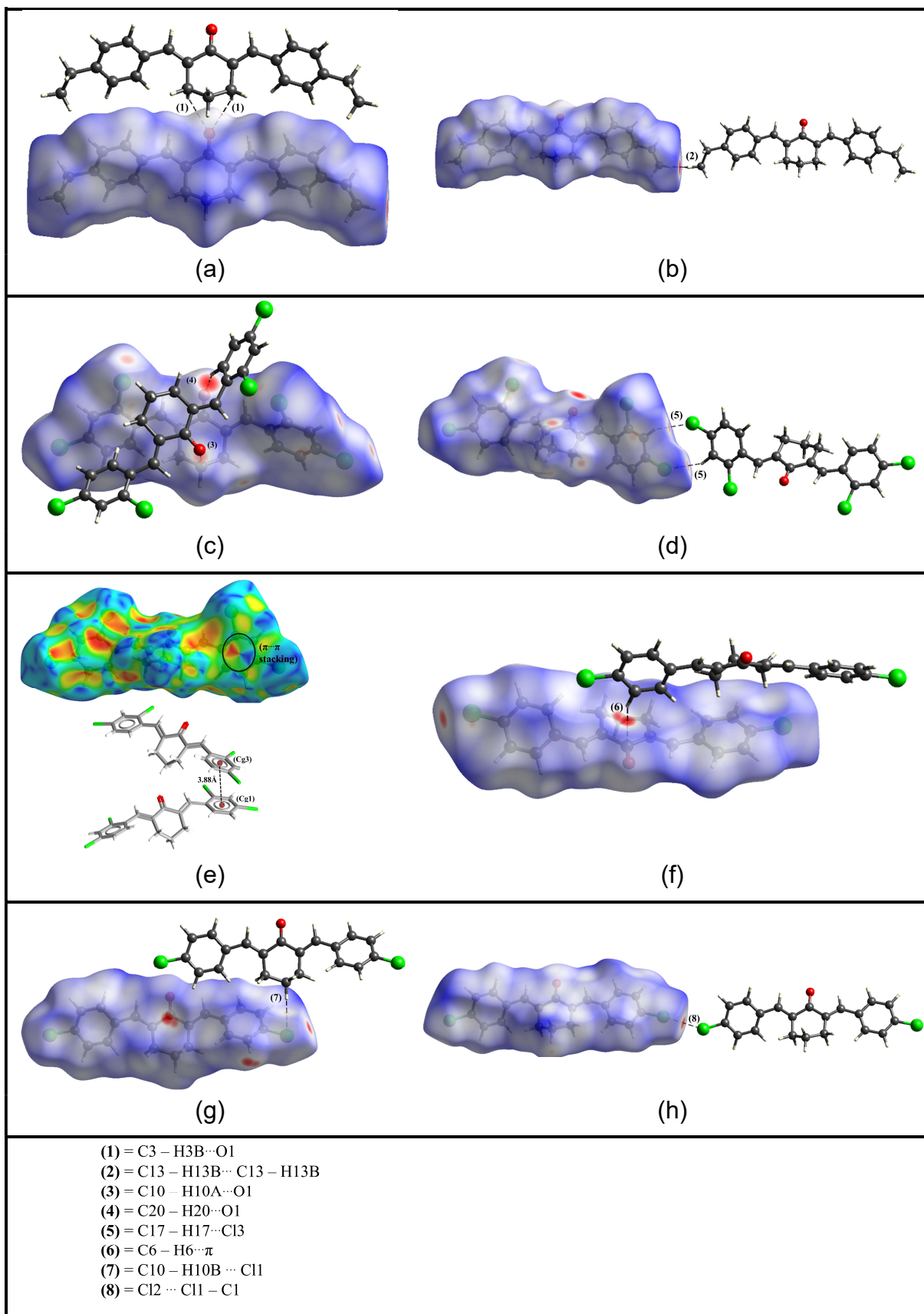
O mapa de SH da superfície d_{norm} (variando de -0,511 a 1,470 Å) é mostrado na Figura 26. Para BH I, os pontos vermelhos correspondem a um contato mais forte $C_3-H_{3B}\cdots O_1$ (Figura 26a), já que está também relacionado ao contato curto $H\cdots H$ (Figura 26b).

Do mesmo modo, para BH II os pontos vermelhos correspondem às interações $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$, como mostrado na Figura 26c. Também, a Figura 26d está relacionada à interação do dímero $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$.

A SH de forma indexada também é uma ferramenta para a identificação de interações hidrofóbicas tipo $\pi\cdots\pi$. O empilhamento $\pi\cdots\pi$ na BH II é identificado pelo triângulo vermelho e azul na superfície de forma indexada, como mostrado na Figura 26e. A distância entre os centroides, formado entre os centros dos anéis aromáticos C_1-C_6 (Cg1) e $C_{15}-C_{20}$ (Cg3), é de 3,88Å provendo uma estabilidade adicional para a estrutura.

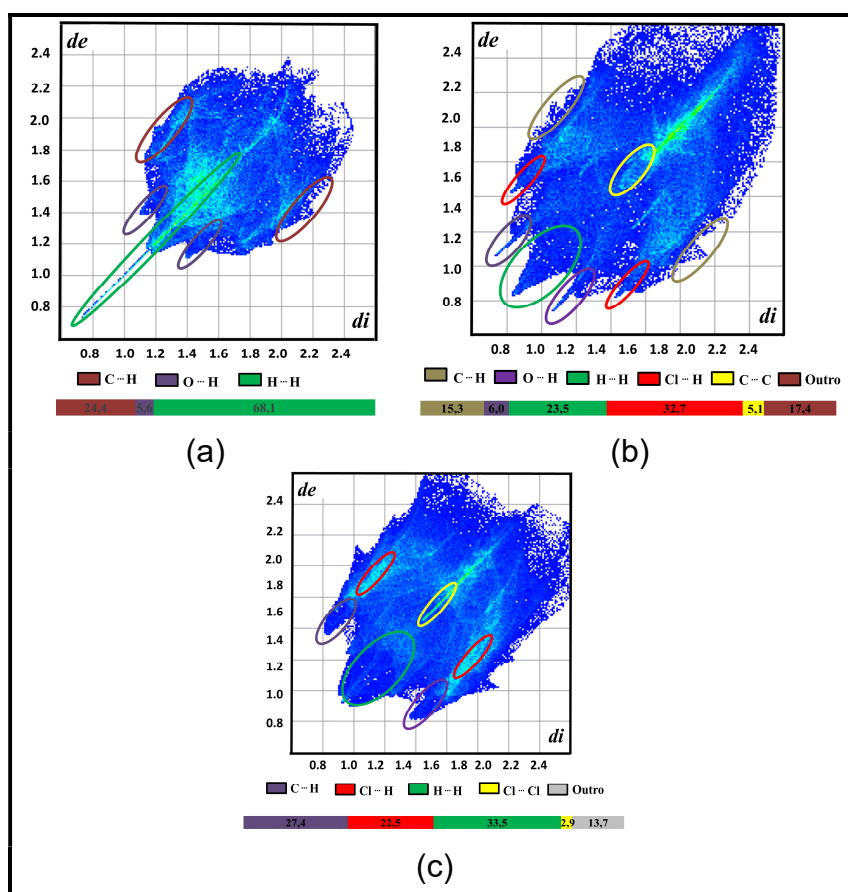
Para BH III, os pontos vermelhos correspondem às interações $C_6-H_6\cdots\pi$ e $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$, como mostrado nas Figuras 26f e 26g, respectivamente. Também, a Figura 26h está relacionada ao contato halogênio $Cl\cdots Cl$.

Figura 26 – Superfície de Hirshfeld indicando (a) e (b) contatos intermoleculares $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$ para BH I; (c), (d) e (e) contatos intermoleculares $C_{10}-H_{10A} \cdots O_1$, $C_{20}-H_{20} \cdots O_1$, $C_{17}-H_{17} \cdots Cl_3$ e empilhamento $\pi \cdots \pi$ para BH II e (f), (g) e (h) contatos intermoleculares $C_6-H_6 \cdots \pi$, $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$ para BH III representado pelas linhas pontilhadas.



O gráfico de fingerprint em 2D das BH I, II e III está mostrado na Figura 27. A partir do gráfico de fingerprint em 2D, a maioria dos contatos é devida às interações H···H as quais perfazem 68,1% da SH da BH I e a qual é caracterizada por regiões pontiagudas no gráfico de fingerprint em 2D. A contribuição das interações O···H/H···O da BH I representa 5,6% da SH (Figura 27a). Para BH II a contribuição dos contatos H···H e C···H/H···C representa 23,5% e 15,3% da SH, respectivamente. A interação polar do dímero Cl···H/H···Cl representa 32,7%. Outro aspecto é a existência de interações C···C, a qual é responsável por 5,1% da SH. A interação O···H/H···O é caracterizada por regiões pontiagudas pequenas localizadas na parte inferior do gráfico de fingerprint, representando 6,0% da SH, como mostrado na Figura 27b. Para BH III o principal contato é devido à interação H···H o qual perfaz 33,5% da SH. A contribuição das interações de C···H/H···C da BH III representa 27,4% da SH. A interação polar Cl···H/H···Cl representa 22,5%. A contribuição dos contatos Cl···Cl é caracterizado pela região pontiaguda no centro do gráfico de fingerprint em 2D (Figura 27c).

Figura 27 – O gráfico de fingerprint quantificando os contatos para (a) BH I; (b) BH II e (c) BH III.

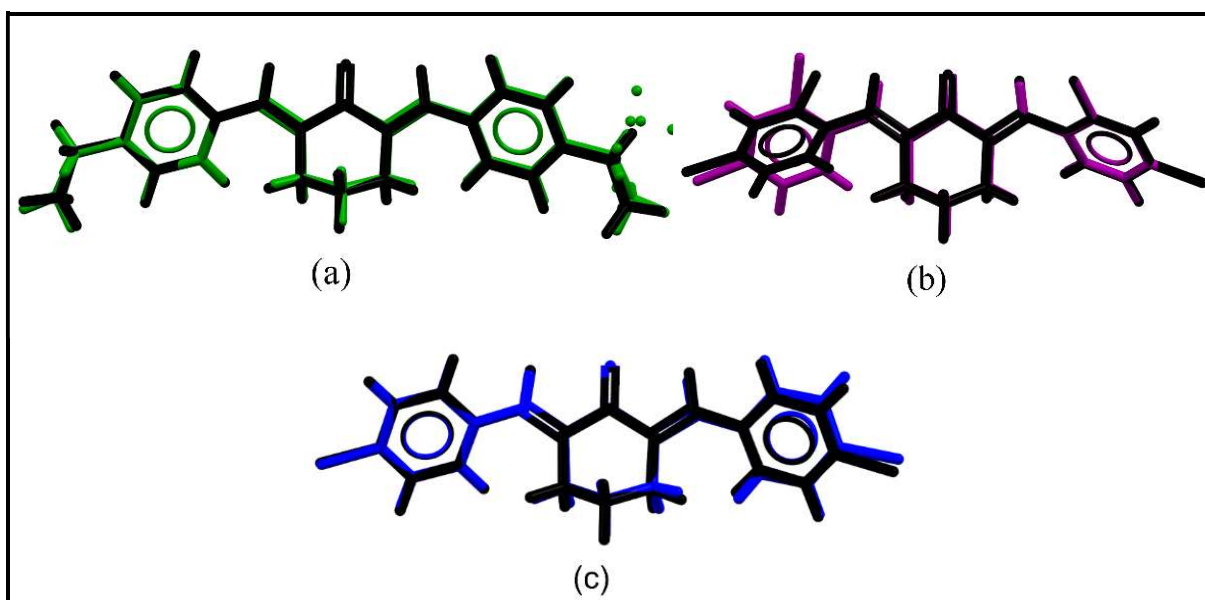


O RMS predito pelo pacote de programas Mercury, comparando as geometrias experimentais e teóricas, foram de 0,0047, 0,0131 e 0,0061 para BH I, II e III, respectivamente. A sobreposição mostra uma boa concordância dos parâmetros geométricos para todas as estruturas.

A diferença para BH I (Figura 28a), representando cerca de 7,29%, está em torno de C8–C9–C12–C13 com ângulo diedro experimental ($-165,1^\circ$) e teórico ($-178,1^\circ$) como mostrado na Tabela 9. A diferença para BH II (Figura 28b), representando cerca de 7,90%, está em torno de C3–C4–C7–C8 apresentando ângulo diedro experimental e teórico de $145,6^\circ$ e $-134,0^\circ$, respectivamente.

Além disso, outra diferença para BH II, representando cerca de 12,5%, está em torno de C7–C8–C9–C10 apresentando ângulo diedro experimental e teórico de $-161,2^\circ$ e $-141,0^\circ$ respectivamente, como mostrado na Tabela 9. A diferença para BH III (Figura 28c), representando cerca de 16,40%, está em torno de C12–C14–C15–C16 com ângulo diedro experimental ($-173,1^\circ$) e teórico ($-144,7^\circ$) como mostrado na Tabela 9.

Figura 28 – Sobreposição das estruturas com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) (preto) e estruturas de raios X para (a) BH I (verde), (b) BH II (roxo) e (c) BH III (azul), referente ao anel aromático.



4.2.2 Energia e análise teórica

As chalconas são moléculas com potencial para muitas aplicações. A investigação da estrutura química e suas propriedades ajuda a entender a atividade dessas moléculas, como uma aplicação possível em combustíveis. A matriz energética mundial tem alguns combustíveis com vantagens sobre os combustíveis fósseis, entretanto, esses combustíveis têm estabilidade, oxidação e problemas de disponibilidade energética, como é o caso com o etanol e o biodiesel.

O teste de valor calorífico para BH I, II e III apresentou valores de 7284,0 kcal/kg, 6430,2 kcal/kg e 7298,7 kcal/kg, respectivamente (Tabela 12). Em adição, nós realizamos testes de valor calorífico para gasolina (tipo C comum), etanol hidratado e n-butanol para parâmetros comparativos. A Tabela 12 também apresenta diferentes valores caloríficos para vários tipos de biodiesel. O resultado do valor calorífico revela que BH I, II e III têm boa disponibilidade energética, mesmo um pouco menor do que o biodiesel (Figura 29). Entretanto, BH I e III (7284,0 e 7298,7 kcal/kg) têm um valor calorífico maior do que o etanol (6906,0 kcal/kg) enquanto a BH II apresenta uma pequena diferença comparada ao etanol.

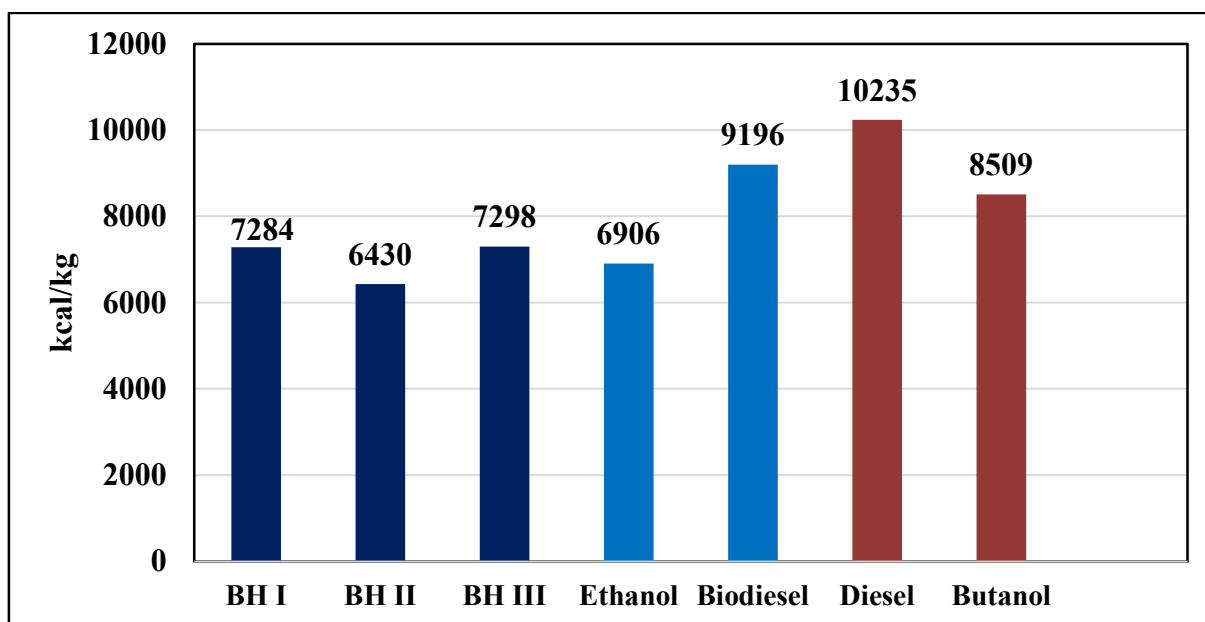
Devido à susceptibilidade e boa disponibilidade energética das chalconas, elas podem ser associadas a combustíveis, uma vez que o alto valor calorífico em combustíveis está associado ao melhor desempenho e nós podemos enfatizar que a atividade antioxidante e antimicrobiana das chalconas está como descrita na literatura.

Tabela 12 – Valor calorífico para BH I, II e III e alguns combustíveis. Todas as unidades para o valor de poder calorífico estão kcal/kg.¹

Chalconas	Valor calorífico	Combustível	Valor calorífico
BH I	7284,0	Gasolina	9775
BH II	6430,2	Etanol	6906
BH III	7298,7	Butanol	8509
Combustível	Valor calorífico	Combustível	Valor calorífico
BD-B100 (methyl palm)	8526,7	BD-B100 (rubber seed)	8717,8
BD-B100 (ethyl palm)	9649,4	BD-B100 (sesame)	9649,3
BD-B100 (proplic palm)	8557,9	BD-B10 (soy)	9577,7
BD-B100 (butyl palm)	9941,7	BD-B100 (soy)	8698,7
BD-B100 (pentyl palm)	8776,7	BD-B100 (chicken fat)	9181,2
BD-B100 (maclura pomifera)	9565,7	BD-B100 (olive)	7829,6
BD-B100 (terminalia belerica)	9367,5	BD-B100 (pumpkin)	9095,2
BD-B100 (pongamia pinnata)	8493,3	BD-B100 (rice bran)	10079,2
BD-B100 (rapeseed)	9004,4	BD-B100 (sunflower)	8837,2
BD-B100 (waste vegetable oil)	9052,2	BD-B100 (jatropha)	10564,1
BD-B100 (fish)	9202,9	BD-B100 (neem)	10301,4
BD-B100 (polanga)	9233,7	BD-B100 (frying oil)	8646,2
BD-B100 (roselle)	9434,4	Diesel B0	9646,9 – 10824,4

¹BD: Biodiesel. BD BX, onde X refere-se à porcentagem por volume do biodiesel.

Figura 29 – Valor calorífico para BH I, II e III e combustíveis: biodiesel, diesel, etanol hidratado e n-butanol. Todas as unidades para o poder calorífico estão em kcal/kg. O valor calorífico do biodiesel varia de acordo com sua composição, portanto nós temos um parâmetro comparativo; nós realizamos uma média dos valores descritos na Tabela 12.

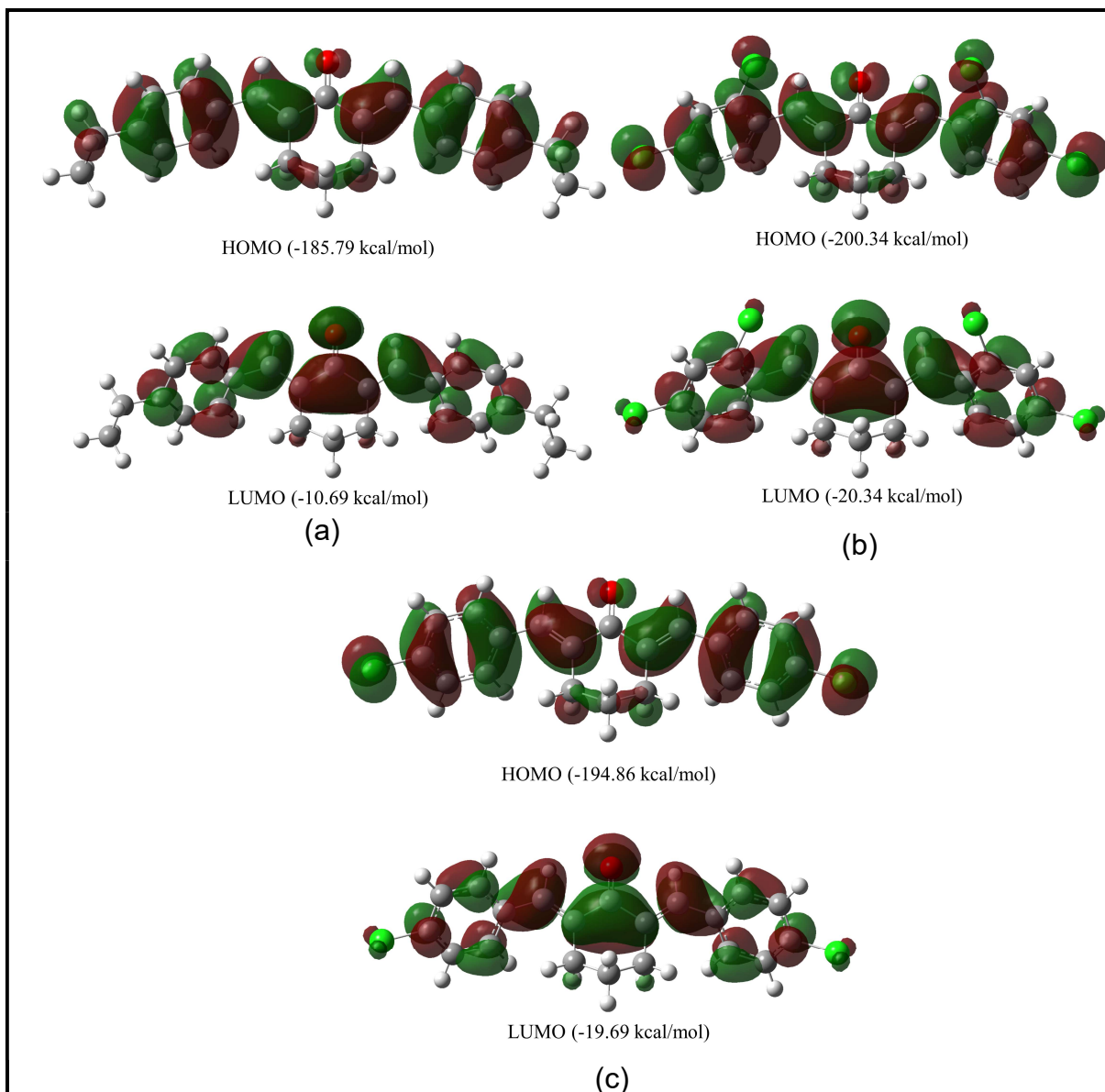


Os OMFs obtidos a partir de análises de Khon-Sham para BH I, II e III foram calculados com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) (CHAI; HEAD-GORDON, 2008), como mostrados na Figura 30.

O orbital HOMO, o orbital doador de elétrons para BH I, II e III, está localizado principalmente nos anéis aromáticos. Ele é um orbital do tipo π ligante, o qual é característico de regiões eletrofílicas. A energia do orbital HOMO para BH I, II e III é negativa (-185,79, -200,34 e -194,86 kcal/mol, respectivamente).

O orbital LUMO para BH I, II e III é um orbital π -antiligante e está espalhado nos anéis moleculares e no grupo carbonila. A energia do orbital LUMO para BH I, II e III é de -10,69, -20,34 e -19,69 kcal/mol, respectivamente. Esses resultados mostram que os compostos BH I, II e III são compostos de espécie eletrofílica.

Figura 30 – Orbitais moleculares de fronteira obtido a partir de análises de Khon-Sham com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) com o isovalue de 0,02 unidades atômicas para (a) BH I, (b) BH II e (c) BH III.



A função de onda para a análise de NBO foi obtida com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p). Os átomos não hidrogenoides foram tomados dos dados cristalográficos, enquanto os átomos de hidrogênio foram otimizados usando o mesmo nível de teoria. As energias das interações de hiperconjugação foram estimadas a partir da fórmula da segunda ordem de perturbação, como descrita na Equação (31):

$$E(2) = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2}{\epsilon_{\sigma^*} - \epsilon_{\sigma}} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\Delta E}, \quad (31)$$

onde $\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2$ é o elemento da matriz de Fock entre os orbitais NBO i e j . ϵ_{σ^*} e ϵ_{σ} são as energias de σ^* e σ dos orbitais NBO, respectivamente e n_{σ} significa a população de orbitais σ . A análise de NBO provê um método para o estudo das interações de hiperconjugação no sistema molecular (REED; WEINHOLD, 1988; WEINHOLD; LANDIS, 2005). Quanto maior o valor de $E(2)$, mais intensa é a interação entre o eletron doador e acceptor, respectivamente. A Figura 31 mostra os orbitais de NBO calculados.

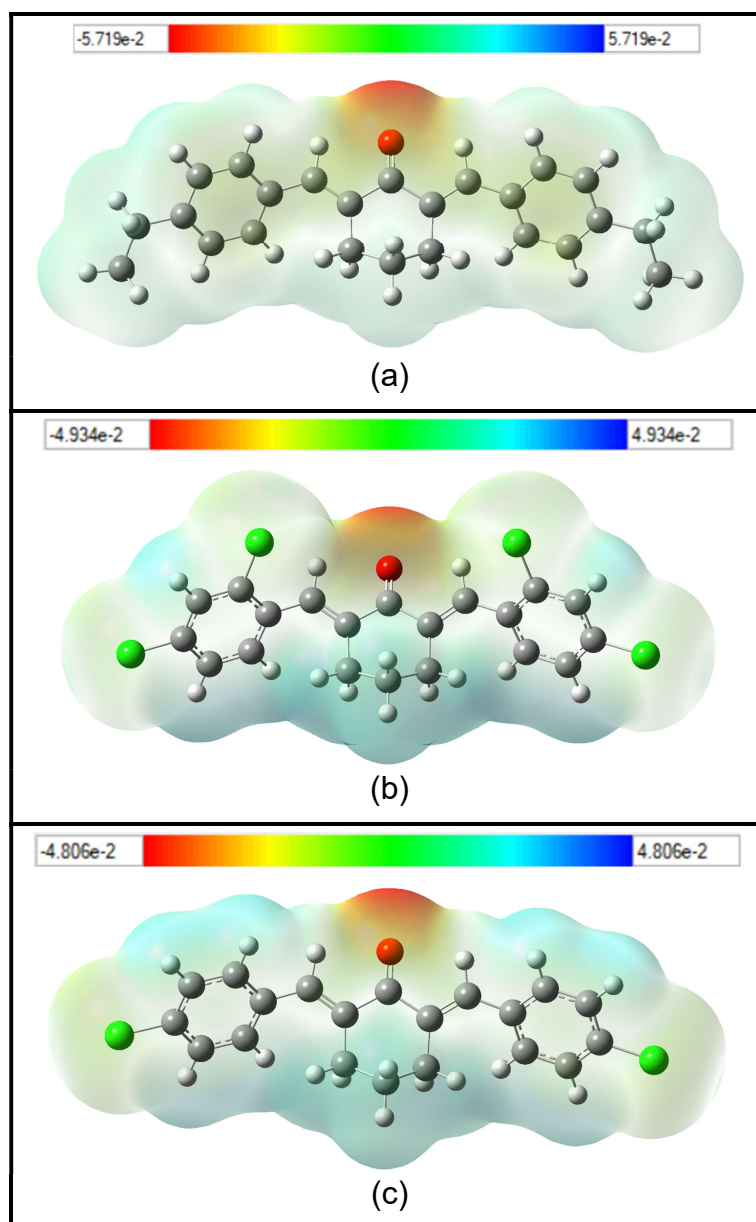
Para BH I, a Figura 31a mostra a interação de orbital entre o orbital de par isolado do átomo O_1 e o orbital σ antiligante do C_3-H_{3B} com uma energia de estabilização de $0,38 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Junto com os contatos dihidrogênio (Figura 31b) é observado uma alta energia de estabilização ($1,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Para BH II, Figura 31c mostra a interação de orbital entre o orbital π ligante do átomo O_1 e o orbital σ antiligante do $C_{10}-H_{10A}$ com uma energia de estabilização de $0,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A interação de orbital entre o par isolado do orbital do átomo O_1 e o orbital σ antiligante do $C_{20}-H_{20}$ é mostrado na Figura 31d com uma energia de estabilização de $1,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Junto com a interação do dímero (Figura 31e), entre o par isolado do orbital do átomo Cl_3 e o orbital σ antiligante do $C_{17}-H_{17}$, é observado uma energia de estabilização de $0,53 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Para BH III, Figura 31f mostra a interação de orbital entre o orbital σ ligante do C_6-H_6 e o orbital π antiligante do O_1-C_{13} com uma energia de estabilização de $0,49 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A interação de orbital entre o par isolado do orbital do átomo Cl_1 e o orbital σ antiligante do $C_{10}-H_{10B}$ é mostrado na Figura 31g com uma energia de estabilização de $0,65 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Junto como o contato halogênio (Figura 31h), entre o par isolado do orbital de Cl_1 e o orbital σ antiligante de Cl_2 , é observado uma energia de estabilização de $0,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

A representação tridimensional do MPE (Figura 32) para BH I, II e III mostra que a região mais negativa (vermelha) está localizada no átomo de oxigênio do grupo carbonila, com um valor de -35,76, -30,93 e -30,12 kcal/mol, respectivamente. Por outro lado, a região positiva (azul) está em torno dos átomos de hidrogênio do anel ciclohexanona, com um valor de 12,29, 22,02 e 19,39 kcal/mol, respectivamente. Em conclusão, devido às interações C–H \cdots O nas estruturas cristalinas, nós podemos assumir um ataque eletrofílico na região desse grupo carbonila.

Figura 32 – O mapa da superfície molecular do potencial eletrostático para (a) BH I (b) BH II e (c) BH III mostrando a região da carbonila colorida de vermelha que é rica em elétrons, e a região de cor azul que é deficiente de elétrons. O isovalue de $4,0 \times 10^{-4}$ elétrons/bohr³ da densidade foi usado para gerar a superfície molecular do potencial eletrostático.

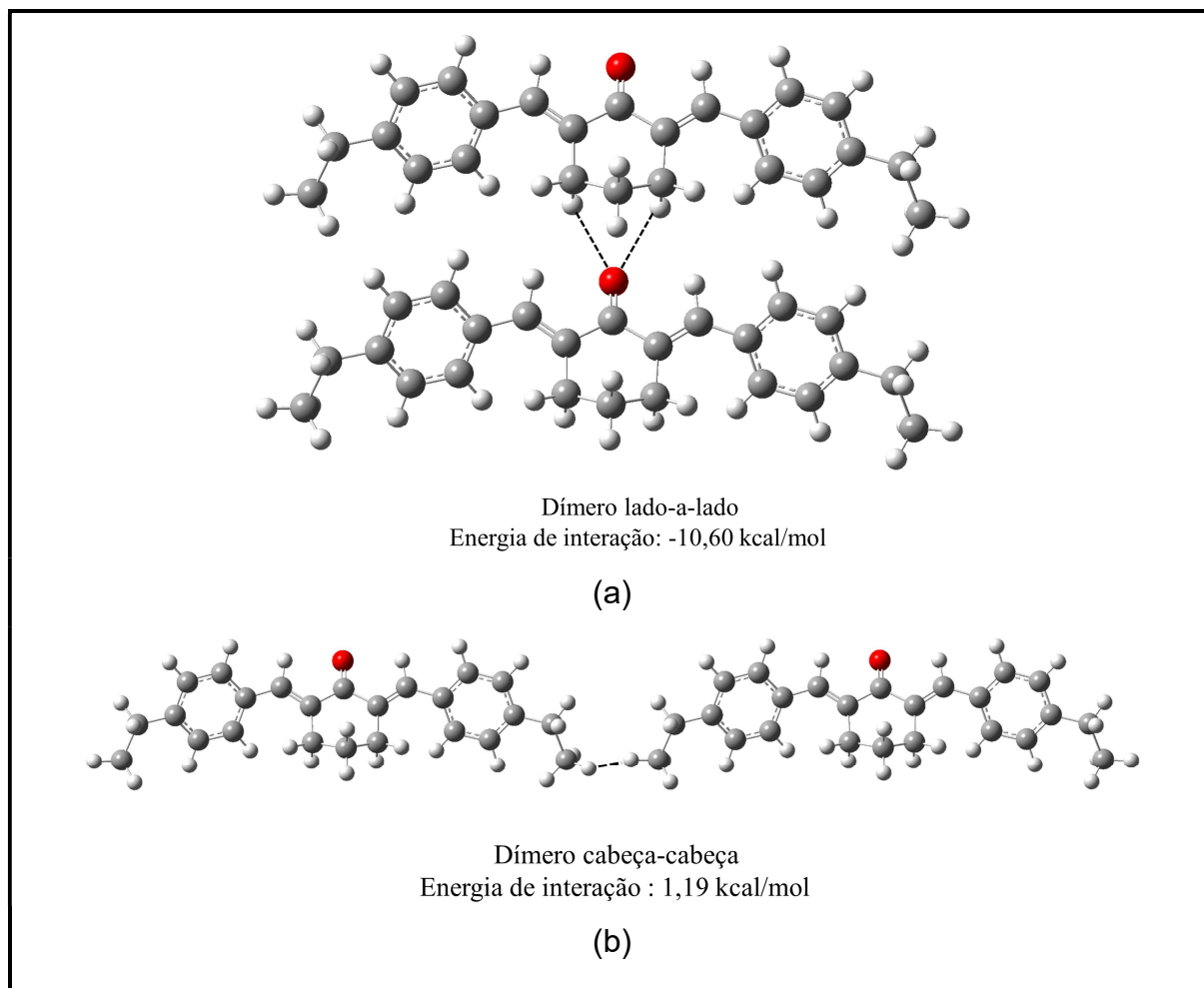


4.2.3 Análise da modelagem supramolecular

As Figuras 33, 34 e 35 mostram que, nos cálculos de mecânica quântica, existem dois tipos de interações para BH I, II e III no estado sólido, os quais nós chamamos aqui de dímeros lado-a-lado e cabeça-cabeça. Os erros de superposição de conjuntos de bases (BSSE – *Basis Set Superposition Error*) foram corrigidos usando o procedimento de *counterpoise* como implementado no programa do g16 (BOYS; BERNARDI, 1970).

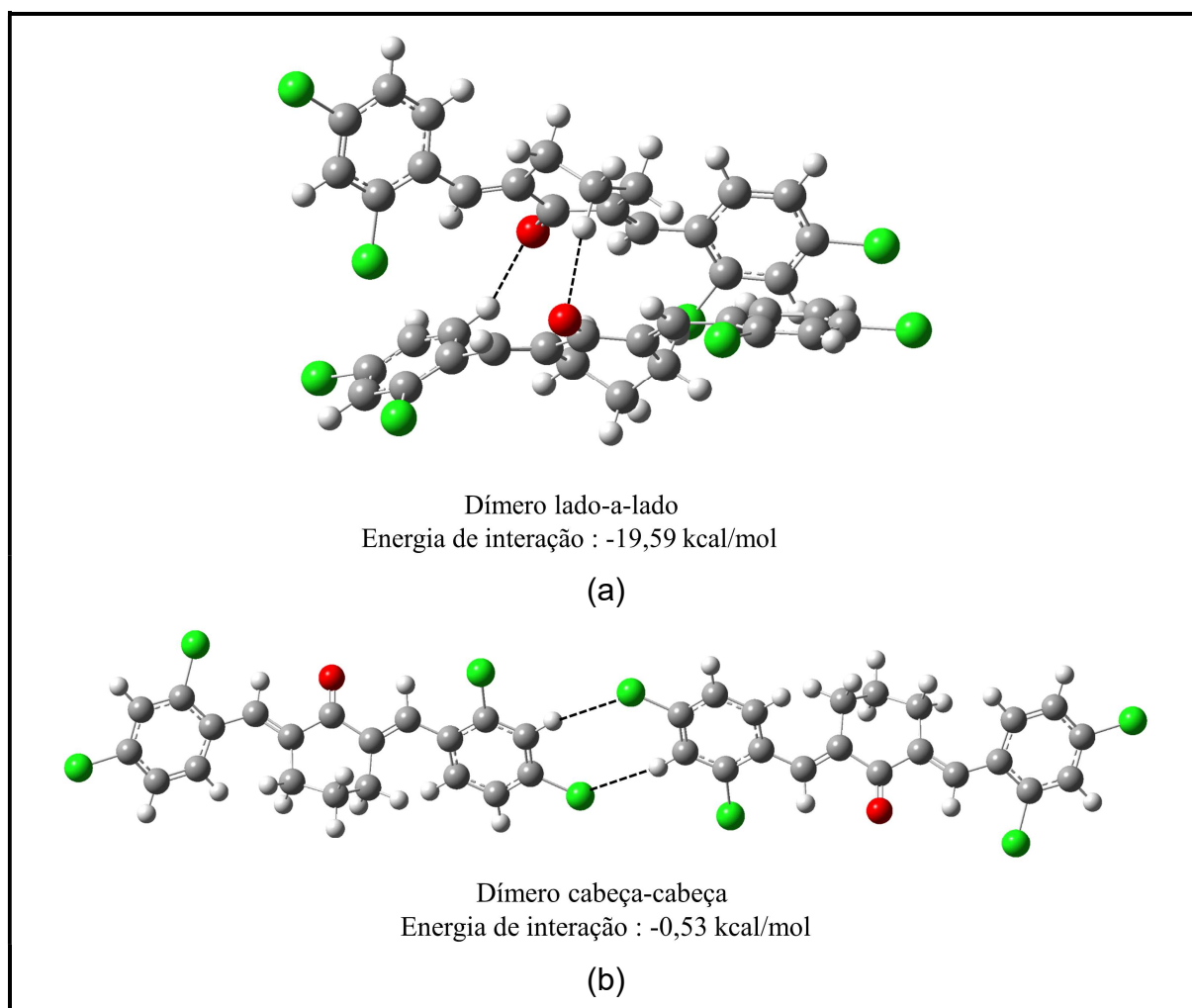
Para BH I, a Figura 33a mostra que a energia de interação do dímero lado-a-lado é de -10,60 kcal/mol, mostrando uma energia forte e atrativa para os dímeros. A energia de interação para o dímero cabeça-cabeça (Figura 33b) de BH I é de 1,19 kcal/mol. Essa energia de interação é desprezível e repulsiva nesse caso para os dímeros. Conseqüentemente, nós podemos assumir que as energias de interação lado-a-lado são as forças motrizes para o arranjo molecular no estado sólido da BH I.

Figura 33 – Energia de complexação obtidas com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) para BH I: (a) dímero lado-a-lado $C_3-H_{3B}\cdots O_1$ e (b) dímero cabeça-cabeça $C_{13}-H_{13B}\cdots H_{13B}-C_{13}$.



Para BH II, a Figura 34a mostra que a energia de interação do dímero lado-a-lado é de -19,59 kcal/mol, mostrando uma energia forte e atrativa para os dímeros. A energia de interação cabeça-cabeça (Figura 34b) para o dímero da BH II é de -0,53 kcal/mol. Conseqüentemente, nós podemos assumir que ambas as energias de interação lado-a-lado e cabeça-cabeça são as forças motrizes para o arranjo molecular no estado sólido da BH II.

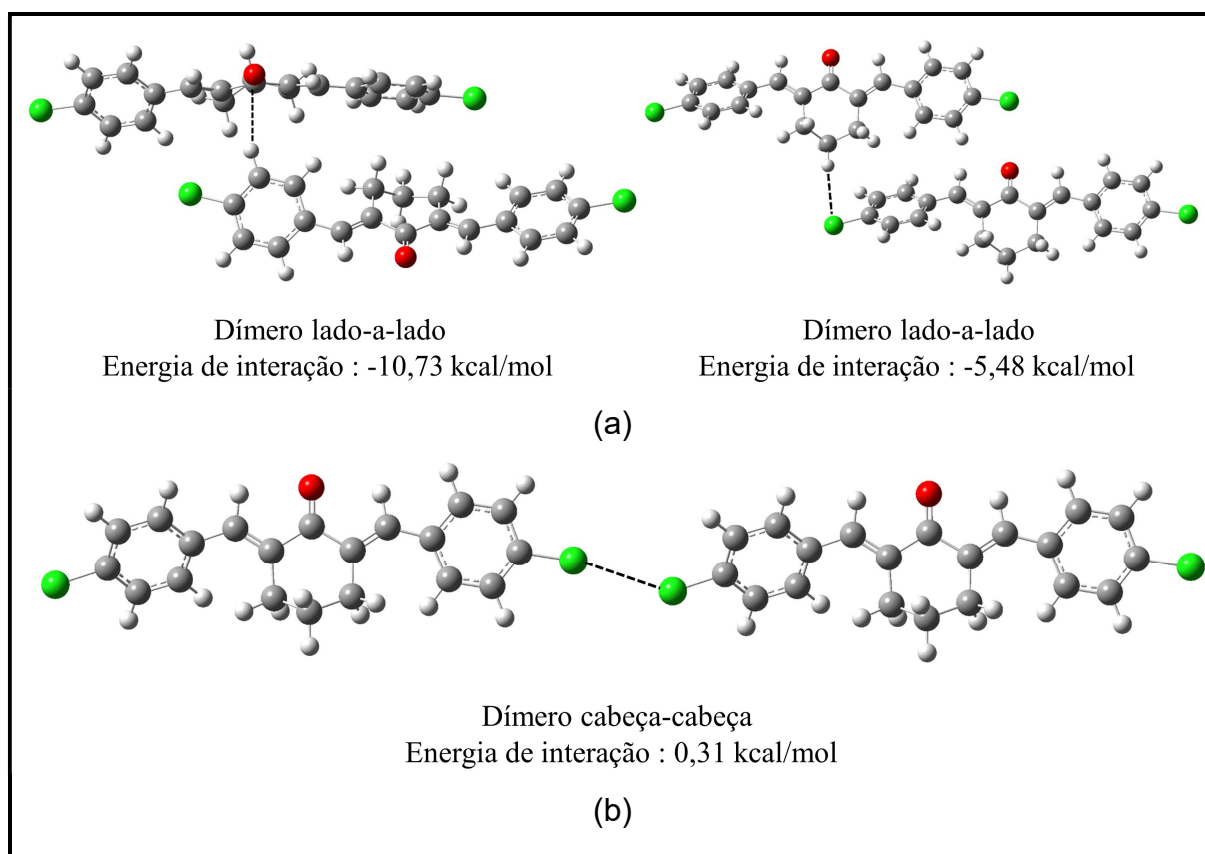
Figura 34 – Energia de complexação obtidas com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) para BH II: (a) dímero lado-a-lado $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$ e (b) dímero cabeça-cabeça $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$.



Para BH III, a Figura 35a mostra que a energia de interação do dímero lado-a-lado $C_6-H_6\cdots\pi$ é de -10,73 kcal/mol. Adicionando, outra energia de interação do dímero lado-a-lado (i.e. $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$) é de -5,48 kcal/mol, mostrando energia forte e atrativa para a molécula. Assim como na BH I, a energia de interação do dímero cabeça-cabeça $C_{18}-Cl_2\cdots Cl_1$ (Figura 35b) para BH III é de 0,31 kcal/mol. Essa energia

de interação é também desprezível e repulsiva no caso para os dímeros. Conseqüentemente, nós podemos assumir que as energias de interação lado-a-lado são as forças motrizes para o arranjo molecular do estado sólido da BH III.

Figura 35 – Energia de complexação obtidas com nível de teoria ω B97X-D/6-311++G(d,p) para BH III: (a) dímeros lado-a-lado $C_6-H_6 \cdots \pi$ e $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$ e (b) dímero cabeça-cabeça $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$.



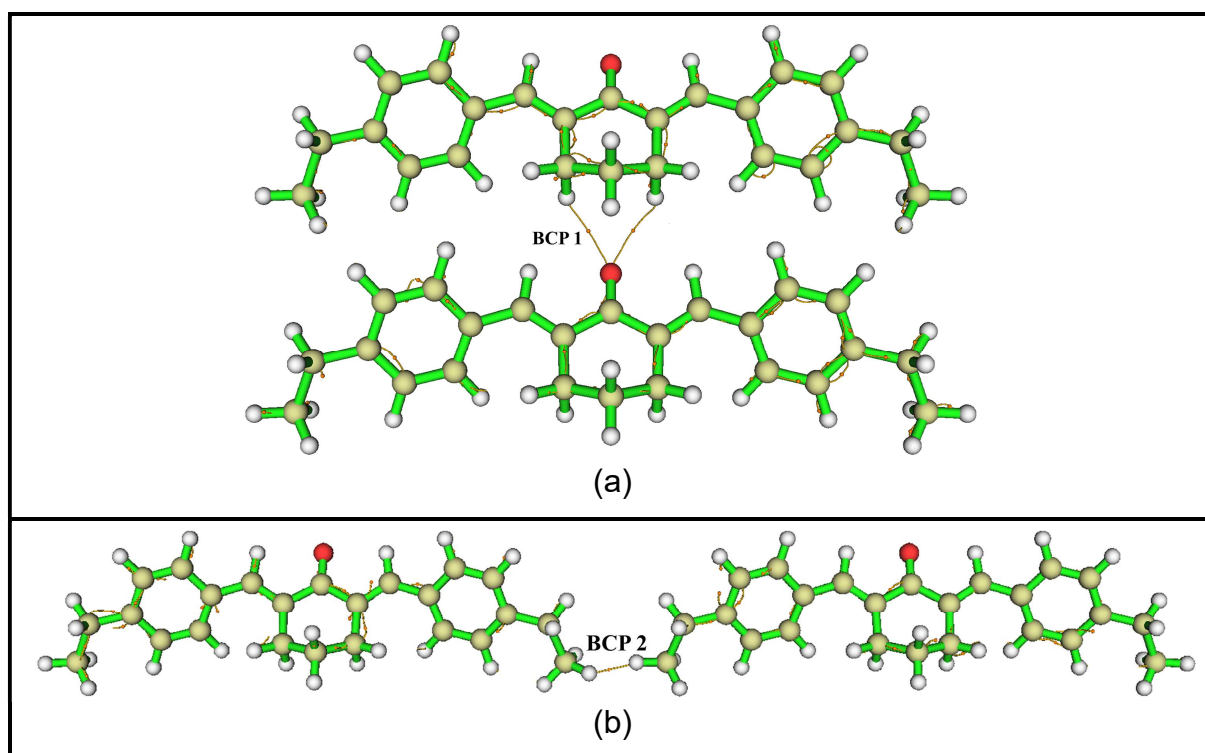
A análise de QTAIM foi usada aqui para entender a natureza química das interações dos dímeros. As interações que ocorrem em BH I são do tipo $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e contato dihidrogênio $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$, como mostrado pela análise do BCP (Figura 36). O BCP descreve o ponto estacionário entre os átomos doadores e os átomos aceptores como uma confirmação da existência da interação de hidrogênio. A densidade eletrônica do QTAIM $\rho(r)$ no BCP próton-aceptor é de 0,032 e 0,050 u.a para $C_3-H_{3B} \cdots O_1$ e $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$, respectivamente. Os Laplacianos positivos, 0,040 e 0,28 u.a para $C_3-H_3 \cdots O_1$ e $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$, respectivamente, são observados para interações de hidrogênio não covalentes. O valor da densidade de energia total $E(r)$ é pequeno e negativo para $C_3-H_3 \cdots O_1$ e $C_{13}-H_{13B} \cdots H_{13B}-C_{13}$, como mostrado na Tabela 13.

Tabela 13 – Parâmetros de QTAIM descrevendo os contatos e as interações intermoleculares para BH I, II e III (densidade eletrônica no BCP $\rho(r)$), Laplaciano ($\nabla^2\rho(r)$), da densidade eletrônica da energia potencial ($V(r)$), da densidade da energia eletrônica cinética ($G(r)$), da densidade de energia eletrônica total ($E(r)$). Todos os valores são dados em unidades atômicas (u.a.).

BCP	Interações	$\rho(r)^a$	$\nabla^2\rho(r)^a$	$V(r)^a$	$G(r)^a$	$E(r)^a$	Tipo de interação
BH I							
1	$C_3-H_{3B}\cdots O_1$	0,03258	0,04070	-0,01958	0,01488	-0,00470	Fraca
2	$C_{13}-H_{13B}\cdots H_{13B}-C_{13}$	0,05043	0,28115	-0,10856	0,08942	-0,01913	Fraca
BH II							
3	$C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$	0,05882	0,07459	-0,03009	0,02437	-0,00572	Fraca
4	$C_{20}-H_{20}\cdots O_1$	0,08763	0,30248	-0,08025	0,07793	-0,00231	Fraca
5	$C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$	0,01996	0,09355	-0,02006	0,02172	0,00166	Fraca
BH III							
6	$C_6-H_6\cdots \pi$	0,06380	0,12316	-0,03976	0,03527	-0,0044	Fraca
7	$C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$	0,05321	0,19465	0,01753	0,01556	0,03309	Fraca
8	$C_{18}-Cl_2\cdots Cl_1$	0,02586	0,01479	-0,00782	0,00576	-0,00206	Fraca

(a) = unidades atômicas (u.a.); (b) = kcal/mol.

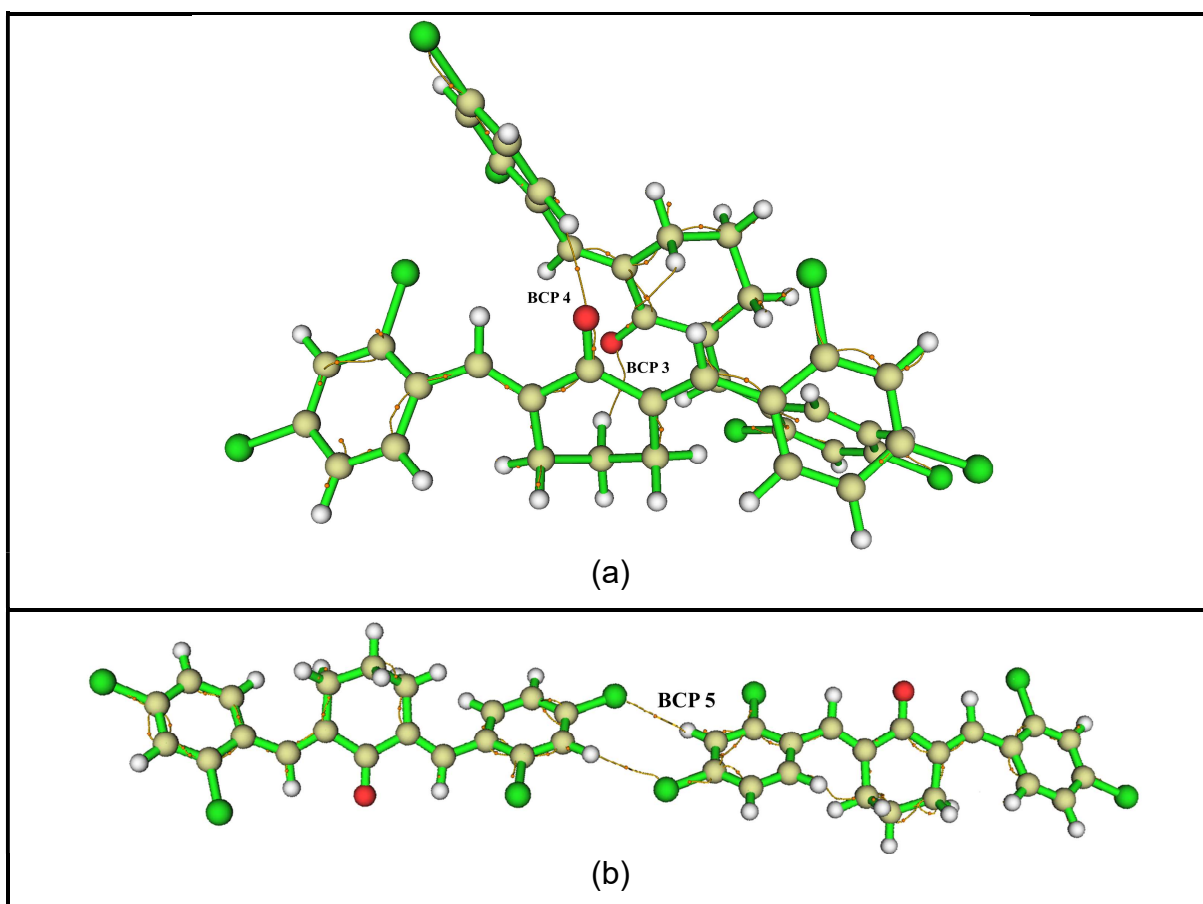
Figura 36 – Gráfico molecular para BH I (a) interação lado-a-lado $C_3-H_{3B}\cdots O_1$ e (b) contato cabeça-cabeça $C_{13}-H_{13B}\cdots H_{13B}-C_{13}$, mostrando os BCPs em amarelo.



As interações que ocorrem em BH II são do tipo *short contacts* $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$ e uma interação de dímero $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$, como mostrado pela análise do BCP (Figura 37). A densidade eletrônica do QTAIM $\rho(r)$ no BCP próton-aceptor é de 0,058, 0,087 e 0,019 u.a para $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$, $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$ e $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$, respectivamente. Os Laplacianos positivos, 0,074, 0,30 e 0,093 u.a para $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$, $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$ e $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$, respectivamente, são observados para interações de

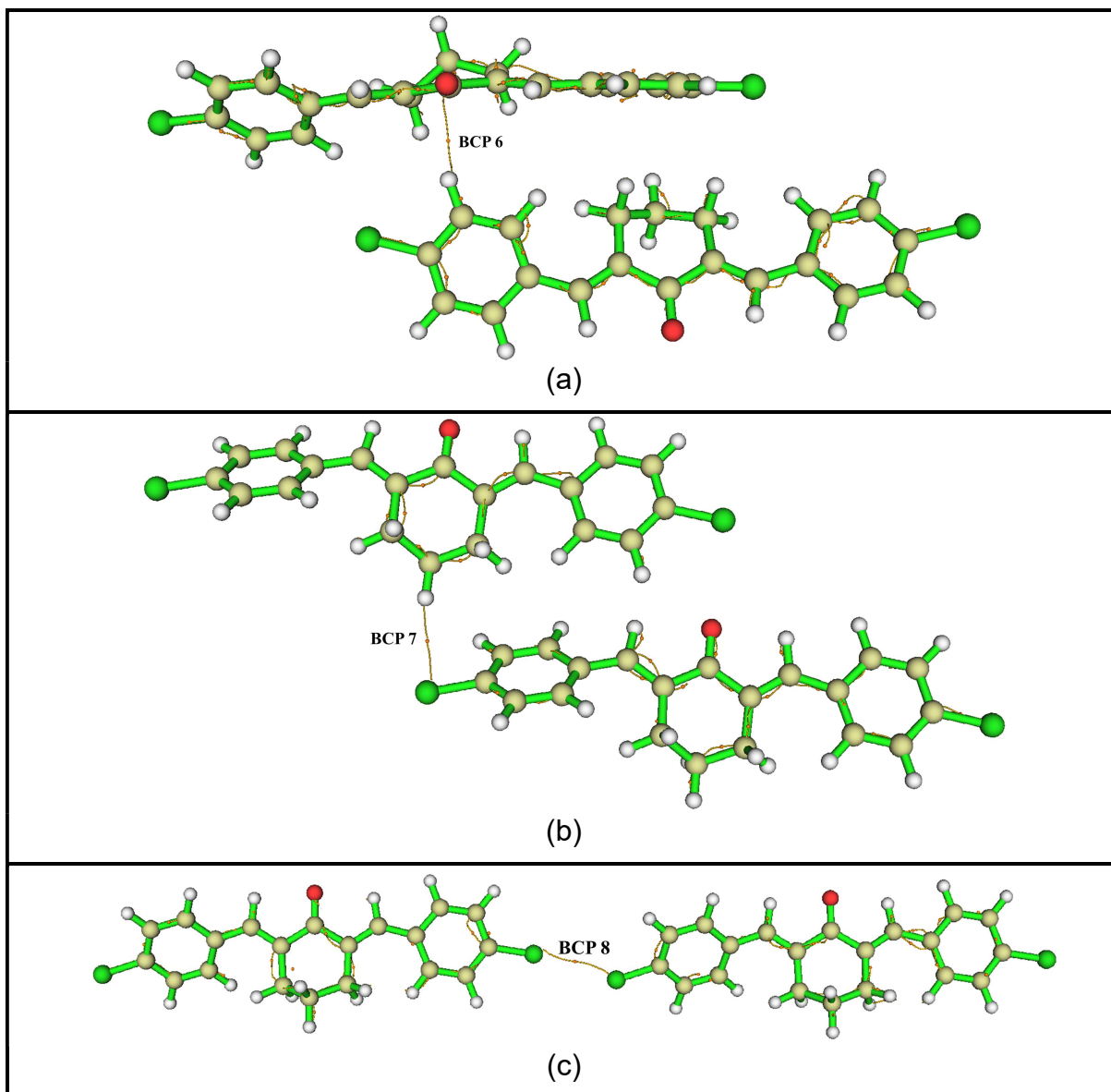
hidrogênio não covalentes. O valor da $E(r)$ é pequeno e negativo para $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$, como mostrado na Tabela 13. Por outro lado, para o dímero $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$ o valor $E(r)$ é pequeno e positivo.

Figura 37 – Gráfico molecular para BH II (a) contatos lado-a-lado $C_{10}-H_{10A}\cdots O_1$ e $C_{20}-H_{20}\cdots O_1$ e (b) interação do dímero cabeça-cabeça $C_{17}-H_{17}\cdots Cl_3$, mostrando os BCPs em amarelo.



As interações que ocorrem em BH III são do tipo $C_6-H_6\cdots\pi$, $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$ e o contato halogênio $C_{18}-Cl_2\cdots Cl_1$, como mostrado pela análise do BCP (Figura 38). A densidade eletrônica do QTAIM $\rho(r)$ no BCP próton-aceptor é de 0,063, 0,053 e 0,025 u.a para $C_6-H_6\cdots\pi$, $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$ e $C_{18}-Cl_2\cdots Cl_1$, respectivamente. Os Laplacianos positivos, 0,12, 0,19 e 0,014 u.a para $C_6-H_6\cdots\pi$, $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$ e $C_{18}-Cl_2\cdots Cl_1$, respectivamente, são observados para as interações de hidrogênio não covalentes. O valor da $E(r)$ é pequeno e negativo para $C_6-H_6\cdots\pi$ e $C_{18}-Cl_2\cdots Cl_1$. Por outro lado, o valor da $E(r)$ é pequeno e positivo para $C_{10}-H_{10B}\cdots Cl_1$. Podemos concluir a partir da análise de QTAIM que essas interações para todos os dímeros BH I, II e III podem ser classificadas como do tipo van der Waals ou interações de camada fechada.

Figura 38 – Gráfico molecular para BH III (a) e (b) contatos lado-a-lado $C_6-H_6 \cdots \pi$ e $C_{10}-H_{10B} \cdots Cl_1$, respectivamente e (c) contatos cabeça-cabeça $C_{18}-Cl_2 \cdots Cl_1$, mostrando os BCPs em amarelo.



A disponibilidade energética está diretamente dependente das características da estrutura molecular dos compostos, tais como a quantidade de carbonos e oxigênios, energia das interações de ligações químicas, estabilidade química e sítios nas moléculas susceptíveis a ocorrer reações. Logo, suas propriedades termodinâmicas influenciam a eficiência energética dos combustíveis. A diferença nos valores caloríficos entre BH I, II e III está relacionado a seus arranjos supramoleculares formados pelas interações de energia química apresentado nesses compostos. Também, o HOMO e LUMO mostram a espécie eletrofílica para esses compostos, assim como o cálculo de MPE indica a região do grupo carbonila onde podem ocorrer as reações de combustão.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVA

Nesta tese, o composto BC I foi sintetizado por meio da reação de Claisen-Schmidt usando β -ionona e benzaldeído substituído. O arranjo supramolecular foi descrito pela interação de hidrogênio não clássicas C–H \cdots O, as quais foram observadas no QTAIM e em análise topológica (8,9% da interação O \cdots H). Os cálculos teóricos confirmaram a conformação molecular observada e a espécie eletrofílica da BC I. Além disso, os cálculos do MPE indicam a susceptibilidade do ataque eletrofílico em torno do átomo de oxigênio do grupo carbonila, o que justifica o docking molecular como um potente ligante nos sulcos menores do DNA (PDB ID: 1BNA). Por fim, a atividade biológica de BC I indica citotoxicidade às células tumorais S180. Esta resposta citotóxica é associada à inibição do crescimento celular através da parada na fase G0/G1 e da indução de morte celular por apoptose e necrose.

Adicionalmente, três estruturas cristalinas de chalconas baseadas no núcleo ciclohexanona têm sido caracterizadas. Todas essas moléculas aparecem como dienonas na configuração (E,E). Para BH I a ciclohexanona aparece em conformação do tipo envelope. Ao contrário, para BH II e III a ciclohexanona aparece em conformação do tipo meio barco. O empacotamento cristalino para BH I foi investigado pelo contato de dihidrogênio C–H \cdots H–C e ligação de hidrogênio não clássica C–H \cdots O, os quais foram observados na análise topológica de SH (68,1% da interação H \cdots H e 5,6% da interação O \cdots H). O empacotamento cristalino para BH II foi investigado pela ligação de hidrogênio não clássica C–H \cdots O, C–H \cdots Cl e empilhamento $\pi\cdots\pi$, os quais foram observados na análise topológica de SH (6,0% da interação O \cdots H, 32,7% da interação Cl \cdots H e 5,1% do empilhamento $\pi\cdots\pi$). O empacotamento cristalino para BH III foi investigado pela interação C–H \cdots π , pela ligação de hidrogênio não clássica C–H \cdots Cl e o contato halogênio Cl \cdots Cl, os quais foram observados na análise topológica de SH (27,4% da interação C \cdots H, 22,5% da interação Cl \cdots H e 2,9% do contato Cl \cdots Cl). A comparação dos parâmetros geométricos calculados e experimentais representaram boa correlação para todas as estruturas. Cálculos teóricos usando o procedimento *counterpoise* concluem que as energias de interação lado-a-lado são as forças motrizes para o arranjo molecular no estado sólido das BH I, II e III. Nós podemos concluir a partir da análise de QTAIM que essas interações para todos os dímeros da BH I, II e III podem ser classificados como interações de van der Waals

ou de camada fechada. Adicionalmente, o cálculo de OMFs indica que os compostos BH I, II e III são espécies eletrofílicas. Também, o cálculo de MPE indica a susceptibilidade de um ataque eletrofílico nessa região do grupo carbonila. A análise dos resultados dos valores caloríficos indicou boa disponibilidade energética desses compostos, logo sendo capazes de subsidiar outros estudos dessa aplicação. Para os compostos BH I, II e III, será publicado um artigo em cooperação com o grupo do QTEA e o CPEE da CAO A montadora de veículos LTDA, Anápolis, GO, Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, F. H. The Cambridge Structural Database: A quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 58, n. 3, p. 380–388, 2002.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM D4809 - 18: Standard Test Method for Heat of Combustion of Liquid Hydrocarbon Fuels by Bomb Calorimeter (Precision Method)**, 2018.

BELSITO, D. *et al.* A toxicologic and dermatologic assessment of ionones when used as fragrance ingredients. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, p. S130-S167, 2007.

BERMAN, H. M. *et al.* The Protein Data Bank. **Nucleic acids research**, v. 28, n. 1, p. 235–42, 2000.

BERNSTEIN, J. *et al.* Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 34, n. 15, p. 1555–1573, 1995.

BHALE, P. S. *et al.* Synthesis of extended conjugated indolyl chalcones as potent anti-breast cancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 7, p. 1502–1507, 2017.

BORGES, I. D. *et al.* Synthesis and structural studies on (: E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one: a promising nonlinear optical material. **RSC Advances**, v. 10, n. 38, p. 22542–22555, 2020.

BOYS, S. F.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. **Molecular Physics**, v. 19, n. 4, p. 553–566, 1970.

BUKHARI, S. N. A. *et al.* Review of Methods and Various Catalyst Used for Chalcones Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 73–83, 2013.

CHAI, J. DA; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615–6620, 2008.

CHANDRASEKARAN, V. *et al.* The role of nano additives for biodiesel and diesel blended transportation fuels. **Transportation Research Part D**, v. 46, p. 145–156, 2016.

CIOFFI, G. *et al.* Antioxidant chalcone glycosides and flavanones from *Maclura (Chlorophora) tinctoria*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 8, p. 1061–1064, 2003.

CLEGG, W. **X-ray crystallography**. Oxford University Press, 2^a ed., 2015.

COOPER, C. M.; DAVIES, N. W.; MENARY, R. C. C-27 Apocarotenoids in the Flowers of *Boronia megastigma* (Nees). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 8, p. 2384–2389, 2003.

CREMER, D.; POPLE, J. A. A General Definition of Ring Puckering Coordinates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 6, p. 1354–1358, 1975.

CUSTODIO, J. M. F. *et al.* The influence of methoxy and ethoxy groups on supramolecular arrangement of two methoxy-chalcones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 11, p. 2180–2191, 2017.

CUSTODIO, J. M. F. *et al.* Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 5, p. 3426–3434, 2018.

DA SILVA, C. C. *et al.* Hydroxychalcones: Synthetic alternatives to enhance oxidative stability of biodiesel. In: **Green Energy and Technology**, p. 81–110, 2018.

DE OLIVEIRA, F. C.; COELHO, S. T. History, evolution, and environmental impact of biodiesel in Brazil: A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 75, p. 168–179, 2017.

DEB MAJUMDAR, I. *et al.* Synthetic cyclohexenyl chalcone natural products possess cytotoxic activities against prostate cancer cells and inhibit cysteine cathepsins in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 416, n. 3–4, p. 397–402, 2011.

DENNINGTON, ROY; KEITH, TODD; MILLAM, J. **GaussView, Version 5**. Shawnee Mission, KS:Semichem Inc., 2009.

DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: Structure, property and beyond. **IUCrJ**, v. 4, p. 710–711, 2017.

DIMMOCK, J. R. *et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of some 6-arylidene-2-(α -hydroxyamino- α -arylmethyl)cyclohexanone oximes and related compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, n. 11, p. 1059–1064, 1992.

DOAN, T. N.; TRAN, D. T. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 02, n. 04, p. 282–288, 2011.

DOLOMANOV, O. V. *et al.* OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program. **Journal of Applied Crystallography**, v. 42, n. 2, p. 339–341, 2009.

DUARTE, HÉLIO ANDERSON; ROCHA, W. R. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. **Livraria da Física**. São Paulo, p. 73-110, 2007.

ELSOHLY, H. N. *et al.* Antifungal Chalcones from *Maclura tinctoria*. **Planta Medica**, v. 67, n. 1, p. 87–89, 2001.

ESPINOSA, E.; MOLINS, E.; LECOMTE, C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. **Chemical Physics Letters**, v. 285, n. 3–4, p. 170–173, 1998.

FARIA, E. C. M. *et al.* New Halogen Chalcone with Potential for Application in Biofuels. **Energy and Fuels**, v. 34, n. 5, p. 5958–5968, 2020.

FARIA, E. C. M. *et al.* Comparative Study of Chalcones and Their Potential as Additives for Biofuels. **Energy and Fuels**, v. 35, n. 1, p. 552–560, 2021.

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

FERNANDES, W. B. *et al.* Conformational variability in a new terpenoid-like bischalcone: Structure and theoretical studies. **Journal of Structural Chemistry**, v. 54, n. 6, p. 1112–1121, 2013.

GIACOVAZZO, C. *et al.* **Fundamentals of Crystallography**. Oxford University Press, 3^a ed., 2013.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. **Crystal Structure Analysis: A Primer**. Oxford University Press, 3^a ed., 2010.

GO, M.; WU, X.; LIU, X. Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 483–499, 2005.

GOETZBERGER, A.; HOFFMANN, V. U. Photovoltaic solar energy generation - BackMatter. **Cytogenetic and genome research**, v. 138, n. 2–4, p. 232, 2005.

GUO, Y. *et al.* Study on volatility and flash point of the pseudo-binary mixtures of sunflowerseed-based biodiesel+ethanol. **Journal of Hazardous Materials**, v. 167, n. 1–3, p. 625–629, 2009.

GUPTA, D.; JAIN, D. K. Chalcone derivatives as potential antifungal agents: Synthesis, and antifungal activity. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research | Published by Wolters Kluwer-Medknow**, v.6, p. 114-117 2015.

HU, W. *et al.* β -Ionone-Derived Curcumin Analogs as Potent Anti-Inflammatory Agents. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 51, n. 10, p. 902–906, 2018.

JIN, Y. L. *et al.* Structure activity relationship studies of anti-inflammatory TMMC derivatives: 4-Dimethylamino group on the B ring responsible for lowering the potency. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 9, p. 1145–1152, 2008.

JOSE, T.; ANAND, K. Effects of biodiesel composition on its long term storage stability. **Fuel**, v. 177, p. 190–196, 2016.

KANG, C.-H. *et al.* β -Ionone attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators such as NO, PGE2 and TNF- α in BV2 microglial cells via suppression of the NF- κ B and MAPK pathway. **Toxicology in Vitro**, v. 27, n. 2, p. 782–787, 2013.

KARTHIKEYAN, C. *et al.* Advances in Chalcones with Anticancer Activities. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 10, n. 1, p. 97–115, 2014.

KHAMEES, H. A. *et al.* Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, docking simulation and density functional studies of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-propan-1-one. **Journal of Molecular Structure**, v. 1161, p. 199–217, 2018.

KRISHNAN, R. *et al.* Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 1, p. 650–654, 1980.

KUMAR, N. Oxidative stability of biodiesel: Causes, effects and prevention. **Fuel**, v. 190, p. 328–350, 2017.

KUTULYA, L. *et al.* Chiral organic compounds in liquid crystal systems with induced helical structure. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 361, p. 125–134, 2001.

LABIB, M. B.; SHARKAWI, S. M. Z.; EL-DALY, M. Design, synthesis of novel isoindoline hybrids as COX-2 inhibitors: Anti-inflammatory, analgesic activities and

docking study. **Bioorganic Chemistry**, v. 80, p. 70–80, 2018.

LADD, M.; PALMER, R. Structure determination by X-ray crystallography: Analysis by X-rays and neutrons. **Structure Determination by X-ray Crystallography: Analysis by X-rays and Neutrons**, p. 1–756, 2013.

LENARDÃO, E. J. *et al.* Glycerol as a solvent in organic synthesis. **Revista Virtual de Química**, v. 9, p. 192-237, 2017.

LI, Y. *et al.* Experimental comparative study on combustion, performance and emissions characteristics of methanol, ethanol and butanol in a spark ignition engine. **Applied Thermal Engineering**, v. 115, p. 53–63, 2017.

LIMA, R. S. *et al.* Structure and cytotoxic activity of terpenoid-like chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, p. 3890-3901, 2016.

LIU, X.-W. *et al.* Molecular Hybridization-Guided Construction of Convolutamydine A-fused β -Ionone Scaffolds and their Biological Evaluation for Anticancer Activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 1, p. 351–359, 2018.

LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580–592, 2012.

LUDOVICO, G. S. *et al.* A new isostructural halogenated chalcone with optical properties. **Journal of Molecular Modeling**, v. 27, n. 2, 2021.

MACRAE, C. F. *et al.* Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, 2006.

MAIER, J. A. *et al.* ff14SB: Improving the Accuracy of Protein Side Chain and Backbone Parameters from ff99SB. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 11, n. 8, p. 3696–3713, 2015.

MATTA, C. F.; BOYD, R. J. **Foreword**. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 60, n. 6, p. 627-668, 2004.

MITTELBACH, M.; SCHOBER, S. The influence of antioxidants on the oxidation stability of biodiesel. **JAOCs, Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 80, n. 8, p. 817–823, 2003.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods**, v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 1983.

MÜLLER, P. *et al.* **Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL**. New York: IUCr – Oxford University Press, 2010.

OHKATSU, Y.; SATOH, T. Antioxidant and Photo-antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. **Journal of the Japan Petroleum Institute**, v. 51, n. 5, p. 298–308, 2008.

PALCHAUDHURI, R.; HERGENROTHER, P. J. **DNA as a target for anticancer compounds: methods to determine the mode of binding and the mechanism of action** *Current Opinion in Biotechnology*, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17988854>>. Acesso em: 19 jun. 2019

PANĂ, A. M. *et al.* pH dependent structural interconversion of 2-(2-hydroxybenzylidene)-cyclohexan-1-one: Crystal structures and spectroscopic investigation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1137, p. 9–16, 2017.

PETTERSEN, E. F. *et al.* UCSF Chimera?A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004.

PIDOL, L.; LECOINTE, B.; JEULAND, N. **Ethanol as a Diesel Base Fuel: Managing the Flash Point Issue - Consequences on Engine Behavior**, Conference, 2009.

PIVA, E. *et al.* **Aplicação de Chalconas como Reagente Antioxidante em Biodiesel**, Patente, 2013.

PULLEN, J.; SAEED, K. An overview of biodiesel oxidation stability. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 16, n. 8, p. 5924–5950, 2012.

PUSCHMANN, H. *et al.* Olex2 – A Complete Package for Molecular Crystallography. p. 1–2, 2011.

QI, Z. *et al.* Tetramethoxychalcone, a chalcone derivative, suppresses proliferation, blocks cell cycle progression, and induces apoptosis of human ovarian cancer cells. **Plos one**, v. 9, n. 9, p. e106206, 2014.

REED, A. E.; WEINHOLD, F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 6, p. 899–926, 1988.

RICO, J.; SAUER, I. A review of Brazilian biodiesel experiences. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 45, p. 513–529, 2015.

ROZAS, I.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 45, p. 11154–11161, 2000.

SELVAGANAPATHY, T. *et al.* Rheological property analysis of pyrolytic liquid fuel (PLF) using ASTM and APHA standards. **Materials Today: Proceedings**, v. 26, p. 3030–3036, 2020.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 71, p. 3–8, 2015.

SHERMAN, S. E.; LIPPARD, S. J. Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA. **Chemical Reviews**, v. 87, n. 5, p. 1153–1181, out. 1987.

SIVAKUMAR, P. M.; PRABHAWATHI, V.; DOBLE, M. Antibacterial activity and QSAR of chalcones against biofilm-producing bacteria isolated from marine waters. **SAR and QSAR in Environmental Research**, v. 21, n. 3, p. 247–263, 2010.

SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 65, n. 2, p. 148–155, 2009.

TORRES-JIMENEZ, E. *et al.* Physical and chemical properties of ethanol–diesel fuel blends. **Fuel**, v. 90, n. 2, p. 795–802, fev. 2011.

TRINDADE, M. Increased Biodiesel Efficiency in: **Green Energy Technol.**, p. 186, 2018.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of computational chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455–61, 30 jan. 2010.

VENKATESWARARAO, E. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Anti-proliferative effect of chalcone derivatives through inactivation of NF- κ B in human cancer cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 13, p. 3386–3392, 2014.

WANG, H.-K.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LEE, K.-H. Recent advances in the discovery and development of topoisomerase inhibitors as antitumor agents. **Medicinal Research Reviews**, v. 17, n. 4, p. 367–425, 1997.

WANG, Y. *et al.* Experimental and DFT studies on the vibrational and electronic spectra of 9-p-tolyl-9H-carbazole-3-carbaldehyde. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 296–306, 2015.

WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R. **Valency and bonding A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective**. Cambridge University Press, 2005.

WYSS, S. *et al.* Preparation and structural analysis of (\pm)-threo-ritalinic acid. **Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications**, v. 69, n. 11, p. 1225–1228, 2013.

YAAKOB, Z. *et al.* A review on the oxidation stability of biodiesel. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 35, p. 136–153, 2014.

YAMAMOTO, T. *et al.* Anti-allergic activity of naringenin chalcone from a tomato skin extract. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 68, n. 8, p. 1706–11, 2004.

YANG, J. *et al.* Synthesis, optical properties, and acid-base indicating performance of novel ketene hydroxybenzylidene nopinone derivatives. **RSC Advances**, p. 1–7, 2016.

YIN, H.; KONG, X. Structure of Protonated Threonine Dimers in the Gas Phase: Salt-Bridged or Charge-Solvated? **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 26, n. 9, p. 1455–1461, 2015.

ZHAI, L. *et al.* The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 43, p. 793–803, 1999.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.

ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO NO JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE

Manuscript

[Click here to view linked References](#)

1

**Synthesis and structural analysis of three cyclohexanone-based
chalcones with calorific properties**

Lóide O. Sallum^{a,}, Vitor S. Duarte^{a,b}, Jean M. F. Custodio^a, Eduardo C. M. Faria^{a,b},
Aline M. da Silva^b, Rosa S. Lima^a, Ademir J. Camargo^a and Hamilton B.
Napolitano^{a,**}*

^a*Grupo de Química Teórica e Estrutural, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil.*

^b*Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAO Montadora de Veículos LTDA, Anápolis, GO, Brazil.*

^c*Faculdade do Instituto Brasil, Anápolis, GO, Brazil.*

*loide.sallum@gmail.com

**hbnapolitano@gmail.com

Phone: +55 (62) 3328-1192

Abstract

Three crystal structures (2E,6E)-2,6-bis(4-ethylbenzylidene)cyclohexanone (BH I), (2E,6E)-2,6-bis(2,4-dichlorobenzylidene)cyclohexanone (BH II) and (2E,6E)-2,6-bis(4-chlorobenzylidene)cyclohexanone (BH III) of chalcone based on the cyclohexanone core were synthesized and described by single crystal X-ray diffraction and Hirshfeld surface analysis. Theoretical calculations using frontier molecular orbital, MEP, hyperconjugative interaction energies, counterpoise procedure, QTAIM and infrared spectra assignments were calculated at ω B97X-D/6-311++G(d,p) level of theory. Besides, the calorific value was determined by a calorimetric pump. The crystal packing for BH I is determined by C₃-H_{3B}⋯O₁ interaction and C₁₃-H_{13B}⋯H_{13B}-C₁₃ dihydrogen contact. Likewise, the crystal packing for BH II is determined by C₁₀-H_{10A}⋯O₁, C₂₀-H₂₀⋯O₁, C₁₇-H₁₇⋯Cl₃ interactions and π ⋯ π stacking. Also, for BH III, the crystal packing is determined by C₆-H₆⋯ π , C₁₀-H_{10B}⋯Cl₁ interactions and halogen C₁-Cl₁⋯Cl₂ contact. The counterpoise procedure was carried out to elucidate the interaction forces that drive the molecular arrangements in the solid-state. Also, hyperconjugative interaction energies and QTAIM analysis were calculated to prove the existence of intermolecular interactions and to classify their nature. Additionally, frontier molecular orbital and MEP were calculated to study their electronic properties and the calorific value analysis revealed that the three compounds have similar calorific capabilities to some fuels.

Keywords: *Chalcone; X-ray crystallography; ω B97X-D/6-311++G(d,p).*

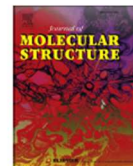
ANEXO B – OUTRAS PRODUÇÕES DO DOUTORADO

Journal of Molecular Structure 1192 (2019) 274–287



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/molstruc>

Synthesis, conformational analysis and molecular docking studies on three novel dihydropyrimidine derivatives



Lóide O. Sallum ^a, Wesley F. Vaz ^a, Nádia M. Borges ^a, Carlos E.M. de Campos ^b,
 Adailton J. Bortoluzzi ^b, Chris H.J. Franco ^c, Luciana M. Ramos ^a,
 Hamilton B. Napolitano ^{a, d, *}

^a Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil^b Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil^c Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brazil^d Centro Universitário de Anápolis, GO, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 December 2018

Accepted 24 April 2019

Available online 1 May 2019

Keywords:

Dihydropyrimidine

X-ray diffraction

Molecular docking

ABSTRACT

The dihydropyrimidine (DHPM) derivatives **I**, **II** and **III** were synthesized through Biginelli reaction and characterized by X-ray diffraction and vibrational spectroscopic analyses (Raman and FTIR), whereas a conformational study was conducted. The results show that the DHPM **I**, **II** and **III** belong to the triclinic and monoclinic systems. In a general way, the crystal structure of these compounds are stabilized with N–H⋯O, O–H⋯O and N–H⋯S interactions. The C–H⋯π and π⋯π contacts were evaluated using the Hirshfeld surfaces. To evaluate electronic properties of the DHPM set, theoretical calculations, using B3LYP/6-31G(d,p) method were undertaken. Also, the calculated infrared spectra with some global reactivity descriptors, the molecular electrostatic potential maps and frontier molecular orbital energies were obtained for these compounds. Finally, molecular docking was used to investigate the applicability of DHPM set as a tumor suppressor (L3MBTL1).

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Lóide O. Sallum, Jean M.F. Custodio, Allane C.C. Rodrigues, Jean F.R. Ribeiro, Beatriz P. Bezerra, Alejandro P. Ayala, Luciana M. Ramos, Ademir J. Camargo and Hamilton B. Napolitano*

Structural studies on dihydropyrimidine derivatives as *Mycobacterium tuberculosis* coenzyme-A carboxylase inhibitors

<https://doi.org/10.1515/zkri-2019-0032>

Received May 17, 2019; accepted August 25, 2019

Abstract: A dihydropyrimidine (DHPM) derivative was synthesized, characterized by X-ray diffraction and searched *in silico* for its inhibitory activities against AccD5 enzyme, the CT domain of a *Mycobacterium tuberculosis* ACCase. Its molecular structure was compared to another DHPM derivative (DHPM II). The results have shown that the (\pm)-2,6-methano-4-thioxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3,5] benzoxadiazocines (DHPM I) and (\pm)-2,6-methano-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3,5] benzoxadiazocines (DHPM II) belong to the monoclinic and triclinic systems, respectively, and their crystal structures are stabilized by N–H...O, O–H...O and N–H...S interactions. The DHPM derivatives established hydrogen bond interactions with the oxyanion-stabilizing residues (Gly-434/Ala-435) beyond the Thr-217, Phe-394 and Ile-216 in the biotin pocket. The predicted MoB of the DHPM derivatives (21R, 24S, 22R) configuration showed that its phenyl moiety was positioned on the interface between the biotin and

Although the overlap of DHPM I and DHPM II did not present significant differences, the exchange of a sulfur atom for an oxygen atom increased the predicted biological potential.

Keywords: dihydropyrimidine; molecular docking; X-ray diffraction.

Introduction

Mycolic acids and multimethyl-branched fatty acids found in the *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope play key roles in host-pathogen interactions. These lipids are related to virulence, cell envelope permeability and the ability of *M. tuberculosis* to form biofilms [1]. Cell wall synthesis inhibitors such as isoniazid [2] and ethambutol [3] have been clinically used in the treatment of tuberculosis, although an increasing number of therapeutic failures has been reported due to drug resistance [4, 5]. This worrying scenario encourages the search for

■ Energy Technology & Environmental Science

A Comprehensive Topological Analysis of a Novel Flavonoid Extracted from Brazilian Cerrado Plants

Marianna C. Silva,* Lóide O. Sallum, Antônio C. S. Menezes, Ademir J. Camargo, and Hamilton B. Napolitano*^[a]

Epicatechin is a bioactive compound that has several biological functions, and can be found in a number of Brazilian Cerrado plants. The compound (2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3,5,7-triol (EPC) was extracted from *Salacia crassifolia* and its molecular architecture and supramolecular arrangement were characterized by X-ray diffraction and Hirshfeld Surface. Theoretical calculations such as QTAIM, frontier molecular orbital, MEP and infrared spectra

assignments were calculated at M06-2X/6-311++G(d,p) basis set. MEP revealed most positive region around hydrogen atoms of the hydroxyl group. X-ray diffraction and QTAIM results showed that EPC forms a tetramer linked by classical hydrogen bonds O–H···O due to the number of hydroxyl groups available. The crystalline packing and supramolecular arrangement are stabilized by non-classical hydrogen C–H···O and C–H··· π interactions.

Introduction

Brazilian flora has great molecular biodiversity, which comes from secondary metabolites found in a number of species present in the six biomes,^[1,2] namely the Amazon rainforest, Cerrado, Caatinga, Atlantic forest, Pantanal and Pampas.^[3] The cerrado is notable for its extension, as the second largest biome of South America,^[4,5] with more than 13,000 species of plants,^[1] and because of this diversity various compounds extracted from natural products have strong potential for application.^[2]

antioxidant,^[9,13] and antibacterial activities^[14] have been reported. Biological activities can be influenced by structural conformation and the presence of functional groups; consequently, understanding these structural aspects is important for analyzing the structure–activity relationship in order to support the study of future applications.^[15,16]

Considering that the activities of epicatechin may be influenced by the number of hydroxyls and functional groups linked to this molecular structure, this work aims to study the supramolecular architectures and topological studies of (2R,3R)-

Cite this: *RSC Adv.*, 2020, 10, 22542

Synthesis and structural studies on (*E*)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one: a promising nonlinear optical material†

I. D. Borges,^a J. A. V. Danielli,^a V. E. G. Silva,^b L. O. Sallum,^b J. E. Queiroz,^{id}^b L. D. Dias,^c I. Iermak,^c G. L. B. Aquino,^{id}^b A. J. Camargo,^b C. Valverde,^{bd} F. A. P. Osório,^{ef} B. Baseia^{eg} and H. B. Napolitano^{id}^{*ab}

A new fluorinated chalcone (*E*)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one was synthesized in 90% yield and crystallized by a slow evaporation technique. Its full structural characterization and purity were determined by scanning electron microscopy, infrared spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry, ¹H, ¹³C and ¹⁹F nuclear magnetic resonance, thermal gravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), Raman microspectroscopy, UV-Vis absorption spectroscopy, single crystal X-ray diffraction (XRD) and Hirshfeld surface (HS) analysis. The fluorinated chalcone crystallized in centrosymmetric space group *P*2₁/*c* stabilized by the C–H⋯O and C–H⋯F interactions and the π⋯π contact. The crystalline environment was simulated through the supermolecule approach where a bulk with 378 000 atoms was built. The electric parameters were calculated at the DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level as function of the electric field frequency. The macroscopic parameters such as linear refractive index and third-order nonlinear susceptibility ($\chi^{(3)}$) were calculated, and the results were compared with experimental data obtained from the literature. The $\chi^{(3)}$ -value for the chalcone crystal is $369.294 \times 10^{-22} \text{ m}^2 \text{ V}^{-2}$, higher than those obtained from a few similar types of molecule, showing that the chalcone crystal can be considered as a nonlinear optical material. Also, molecular theoretical calculations such as infrared spectrum assignments, frontier molecular orbital analysis and MEP were implemented, revealing that the most positive region is around the hydrogen atoms of the aromatic rings, and electrophilic attack occurs on the carbonyl group.

Received 23rd April 2020
Accepted 28th May 2020


DOI: 10.1039/d0ra03634j

rsc.li/rsc-advances





A new isostructural halogenated chalcone with optical properties

Gabriela S. Ludovico¹ · Itallo H. S. Barros¹ · Loide O. Sallum¹ · Rosa S. Lima² · Clodoaldo Valverde^{1,3} · Ademir J. Camargo¹ · Basílio Baseia^{4,5} · Hamilton B. Napolitano¹ 

Received: 10 September 2020 / Accepted: 13 January 2021 / Published online: 27 January 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

Abstract

Chalcones are organic compounds that present a number of properties. This study presents a comprehensive structural description of a new derivative of a chlorine-substituted chalcone in comparison with a bromine chalcone. Also, supermolecule and sum-over-state approach were used to describe the optical properties of these structures regarding the substitution of the bromine by the chlorine atom. In addition, the electrical properties, dipole moment, linear polarizability, and second IDRI hyperpolarizability were calculated. The linear refractive index and the third-order nonlinear macroscopic susceptibility were evaluated as a function of the applied electric field frequency. Furthermore, the quantum mechanics calculations that were implemented at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of the theory for these isostructural chalcones indicate that the change in halogen atoms does not cause meaningful changes in their conformation. Finally, we can postulate that side-to-side and the antiparallel interactions are the interaction forces that drive the crystal growth for new isostructural chalcones. The NLO properties showed title compounds that are good candidates for use as NLO materials.

Keywords Isostructural chalcones · X-ray diffraction · NLO properties · Sum-over-state



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Liquids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molliq

Aqueous solvation study of melatonin using ab initio molecular dynamics



Allane C.C. Rodrigues^a, Lilian T.F. de M. Camargo^{a,b}, Yago Francisco Lopes^a, Lóide O. Sallum^a, Hamilton B. Napolitano^a, Ademir J. Camargo^{a,*}

^a Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO 75132-903, Brazil

^b Instituto Federal de Goiás, Anápolis, GO 75131-457, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 June 2021

Revised 27 August 2021

Accepted 31 August 2021

Available online 17 September 2021

Keywords:

Melatonin

Aqueous solvation

Molecular dynamics simulation

Hirshfeld surface

ABSTRACT

Melatonin is an essential human hormone produced mainly by the pineal gland from the amino acid tryptophan; it has several types of bioactivity, such as regulation of circadian rhythm, antioxidant, and DNA protection. Despite the importance of melatonin in the human body, studies on the interaction of melatonin with water molecules, considered explicitly, are quite limited in the literature. Thus, the present work reports a study on the effects of aqueous solvation on the geometric and electronic parameters of melatonin using Car-Parrinello Molecular Dynamics (CPMD). The CPMD results show that the aqueous solvation of melatonin affects mainly C14-O2 (2.176%), N17-C14 (2.169%), and N16-H21 (1.079%) bond lengths as well as O1-C3-C4 (4.37%) and O1-C3-C8 (4.241%) bond angles. These effects are attributed mainly to the H-bond formation between O1, O2, H21, and H30 melatonin sites and water molecules. The topological analysis of the H-bond electron density shows that the H-bond strength varies from weak to intermediate intensities, except for the O2 site – where it varies from weak to strong. The energetic aspect of the H-bonds was investigated using Helmholtz free energy, and the radial distribution function was employed to assess the mean residence time of the water atoms inside the first shell. The supramolecular arrangement of melatonin in the solid-state was investigated using the Hirshfeld surface technique. These findings deepen the knowledge of melatonin chemistry in the human body and help develop explanations for its biological activities.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO

NJC



PAPER

View Article Online
View Journal | View IssueCite this: *New J. Chem.*, 2019,
43, 18451Received 3rd July 2019,
Accepted 16th October 2019

DOI: 10.1039/c9nj03452h

rsc.li/njc

Molecular modeling of cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone†

Lóide O. Sallum,^a Vera L. Siqueira,^b Jean M. F. Custodio,^a Nádia M. Borges,^a Aliny P. Lima,^{b,c} Davi C. Abreu,^c Elisângela de P. S. Lacerda,^c Rosa S. Lima,^b Alisson M. de Oliveira,^b Ademir J. Camargo^a and Hamilton B. Napolitano^{a,d}

This study describes the synthesis and structure of (1*E*,4*E*)-1-(3-chlorophenyl)-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)penta-1,4-dien-3-one (BC I). X-ray single-crystal diffraction and Hirshfeld surface analysis describe supramolecular arrangement and topological analysis. Theoretical calculations, such as QTAIM, frontier molecular orbital, MEP and infrared spectra assignments, were performed at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory. Also, this work evaluates molecular docking against DNA (PDB ID: 1BNA) and cytotoxic activity against two tumor cell lines. The BC I molecule has a half chair conformation of the cyclohexene ring, and the supramolecular arrangements are stabilized by C₆-H₆···O₁ and C₇-H₇···O₁ interactions. MEP and docking analyses indicate an electrophilic attack that is likely to occur on the carbonyl group.

Order Number: 1161305

Order Date: 12 Nov 2021

Payment Information

Loide Sallum

loide.sallum@gmail.com

Payment method: Invoice

Billing Address:

Mrs. Loide Sallum

Avenue Senador Ramos C
aiado

Anápolis

Brazil

+55 (62)992549084

loide.sallum@gmail.com

Customer Location:

Mrs. Loide Sallum

Avenue Senador Ramos C
aiado

Anápolis

Brazil

Order Details

1. New journal of chemistry

Article: Molecular modeling on cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone

Billing Status:

Open

Order License ID	1161305-1	Type of use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
ISSN	1369-9261	Portion	Chapter/article
			0.00 USD
			Republication Permission

LICENSED CONTENT

Publication Title	New journal of chemistry	Publication Type	e-Journal
Article Title	Molecular modeling on cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone	Start Page	18451
Author/Editor	Centre national de la recherche scientifique (France), Royal Society of Chemistry (Great Britain)	End Page	18460
Date	01/01/1987	Issue	47
Language	English	Volume	43
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	URL	http://www.rsc.org/njc
Rightsholder	Royal Society of Chemistry		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Rights Requested	Main product
Page range(s)	18451-18460	Distribution	Worldwide

Total number of pages	09	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Author of requested content	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD

NEW WORK DETAILS

Title	Molecular modeling of cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone	Institution name	Universidade Estadual de Goiás
Instructor name	Lóide Oliveira Sallum	Expected presentation date	2021-12-16

ADDITIONAL DETAILS

The requesting person / organization to appear on the license Lóide Oliveira Sallum

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Molecular modeling of cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone	Title of the article/chapter the portion is from	Molecular modeling on cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone
Editor of portion(s)	Sallum, Lóide; Siqueira, Vera; Custodio, Jean; Borges, Nádia; Lima, Aliny Pereira de; Abreu, Davi; Silveira-Lacerda, Elisângela de Paula; Lima, Rosa; Martins-Oliveira, Alisson; Camargo, Ademir Joao; Napolitano, Hamilton	Author of portion(s)	Sallum, Lóide; Siqueira, Vera; Custodio, Jean; Borges, Nádia; Lima, Aliny Pereira de; Abreu, Davi; Silveira-Lacerda, Elisângela de Paula; Lima, Rosa; Martins-Oliveira, Alisson; Camargo, Ademir Joao; Napolitano, Hamilton
Volume of serial or monograph	43	Issue, if republishing an article from a serial	47
Page or page range of portion	18451-18460	Publication date of portion	2019-01-01

Royal Society of Chemistry Special Terms and Conditions

The Royal Society of Chemistry (RSC) hereby grants permission for the use of your paper(s) specified below in the printed and microfilm version of your thesis. You may also make available the PDF version of your paper(s) that the RSC sent to the corresponding author(s) of your paper(s) upon publication of the paper(s) in the following ways: in your thesis via any website that your university may have for the deposition of theses, via your university's Intranet or via your own personal website. We are however unable to grant you permission to include the PDF version of the paper(s) on its own in your institutional repository. The Royal Society of Chemistry is a signatory to the STM Guidelines on Permissions (available on request). Please note that if the material specified below or any part of it appears with credit or acknowledgement to a third party then you must also secure permission from that third party before reproducing that material. Please ensure that the thesis includes the correct acknowledgement (see <http://rsc.li/permissions> for details) and a link is included to the paper on the Royal Society of Chemistry's website. Please also ensure that your co-authors are aware that you are including the paper in your thesis.

Total Items: 1

Subtotal: 0.00 USD

Order Total: 0.00 USD