



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CÂMPUS ANÁPOLIS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MOLECULARES

POLLYANA PEREIRA FIRMINO

ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
LARVICIDA DO DERIVADO DE BROMOCHALCONA  
 $C_{19}H_{19}BrO$

POLLYANA PEREIRA FIRMINO

ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
LARVICIDA DO DERIVADO DE BROMOCHALCONA  
 $C_{19}H_{19}BrO$

Defesa de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciências Moleculares.

Área: Físico-química

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Coorientador: Dr. Lucas Danilo Dias

Anápolis – Goiás

2021



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

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás 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, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

### Dados do autor (a)

Nome Completo: Pollyana Pereira Firmino

E-mail: Polly.firmino@outlook.com

### Dados do trabalho

Título: ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA DO DERIVADO DE BROMOCHALCONA C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO

Data da Defesa **29/07/2021**

### Tipo

( ) Tese ( X ) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

Concorda com a liberação documento

[ x ] SIM

[ ] **NÃO Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

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

Anápolis, 09/12/2021

Assinatura do autor (a)

Assinatura do orientador (a)

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

PF525      Pereira Firmino, Pollyana  
a            ANÁLISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
LARVICIDA DO DERIVADO DE BROMOCHALCONA C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO /  
Pollyana Pereira Firmino; orientador Hamilton Barbosa  
Napolitano; co-orientador Lucas Danilo Dias. -- ,  
2021.  
76 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação  
Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus  
Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual  
de Goiás, 2021.

1. difração de raios X. 2. Aedes aegypti. 3.  
larvicida. 4. derivados de chalconas. I. Barbosa  
Napolitano, Hamilton, orient. II. Danilo Dias, Lucas ,  
co-orient. III. Título.

**Análise Estrutural e Avaliação da Atividade Larvicida do Derivado de  
Bromochalcona C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO**

**POLLYANA PEREIRA FIRMINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 29/07/2021 por:



---

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano



---

Prof. Dr. Lucas Danilo Dias



---

Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz

ANÁPOLIS – GO

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente a Deus, por me guiar durante todo o caminho me concedendo sabedoria para tal tarefa.

A minha mãe Clarinda Pereira de Faria, pelo apoio, amor, sacrifício e carinho, por sempre acreditar nos meus sonhos e se orgulhar a cada conquista que eu obtive ao longo dessa jornada, sem ela jamais seria possível a realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, pelo incentivo e confiança, pela postura e pela paixão contagiante pela ciência, contribuindo amplamente para minha formação profissional, intelectual e pessoal. Pela paciência, humildade e conhecimentos transmitidos, que sempre estarão em minha memória.

Aos meus colegas e professores do laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), com destaque ao Wesley Fonseca Vaz, por toda ajuda acadêmica e paciência, bem como a todos os coautores dos artigos publicados durante esse período.

À Universidade Estadual de Goiás e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares, pela oportunidade oferecida e os conhecimentos gerados.

A Pró Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação, da Universidade Estadual de Goiás pelo suporte financeiro, possibilitando a realização deste trabalho.

## RESUMO

As chalconas e seus derivados possuem uma grande diversidade de aplicações como: antioxidantes, potenciais fungicidas, antivirais, anticonvulsivante, entre outros, sendo que suas atividades podem ser moduladas com diferentes grupos substituintes em seus anéis aromáticos. O composto, (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-butilfenil)prop-2-en-1-ona tem sua estrutura caracterizada por ressonância magnética nuclear, infravermelho, Raman, espectroscopia de massas, ultravioleta visível, análise termogravimétrica, varredura diferencial de calorimetria, cálculo por teoria do funcional da densidade e o mapa de potencial eletrostático. Sendo avaliado posteriormente sua atividade larvicida para o *Aedes aegypti* onde cada ensaio biológico consistiu em incubar 10 larvas (L3) em água destilada (20 ml), contendo diferentes concentrações de chalcona (7,2 - 57,6 mg.L<sup>-1</sup>). O arranjo supramolecular foi estabilizado pelas interações C – H ... O e C – H ...  $\pi$ , enquanto o cálculo teórico apresentou uma energia de Gap com pequeno valor de reatividade em comparação com outros derivados chalcona EGAP (3,97 eV). O composto apresentou mortalidade de até 80% a 57,6 mg. L<sup>-1</sup> contra larvas de *Aedes aegypti*, sendo um resultado promissor em relação a outros compostos reportados na literatura.

**Palavras-chaves:** *Difração de raios X, Aedes aegypti, larvicida, derivados de chalconas.*

## ABSTRACT

The chalcones and their products have a wide range of applications as: antioxidants, potential fungicides, antivirals, antioxidants, anticonvulsants, among others, and their activities can be modulated with different substituent groups in their aromatic rings. The compound, (E) -1-(4-bromophenyl)-3-(4-butylphenyl)prop-2-en-1-one has its structure characterized by nuclear magnetic resonance, infrared, Raman, mass spectroscopy, visible ultraviolet , thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry, density functional theory calculation and the electrostatic potential map. Its anti-larvicide activity for *Aedes aegypti* was subsequently evaluated where each biological assay consisted of incubating 10 larvae (L3) in distilled water (20 mL), with different chalcone nodes (7.2 - 57.6 mg.L<sup>-1</sup>). The supramolecular arrangement was stabilized by C - H ... O and C - H ...  $\pi$  interactions, while the theoretical calculation showed a Gap energy with small reactivity value compared to other similar chalcone derivatives EGAP (3.97 eV). The compound has mortality of up to 80% to 57.6 mg.L<sup>-1</sup> against *Aedes aegypti* larvae, being a promising result compared to other compounds reported in the literature.

**Palavras-chaves:** *X-ray diffraction, Aedes aegypti, larvicidal, derivates of chalcones.*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural bidimensional de uma chalcona.....	14
Figura 2. Síntese de chalcona por condensação de Claisen Schmidt (SECHINI, 2010).....	14
Figura 3. Representação de uma cela unitária mostrando os elementos de simetria, axiais e angulares. ....	16
Figura 4. Representação esquemática da equação de Bragg.....	19
Figura 5. Representação do Ortep com 50% de probabilidade, e esquema de numeração atômica para BBP. ....	26
Figura 6. Ilustração da diferença angular entre os anéis da BBP.....	27
Figura 7. Visualização das interações do tipo C – H ... O (a) e empacotamento da BBP (b).....	28
Figura 8. O mapa da superfície de Hirshfeld mostrando as interações C5—H5...O1 encontradas na BBP.....	29
Figura 9. Superfície de Hirshfeld shape index mostrando as interações C–H... $\pi$ encontradas na BBP. ....	30
Figura 10. Gráficos de impressão digital da distância interna mais próxima ( $d_i$ ) versus a distância externa mais próxima ( $d_e$ ) para BBP.....	31
Figura 11. Mapa de potencial eletrostático molecular de BBP. A região vermelha é rica em elétrons e a azul é pobre em elétrons.....	32
Figura 12. Representação gráfica do LUMO e HOMO e o gap de energia calculado para BBP .....	32
Figura 13. Mortalidade de larvas de <i>Ae. Aegypti</i> (%) em função da concentração de BBP (mg.L-1).....	34

Figura 14. Ortep do (E) -3-(4-butilfenil) -1-(p-tolil) prop-2-en-1-ona, C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O.

36

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	CHALCONAS .....	14
2.2	SIMETRIA .....	15
2.3	DIFRAÇÃO DE RAIOS X .....	17
2.4	FATOR DE ESTRUTURA E TRANSFORMADA DE FOURIER 20	
2.5	SOLUÇÃO E REFINAMENTO.....	21
2.6	ANÁLISE TOPOLOGICA.....	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS .....	23
3.1	RESOLUÇÃO DA ESTRUTURA .....	23
3.2	SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD.....	23
3.3	CÁLCULO DA ESTRUTURA ELETRÔNICA .....	24
3.4	TESTES LARVICIDAS .....	25
4	RESULTADOS .....	26
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO.....	26
4.2	CÁLCULOS TEÓRICOS .....	31
4.3	ATIVIDADE ANTI LARVICIDA.....	33
4.4	OUTROS RESULTADOS.....	36
5	CONCLUSÃO.....	37
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38
	ANEXO I.....	43
	ANEXO II.....	63

# 1 INTRODUÇÃO

Para descrever a estrutura atômica de compostos é necessário um cuidado, a cristalografia é uma área de estudo que investiga os cristais com uso da técnica de difração de raios X. Ela se torna importante devido a incompatibilidade entre o comprimento de onda que nossos olhos conseguem observar ( $\lambda \approx 4000$  a  $7000$  Å), e o tamanho dos átomos que é da ordem de  $1$  Å, sendo então necessário o uso de diferentes técnicas para reprodução de um modelo visual dos átomos e moléculas (NAPOLITANO et al..., 2007). No meio científico, o conhecimento estrutural molecular possibilita a obtenção de diversos parâmetros como simetria cristalográfica, interações intermoleculares disposição topológica dos átomos, entre outros. Logo através do uso da difração de raio X por um cristal é possível obter a disposição tridimensional dos átomos das moléculas que constituem a mesma, identificando então a composição e a localização dos átomos da amostra de interesse (BARBERATO, 1992).

O núcleo da estrutura química das chalconas é um dos intermediários mais importantes e conhecidos, e é parte integrante de uma variedade de flavonoides e agentes medicinais (MATHEW e colab., 2014). Elas possuem cadeia aberta e são abundantemente encontradas em plantas das famílias Leguminosae, Compositae e Moraceae, presente em frutas, vegetais, grãos, raízes, flores, chás, vinhos, produtos, entre outros (FERREIRA et al., 2018). Elas apresentam diversas atividades biológicas, também potenciais fungicidas, antivirais, antioxidante anticonvulsivante, entre outros (DÍAZ-TIELAS et al., 2016; FERREIRA et al., 2018). Na literatura encontramos derivados da chalcona como compostos anti-juvenis entre os hormônios de regulação da metamorfose de insetos (*antagonists of the juvenile insect hormone*) (LEE e colab., 2015). Esses derivados naturais são importantes interferentes nos processos fisiológicos dos insetos, podendo ocorrer na ecdise (troca do exoesqueleto), metamorfose reprodução, entre outras (LEE e colab., 2015).

Devido a ampla aplicação das chalconas e seus derivados, foi realizado a síntese e caracterização estrutural da bromochalcona, nomeada como E) -3- (4-butilfenil) -1- (4- bromofenil) -prop-2-en-1-ona (BBP), além de ser um composto com estrutura cristalográfica inédita na literatura verifica-se a existência de uma ampla aplicações para as bromochalconas como antimicrobiana, antioxidante (MARCOVICZ, 2018), antibacterianas (THANIGAIMANI e colab., 2015) e em parceria com o Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP), foi realizado o estudo da atividade anti larvicida para a BPP trazendo um resultados promissores contra larvas do *Aedes aegypti* que é um mosquito precursor de várias doenças endêmicas como a Dengue, Zika e Chikungunya (BORGES, 2018).

Neste trabalho além da cristalografia foram utilizadas outras técnicas de caracterização para melhor compreensão do comportamento da molécula, sendo elas: ressonância magnética nuclear (RMN), infravermelho (IR), Raman, espectrometria de massa (EM), (UV-Vis), análise termogravimétrica (TG) , calorimetria diferencial de varredura (DSC) e o cálculo teórico por teoria do funcional da densidade (DFT).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CHALCONAS

As chalconas e seus derivados são bioprecursoras de flavonoides sendo cetonas naturais consistindo de um sistema de carbonila  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado que une dois anéis aromáticos como mostra a Figura 1 (FERREIRA et al., 2018). São compostos de ocorrência natural, e podem ser sintetizadas, sendo o principal responsável pela sua atividade biológica a combinação de ligações duplas com o grupo carbonila (BURMAOGLU et al., 2021).

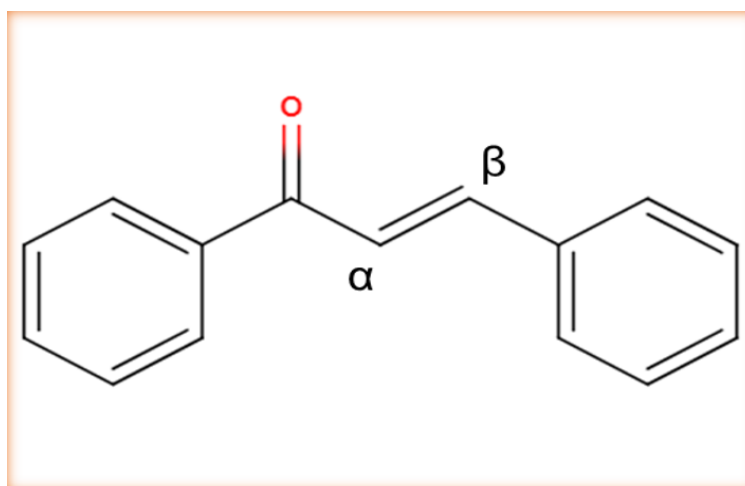


Figura 1. Fórmula estrutural bidimensional de uma chalcona.

Para sua síntese a mais clássica e geral é a condensação de Claisen Schmidt em meio básico e podem ser obtidos de fontes comerciais, através da condensação de um benzaldeído e uma cetona apropriada juntamente com um solvente polar como mostra a Figura 2 (SECHINI e FLORIANÓPOLIS, 2010).

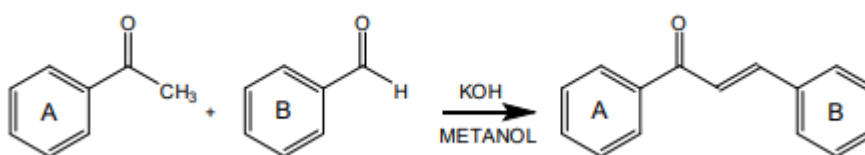


Figura 2. Síntese de chalcona por condensação de Claisen Schmidt (SECHINI, 2010)

A adição de grupo diferentes nos anéis aromáticos das chalconas tem diferentes efeitos para a atividade do composto, as bromochalconas são reportadas com uma diversa aplicação, sendo que as efetividades destas atividades podem ser aumentadas ou não pela inserção do bromo ao anel aromático, logo estudos devem ser frequentemente realizados de modo a se obter esses resultados (MARCOVICZ, 2018; THANIGAIMANI et al., 2015).

## 2.2 SIMETRIA

A simetria é geralmente vista como bela na natureza. Diz-se que um objeto é simétrico se, após algum movimento, real ou imaginário, seja indistinguível, na aparência e em outras propriedades discerníveis do que era inicialmente (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). A simetria desempenha parte fundamental e de extrema importância na cristalografia, denotando a periodicidade dentro de um cristal, sendo assim uma ferramenta importante que auxilia na caracterização de cristais. Para entender a periodicidade e natureza ordenada de cristais é necessário conhecer as operações de simetria pelas quais a repetição de um objeto (átomos, moléculas ou íons) é obtida (CHRISTOPHER HAMMOND, 2009).

Elementos de simetria são uma entidade geométrica como uma linha, um plano ou um ponto com respeito a uma ou mais operações de simetria podem ser realizadas (COTTON, 1990). A propriedade essencial de tais operações é que elas trazem o objeto para uma configuração equivalente (DAVIDSON, 1991). Qualquer cristal pode ser considerado como sendo construído pela repetição translacional tridimensional contínua de algum padrão estrutural básico, que pode consistir em um ou mais átomos (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). É possível classificar a simetria de qualquer objeto em termos de operações de simetria que podem ser executadas nesse objeto (DAVIDSON, 1991).

O elemento básico de um cristal é um poliedro tridimensional com seis faces, cada paralelograma é paralelo a uma face oposta de formato semelhante. A

“cela unitária” que contém uma unidade de padrão de repetição translacional. É definida por três vetores não-planares (os eixos de cristal)  $a$ ,  $b$  e  $c$ , com magnitudes  $a$ ,  $b$  e  $c$ , os ângulos entre esses vetores são  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ . Assim, o tamanho e a forma da célula unitária são definidos pelas dimensões  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$  (Figura .3) (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

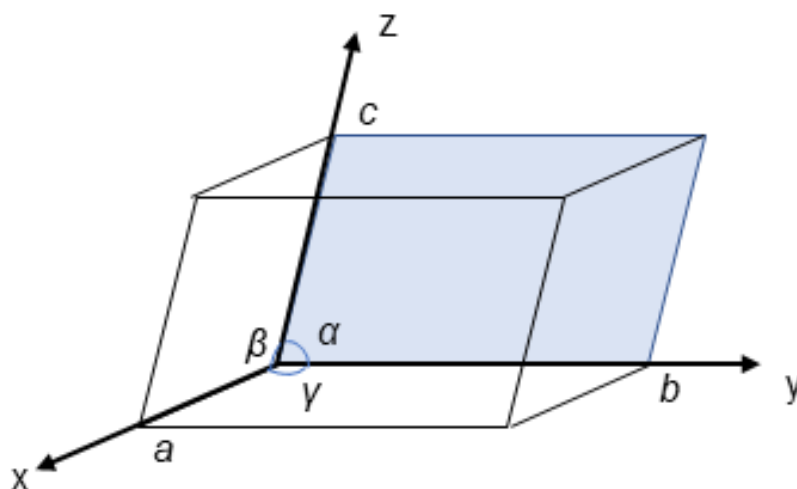


Figura 3. Representação de uma cela unitária mostrando os elementos de simetria, axiais e angulares.

Na simetria pontual, repetição periódica é descrita em torno de um ponto. As operações de simetria possíveis são classificadas em próprias e impróprias, sendo os elementos de simetria impróprios, o espelho e o centro de inversão, que alteram a cada tipo de grupo pontual e as operações próprias são rotações de uma determinada fração de  $360^\circ$  em torno de um eixo de rotação, cada operação possui sua própria característica e um símbolo convencional (GIACOVAZZO, 2011).

Os elementos de simetria de ponto fixo que satisfazem as operações de simetria de um sistema cristalino formam um grupo pontual (ou grupo de ponto) quando combinados. Os sete sistemas cristalinos listados na Tabela 1 com todas as possíveis combinações de simetrias conseguem gerar 32 grupos pontuais que definem a classe do cristal (MELO, 2015).

Tabela 1- Valores axiais e angulares dos sete sistemas cristalinos

Sistema cristalino	Valores axiais e angulares
Triclínico	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$
Ortorrômbico	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Trigonal (romboédrico)	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c; \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Cúbico	$a = b = c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

### 2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Em 1895 Wilhelm Conrad Röntgen, um físico alemão realizava experimentos com tubos de raios catódicos (feixes de elétrons acelerados), quando observou que a colisão dos elétrons com as paredes do tubo evacuado produzia fluorescência em cristais e luminescência em gases. Ele conseguiu mostrar que os raios se propagavam em linha reta e tinha grande poder de penetração. A natureza desses raios era desconhecida, e assim foram chamados de raios X. Ao longo de muitos anos foram estudados sua natureza, eram partículas neutras, sendo sugerido então que fossem ondas eletromagnéticas como a luz, com comprimento de onda na ordem de Å (CHRISTOPHER HAMMOND, 2009).

Os raios-x são uma pequena faixa do espectro de ondas eletromagnéticas que abrange de 0.1 a 100 Å. Durante a interação entre os raios-x e o cristal os elétrons dos átomos que compõe este, absorvem e reemitem essa radiação ocasionando o espalhamento da onda eletromagnética incidente. A intensidade dos raios espalhados elasticamente por um elétron foi desenvolvida por J.J. Thomson sendo para radiação incidente não polarizada (BARBERATO, 1992).

A análise estrutural do cristal começou em novembro de 1912 como o primeiro artigo de W. L. Bragg, espectroscopia de raios-X, trata da emissão e

absorção de raios-x pela e na matéria. Em particular, o trabalho inicial de Moseley mostrou que os já reconhecidos 'raios-X característicos' eram um resultado direto da estrutura atômica e podiam ser usados para identificar uma espécie atômica, o primeiro artigo de Niels Bohr apareceu no mesmo ano de 1913. Toda a ciência da natureza foi beneficiada, hoje, os métodos altamente refinados de experimentação e discussão aproximam a pesquisa em espectroscopia de raios X dos problemas de ligação química e estrutura de banda de energia de sólidos (PAUL, 1962).

A difração é um fenômeno de utilidade diversa na pesquisa científica. Suas implicações sustentam o arcabouço teórico das técnicas difratométricas como, por exemplo, a cristalografia de raios-X. A difração é verificada, por exemplo, quando um feixe de fótons incide sobre um obstáculo contendo um ou mais orifícios com dimensões da ordem de seu comprimento de onda, sendo assim uma evidência conclusiva da natureza ondulatória da luz (NAPOLITANO et al., 2007).

Max Laue, que pertencia ao grupo de Sommerfeld desde 1909 como *privatdozent* (Livre docência), propôs um experimento. Laue sugeriu disparar raios-X em um cristal para obter efeitos de difração. A ideia de espalhar raios-X de um cristal não era nova. O próprio Röntgen já havia, em suas primeiras investigações, estudado a dispersão de raios-X por cristais (ECKERT, 2012), Laue verificou que o fenômeno do espalhamento discreto poderia ser descrito em termos da difração por uma rede tridimensional, demonstrando assim que os cristais constituem uma rede natural para difração dos raios-X (NAPOLITANO et al., 2007). A interação de interferência construtiva em amostras cristalinas foi analisada por William Lawrence Bragg, que elaborou as primeiras estruturas de cristal com seu pai, William Henry Bragg, durante o verão de 1913. Bragg propôs uma equação Eq. (1) relativamente simples, que informa a direção dos feixes difratados.

$$2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \quad \text{Eq.(1)}$$

Sendo  $d_{hkl}$  corresponde à distância entre os planos  $hkl$ ,  $\theta$  corresponde ao ângulo de incidência,  $\lambda$  ao comprimento de onda do feixe incidente e  $n$  pode assumir o valor de um múltiplo inteiro (NAPOLITANO e colab., 2007).

Para que ocorra interferência construtiva em um feixe espalhado por duas camadas adjacentes de planos reticulares é que a diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente estabelece-se assim a lei de Bragg: A distribuição angular da radiação dispersa pode ser entendida considerando-se que os feixes de raios X difratados se comportavam como se fossem refletida a partir de planos que passam através de pontos da estrutura cristalina (GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; NAPOLITANO et al., 2007).

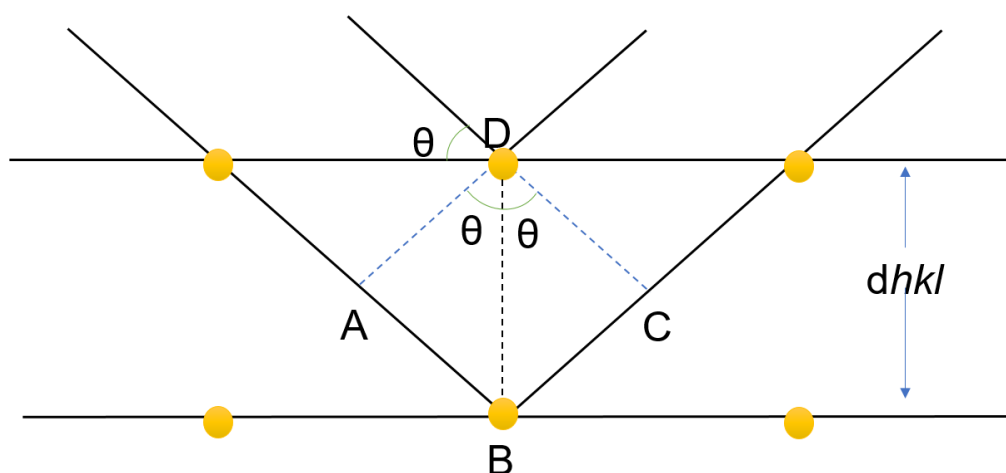


Figura 4. Representação esquemática da equação de Bragg.

De acordo com a fórmula, “ $\theta$ ” é o ângulo entre o feixe de raios X incidente e o plano difratado  $hkl$ . A diferença de caminho entre as duas ondas espalhadas por A e C é  $AC + CB = 2dhkl\sin\theta$  (CUNHA, 2017).

## 2.4 FATOR DE ESTRUTURA E TRANSFORMADA DE FOURIER

O fator de estrutura  $F(hkl)$  e densidade eletrônica é um efeito do espalhamento de ondas nas direções de  $hkl$ , frente a um número específico de átomos na célula unitária de uma estrutura (CUNHA, 2017).  $F(hkl)$ , denominada fator de estrutura, é a onda total espalhada pelo cristal. Sendo  $F(hkl)$  a transformada de Fourier do conteúdo da cela unitária, que é uma função contínua no espaço recíproco tomada apenas nos pontos da rede recíproca (BARBERATO, 1992).

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad \text{Eq.2}$$

A densidade eletrônica  $\rho(r)$  relacionado com o fator estrutura por um procedimento matemático chamado de transformada de Fourier, tal procedimento é uma transformada integral que expressa uma função em termos de funções de base senoidal, onde qualquer função pode ser expandida em uma série de harmônicos, seja por soma de senos e cossenos ou por exponenciais (GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010).

A transformada de Fourier permite relacionar a imagem de difração coletada com a posição dos átomos dentro da estrutura cristalina, com seu fator de estrutura podemos aplicar a transformada de Fourier inversa e assim obtemos a densidade eletrônica do composto em estudo pela seguinte equação (GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; MELO, 2015):

$$\rho(r) = \frac{1}{v} \sum_{j=1}^N |F(h)| e^{2\pi i(h \cdot r) + i\phi h} \quad \text{Eq.3}$$

Sendo  $F(h)$  o fator de estrutura na forma complexa e  $\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}$  correspondente ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco  $\mathbf{h}$  e o vetor posição no espaço direto  $\mathbf{r}$  (CHRISTOPHER HAMMOND, 2009).

## 2.5 SOLUÇÃO E REFINAMENTO

A determinação de uma estrutura cristalina consiste em várias etapas cujo refinamento é quase o último. No início, o cristal precisa ser crescido e montado no difratômetro de raios X. O próximo passo é a determinação da célula unitária e da coleta de dados, de preferência a baixa temperatura (por exemplo, 100 K), seguindo uma estratégia que fornece um conjunto completo de dados e uma alta multiplicidade de observações (MÜLLER, 2006). As posições atômicas na primeira solução não são o resultado direto do experimento de difração, mas uma interpretação da densidade de elétrons calculada a partir das intensidades medidas e dos ângulos de fase inicial "de alguma forma determinada" (MÜLLER, 2006).

A resolução da estrutura é baseada na determinação das fases  $\phi$  ( $hkl$ ) a partir das difrações coletadas. O nome do arquivo de dados de reflexão.hkl, contém h, k, l, F2 e  $\sigma$  (F2) no formato SHELX padrão que é um programa para solução das reflexões. O programa mescla reflexões equivalentes e elimina ausências sistemáticas, e a ordem das reflexões nesse arquivo não é importante. Dados de cristal, instruções de refinamento e coordenadas átomos são todos inseridos como o nome do arquivo.ins. As instruções aparecem no arquivo .ins como palavras-chave de quatro letras seguidas por nomes de átomos, números etc. em formato livre. Existem valores padrão sensíveis para quase todos os parâmetros numéricos. SHELXL é normalmente executado em qualquer sistema de computador (MÜLLER, 2006).

## 2.6 ANÁLISE TOPOLOGICA

Utilizando os softwares Mercury (MACRAE et al., 2008) e Platon (SPEK, 2009) é possível analisar as conformações das interações moleculares. Onde por meio do software Crystalexplorer17 é possível gerar gráficos tridimensionais da densidade eletrônica das moléculas no estado cristalino ocupado (MOREIRA et al., 2019). As superfícies de Hirshfeld (SH) são construídas dividindo o espaço

no cristal em regiões onde a distribuição eletrônica de uma soma de átomos esféricos para a molécula onde domina a soma correspondente sobre o cristal (MCKINNON et al., 2004). Uma ferramenta útil é a distância normalizada mapeada com base em duas distâncias denominadas  $d_{norm}$  e calculada pela Eq. 1 sendo  $d_e$  é a distância da superfície ao átomo externo mais próximo,  $d_i$  é a distância da superfície ao átomo interno mais próximo, distância de contato normalizada, definida em termos de  $d_e$ ,  $d_i$  e van der waals  $vdW$  raios dos átomos (SPACKMAN e JAYATILAKA, 2009).

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad \text{Eq.(4)}$$

Considerando o ambiente cristalino, o shape index é um gráfico importante que possui propriedades muito úteis onde duas formas se diferem apenas por uma mudança de sinal que representam pares complementares e, em função, os mapas de índice de forma na SH podem ser usados para identificar informações complementares (SPACKMAN e JAYATILAKA, 2009).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 RESOLUÇÃO DA ESTRUTURA

A amostra -(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-butilfenil)prop-2-en-1-ona foi obtida através de fontes comerciais 4-butilbenzaldeído (1 mmol; 162.3 mg) e 4'-bromoacetofenona (1 mmol; 199.0 mg), foram adicionados em etanol (0,5 mL), tendo rendimento de 95% (0,95 mmol; 326,0 mg). C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrO (342,06 g / mol); sólido branco com ponto de fusão em 109,8 ° C. O crescimento dos cristais se teve através da recristalizada por difusão de vapor de pentano em uma solução de diclorometano e mantida em temperatura ambiente para evaporação lenta por 72 h até a formação do cristal .

Para a coleta dos dados de difração foi selecionado uma cristal adequado com tamanho de 0,226 × 0,197 × 0,044 mm<sup>3</sup>, mantido a temperatura de 119,99 K, e coletado em um difratômetro Bruker APEX-II CCD com radiação de comprimento de onda MoK $\alpha$   $\lambda$  = 0,71073 Å. Através software Olex2 versão 1.3 (DOLOMANOV et al., 2009), a estrutura foi resolvida por métodos diretos com faseamento intrínseco e refinada com SHELXL (SHELDRICK, 2015) e todos os átomos de hidrogênio foram fixados na posição calculada. Por meio do software Platon (SPEK, 2009), foram verificadas as possíveis interações e ligações de hidrogênio e em complemento foi realizado a verificação com a superfície de Hirshfeld pelo software Crystal Explorer (WOLFF et al., 2012).

#### 3.2 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

A superfície de Hirshfeld representa regiões de contatos entre átomos é uma ferramenta que permite a verificação das interações intermoleculares a partir da determinação de localizações de contatos curtos com potencial para formar ligações de hidrogênio podendo ser definido pela função peso  $w(r)$  (MCKINNON

et al., 2007) e calculado para cada átomo no cristal (SPACKMAN e JAYATILAKA, 2009) pela equação:

$$w(r) = \frac{\sum_{molecula} \rho_i^{at}(r)}{\sum_{cristal} \rho_i^{at}(r)} \quad (1)$$

Onde  $\rho(r)$  é a densidade média da razão de vários átomos, no numerador é a somatoria dos átomos na molécula de interesse e o denominador é a somatoria nos cristais (SPACKMAN e JAYATILAKA, 2009).

### 3.3 CALCULO DA ESTRUTURA ELETRÔNICA

A partir dos dados obtidos experimentalmente pela difração de raios X, foi possível realizar os cálculos eletrônicos. Utilizando o Software Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009) foram realizados a otimização da geometria e os modos vibracionais por meio de DFT aplicando B3LYP / 6-311 + G (d) \* como funcional e conjunto de base para confirmar a estabilidade associada com geometrias otimizadas de moléculas, a escolha do conjunto do nível de teorica foi definida com base na literatura que reporta calculos teóricos utilizando DFT (CUSTODIO, Jean M.F. e colab., 2018; HAROON e colab., 2019; SALLUM e colab., 2019), sendo que um fator de escala de 0,9686 foi usado para mitigar os efeitos da superestimação nos valores de vibração calculados via DFT, obtendo uma melhor convergência com os valores experimentais. O orbital molecular mais alto ocupado (HOMO), o orbital molecular mais baixo não ocupado (LUMO) e o mapa de potencial eletrostático molecular (MPE) foram representados graficamente pelo software Gaussview 6.0 (MILLAM, 2016).

O mapa MPE é útil para identificar locais como ligações de hidrogênio e regiões onde ocorrem ataques eletrofílicos e também nucleofílicos E pode ser visualizado refletindo os limites da molécula. Essas informações podem ser utilizadas por forças eletrostáticas atuando em longas distâncias, explorando as interações droga-receptor e enzima-substrato (OLIVEIRA et al., 2017). O potencial eletrostático molecular  $V(r)$  em um ponto  $r$  é definido pela Eq. (2):

$$V(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} \int \left( \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) d\mathbf{r}' \quad (2)$$

Onde  $Z_i$  é a carga no núcleo  $I$  localizada em  $\mathbf{R}$  e  $\rho(\mathbf{r}')$  é a densidade molecular de elétrons em um ponto  $\mathbf{r}'$  próximo à molécula (CHIDANGIL et al., 1998).

### 3.4 TESTES LARVICIDAS

Os testes da atividade larvívica e suas respectivas análises foram realizados no Instituto de Física de São Carlos da Universidade São Paulo pelos pesquisadores Lucas D. Dias e Larissa M. de Souza utilizado com larvas do *Aedes aegypti* (cepa Rockefeller) coletadas no terceiro estágio (L3).

Os testes seguiram Targanski et al (2021) (TARGANSKI e colab., 2021). Cada bioensaio consistiu na incubação de 10 larvas em água destilada (20 mL), contendo diferentes concentrações de chalcona (7,2 - 57,6 mg.L<sup>-1</sup>). Um volume equivalente à maior concentração testada (57,6 mg.L<sup>-1</sup>) foi usado como controle negativo. A mortalidade larval (%) foi registrada após 48 h. Todas as experiências foram realizadas em triplicata. Os valores CL25, CL50 e CL75 de larvas de *Ae. Aegypti* foram estimadas por regressão não linear, calculada usando o software Origin 2020 (OriginLab Corp.).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO

BBP tem um grupo butil ligado ao anel aromático A e um átomo de bromo no anel aromáticos B, ambos na posição para. Ela cristaliza no grupo espacial *Pbca* com uma única molécula na unidade assimétrica. A representação por Ortep na figura 5 mostra os elipsoides atômicos com tamanhos semelhantes no qual demonstra a ausência de problemas de desordens (MOREIRA et al., 2019). Além disso análises estatísticas realizadas no software Mogul software (COTTRELL et al., 2012) confirmam a ausência de distâncias de ligação, ângulos de ligação e torções incomuns. Os principais dados de refinamento cristalográfico são apresentados na Tabela 2.

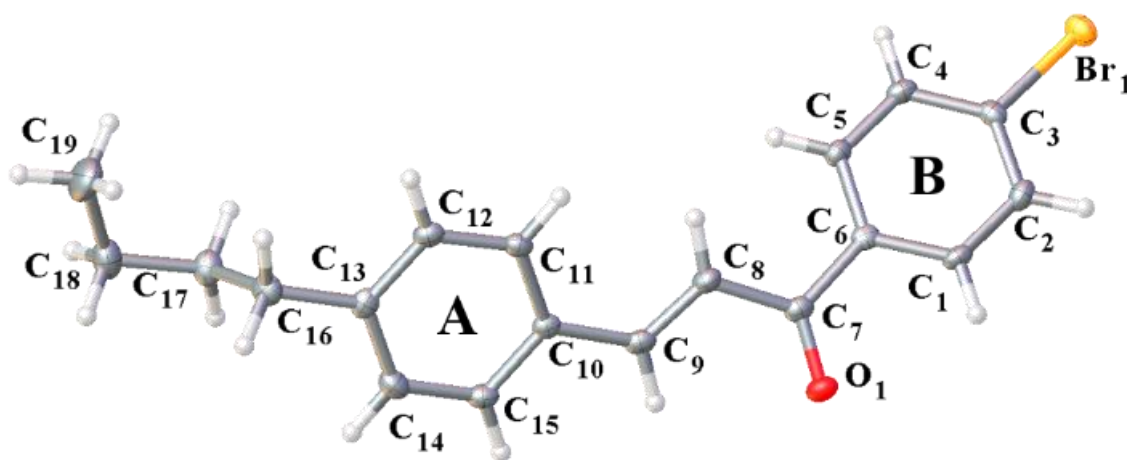


Figura 5. Representação do Ortep com 50% de probabilidade, e esquema de numeração atômica para BBP.

Tabela 2. Dados estruturais da BBP

Formula empírica	$C_{19}H_{19}BrO$
Peso molecular (g/mol)	343.25
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
Temperatura (K)	120
Dimensões da cela unitária a, b, c (Å)	11.3065 (12), 8.1831 (9), 33.892 (4)
Volume (Å <sup>3</sup> )	3135.8 (6)
Z (número de moléculas na cela unitária)	8
Tipo de radiação	Mo K $\alpha$

Coeficiente de absorção ( $\text{mm}^{-1}$ )	2.62
Tamanho do cristal (mm)	0.23 × 0.20 × 0.04
Data collection	
Difratometro	Bruker APEX-II CCD
Correção de absorção	Multi-scan SADABS2016 / 2 (Bruker, 2016/2) foi usado para correção de absorção. $wR2$ (int) foi 0,0455 antes e 0,0414 após a correção. A relação de transmissão mínima para máxima é 0,7126. O fator de correção $\lambda / 2$ não está presente.
$T_{\min}, T_{\max}$	0.662, 0.929
Reflexões medidas independentes e coletadas [ $I > 2\sigma(I)$ ]	42969, 3878, 2966
$R_{\text{int}}$	0.062
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ ( $\text{\AA}^{-1}$ )	0.666
Refinamento	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.032, 0.068, 1.03
Número de reflexões	3878
Número de parâmetros	191
Tratamento do átomo de Hidrogênio	Fixado
Maior e menor pico de densidade eletrônica residual (e $\text{\AA}^{-3}$ )	0.39, -0.39

A planaridade molecular é uma outra característica relevante, ela está relacionada às interações doador aceitador através da cadeia principal de chalconas, à conjugação  $\pi$  ao longo da transferência de carga e às propriedades ópticas não lineares. O ângulo entre os anéis aromáticos do BBP é  $47,05^\circ$  Figura 6.

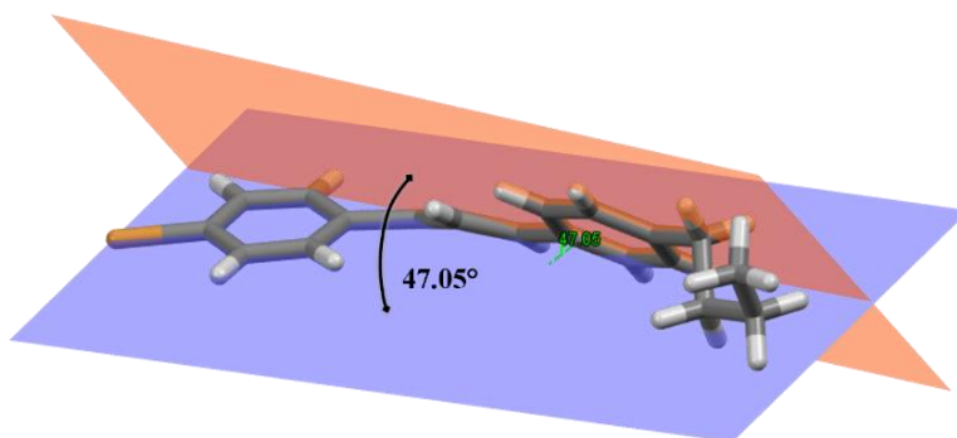


Figura 6. Ilustração da diferença angular entre os anéis da BBP.

O arranjo supramolecular do BPP é estabilizado por interações fracas denominadas de ligações de hidrogênio não convencionais do tipo  $C - H \cdots O$ ,

com distancias  $H \cdots O$  de 2,67 Å (JOHNSTON e CHEONG, 2013). Essas interações estão presentes nos átomos C5 — H5  $\cdots$  O1 ( $d / \text{Å}, \theta / ^\circ$ : 2,67 Å, 148 °), cujo código de simetria é (i)  $x - 1/2, -y + 1/2, -z + 1$ , sendo a responsável por unir as moléculas de BPP em uma camada ao longo do eixo a Figura 7 (a), e a Figura 7 (b) mostrando o empacotamento da estrutura.

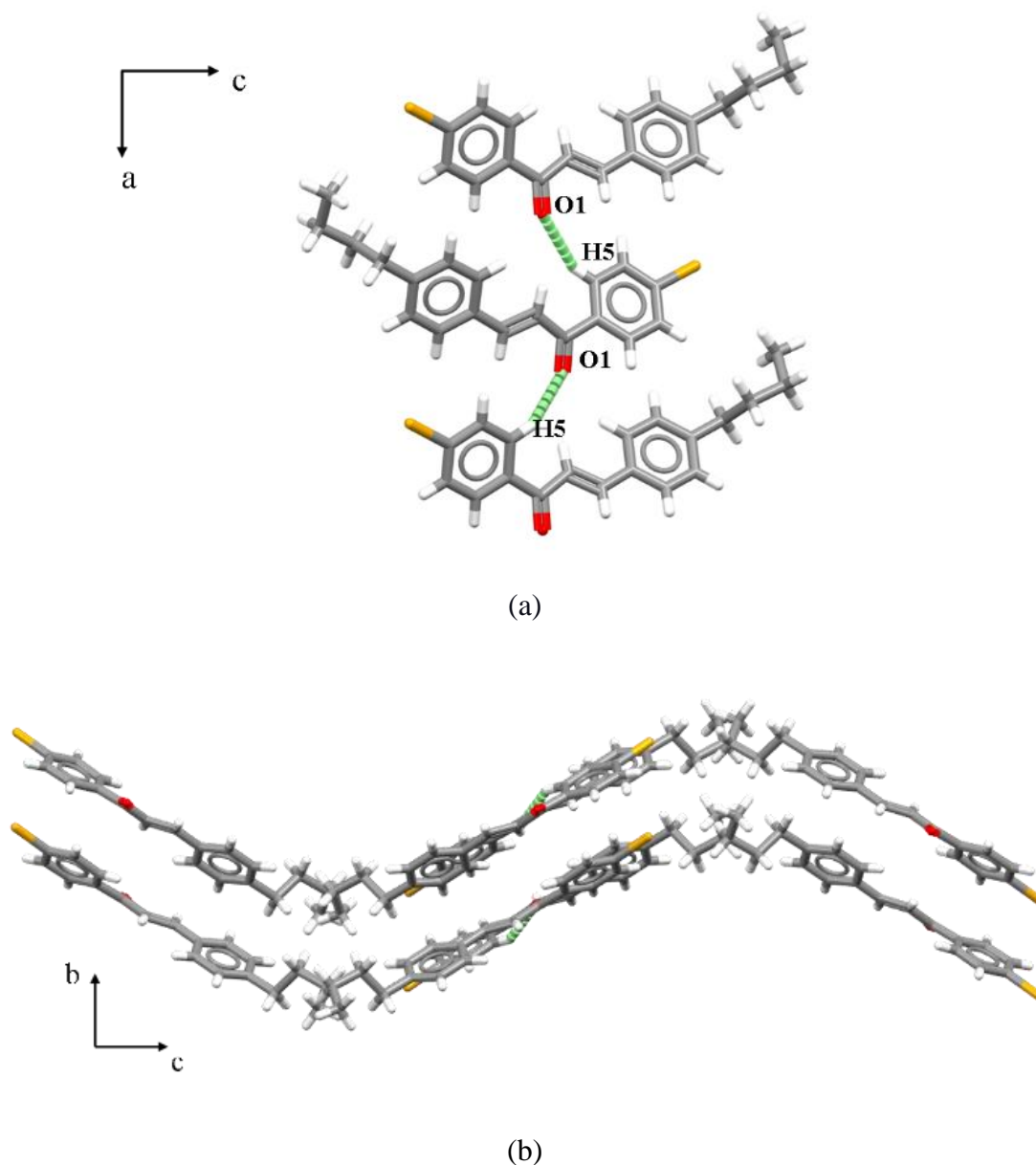


Figura 7. Visualização das interações do tipo C – H  $\cdots$  O (a) e empacotamento da BPP (b).

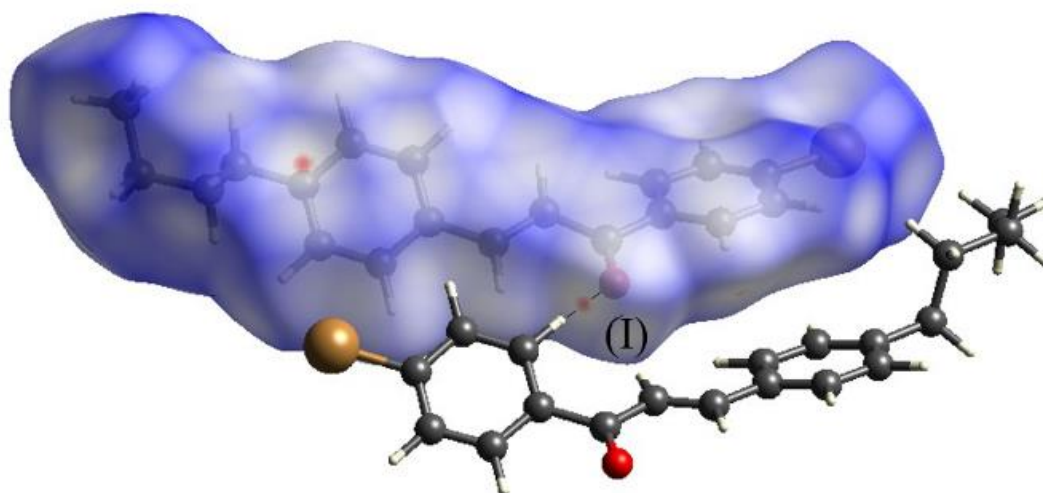


Figura 8. O mapa da superfície de Hirshfeld mostrando as interações C5—H5...O1 encontradas na BBP.

Em sequência para confirmação das interações encontradas foi feito a SH que indica a partição da densidade de elétrons do cristal em fragmentos moleculares do espaço ocupado por uma molécula (SPACKMAN e JAYATILAKA, 2009). Para verificação das regiões doadoras e aceitadoras foi realizada a dnorm, ela é baseada na função normalizada de di (distância do núcleo mais próximo interno à superfície) e de (distância do ponto ao núcleo mais próximo externo à superfície), na Figura 8 os pontos vermelhos (I) indicam regiões doadoras e aceitadoras da interação C5— H5 ... O1, que é a única interação na BBP. As interações C – H ... O são fortes o suficiente para render o controle completo da seletividade em reações sintéticas (JOHNSTON e CHEONG, 2013), e a ausência de outros pontos vermelhos na superfície dnorm indica que essas interações são dominantes (VAZ et al., 2020),(AGUIAR et al., 2020).

Além dessas interações fracas de hidrogênio foram analisadas interações  $\pi \cdots \pi$  e  $C-H \cdots \pi$ , que também explicam a conformação observada da estrutura molecular (BOLTON e colab., 2008; DOLOMANOV e colab., 2009). Para essa verificação o mapa shape index da SH é indicado, mostrando a existência ou ausência dessas essas interações na estrutura. Na estrutura cristalina do BPP foi encontrado no mapa uma interação  $C12-H12 \cdots \pi$  com distância do centroide ao doador de 2.804 Å envolvendo o anel aromático B (SPEK, 2009). Essa interação é observada pela região vermelha côncava sobre o anel aromático B na Figura 9.

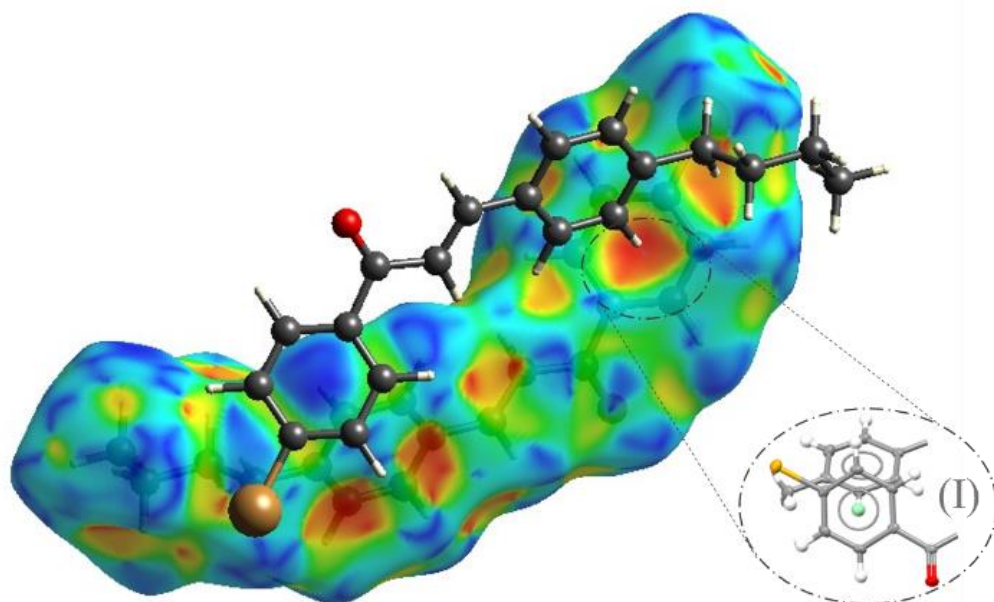


Figura 9. Superfície de Hirshfeld shape index mostrando as interações  $C-H \cdots \pi$  encontradas na BBP.

Para verificar as contribuições de cada contato inter atômico para a estabilidade das estruturas foi realizado o estudo dos fingerprints (VAZ. et al., 2020). Eles são a combinação de di e de em um gráfico 2D que indicam a natureza das interações apontando quantitativamente as contribuições de cada átomo. Na BBP a Figura 10 mostra os gráficos de fingerprints variando do maior para o menor percentual de interação de contato (MKAOUAR et al, 2016).

A intensidade azul que são as coordenadas de  $d_i$  e  $d_e$ , sendo a principal interação em H — H de 50,04% seguidas por C — H com 21,6%, enquanto o halogênio Br possui 12,4% de interação com H, e C— H (21,6%). As interações C — H  $\cdots$   $\pi$  e a maioria de  $\pi \cdots \pi$  são representadas por C — C 3,6%, que é a interação mais baixa, seguida por O — H com 6,8%.

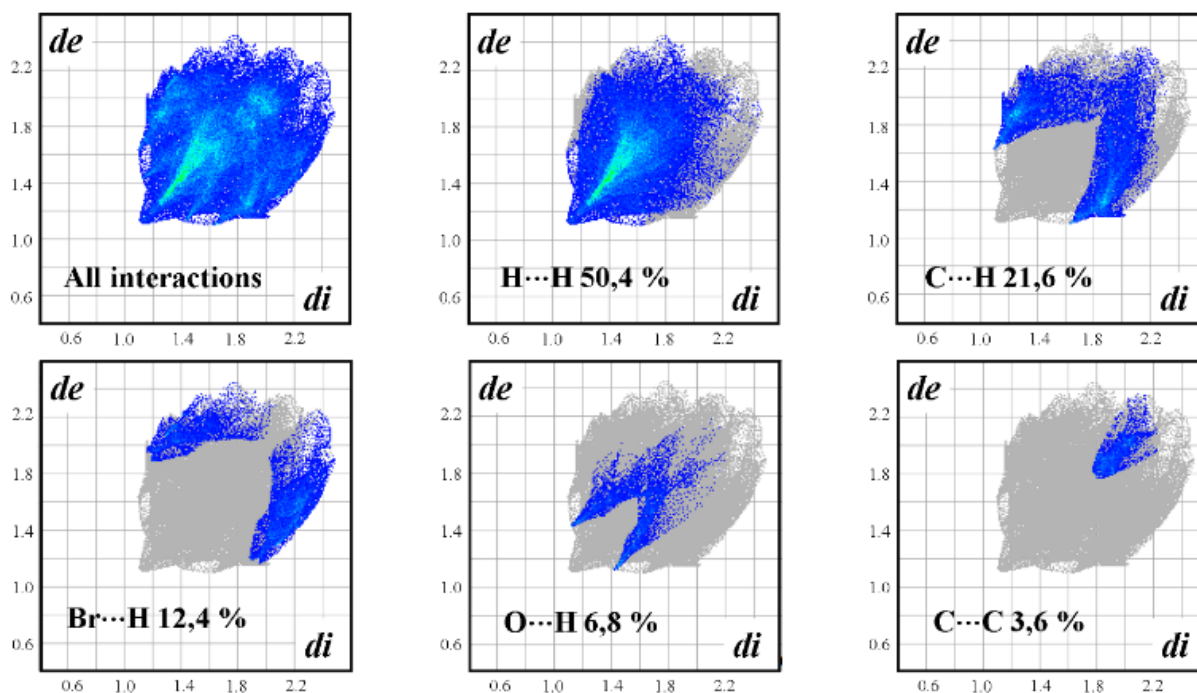


Figura 10. Gráficos de impressão digital da distância interna mais próxima ( $d_i$ ) versus a distância externa mais próxima ( $d_e$ ) para BBP.

## 4.2 CÁLCULOS TEÓRICOS

A Figura 11 mostra o MPE calculado de BBP, mostrando regiões que são bem distintas. Regiões com potencial eletrostático negativo, isto é, grupos C = O, são mostradas em vermelho; regiões com potencial eletrostático positivo são mostradas em azul, o que significa a região ao redor dos átomos de hidrogênio da cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada. Este local tende a atrair espécies químicas ricas em elétrons, enquanto espécies pobres em elétrons serão atraídas para a região C = O (MEDINA et al., 2016; SALLUM et al., 2019).

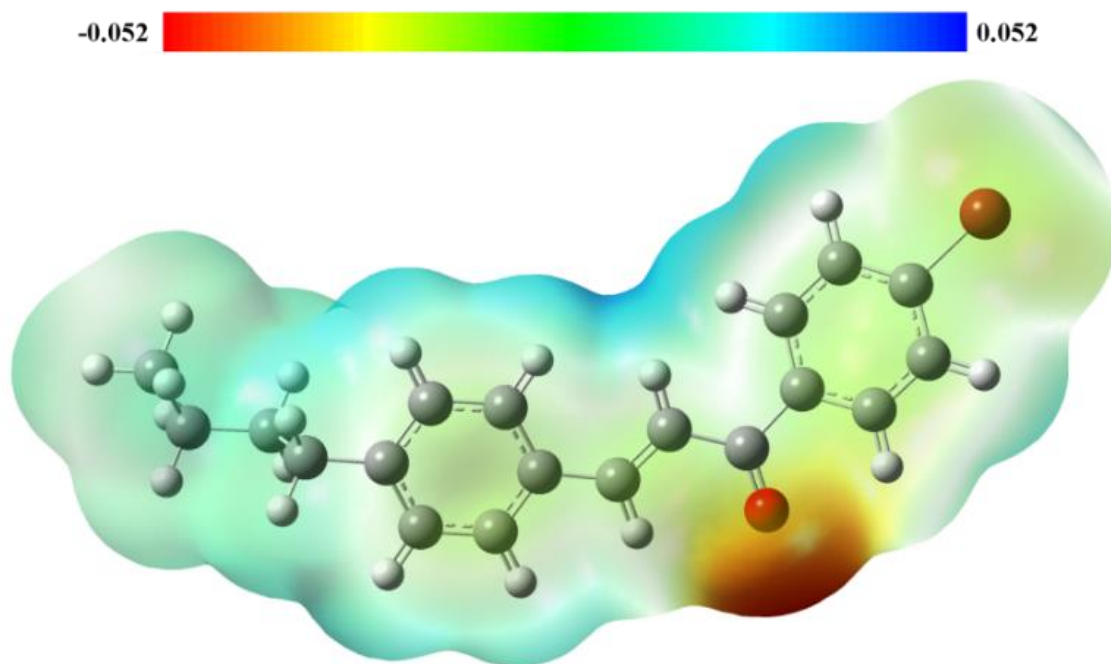


Figura 11. Mapa de potencial eletrostático molecular de BBP. A região vermelha é rica em elétrons e a azul é pobre em elétrons.

Os orbitais moleculares de fronteira (OMF) também desempenham um papel importante na compreensão dos mecanismos de reação química (AGUIAR e colab., 2020). O LUMO e o HOMO de outros reagentes interagem entre si durante o processo químico (OLIVEIRA e colab., 2017). Eles são ( $E_{\text{LUMO}} = -2,57\text{eV}$ ;  $E_{\text{HOMO}} = -6,54\text{eV}$ ), e são apresentadas na Figura 12.

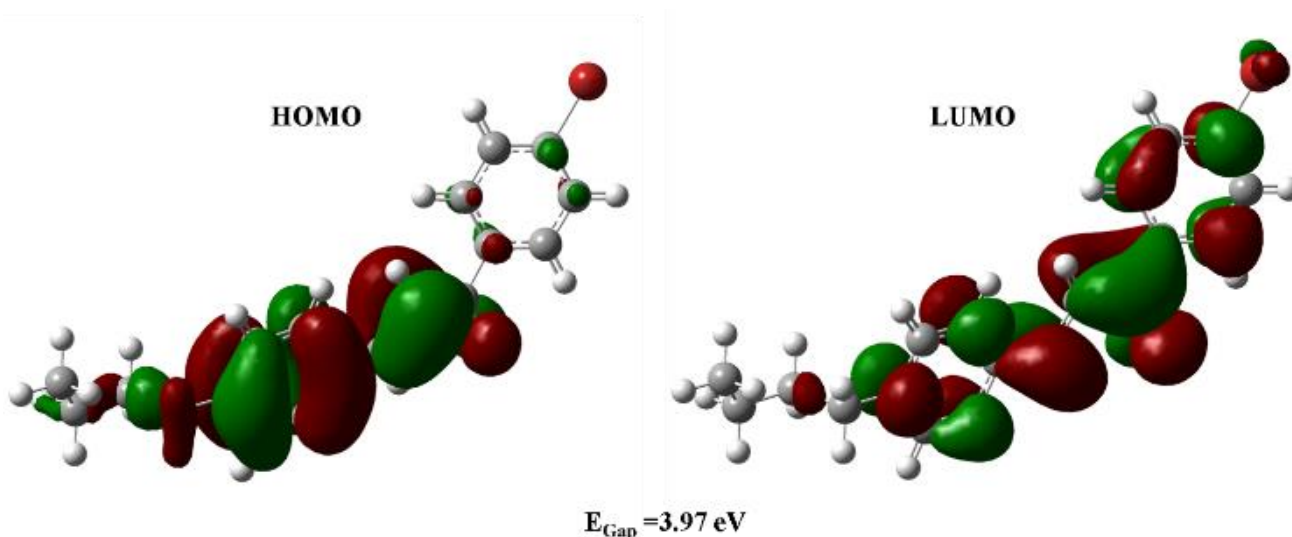


Figura 12. Representação gráfica do LUMO e HOMO e o gap de energia calculado para BBP

A lacuna de energia entre HOMO e LUMO é um índice importante para a estabilidade das moléculas, e uma pequena lacuna significa automaticamente pequenas energias de excitação para a variedade de estados excitados. Portanto, as moléculas moles, com um pequeno gap, serão mais polarizáveis do que as moléculas duras (VAZ, et al., 2016)). Aqui foram calculados Gap, dureza ( $\eta$ ) e suavidade ( $\sigma$ ) por meio das equações (CUSTODIO, et al., 2018).

$$E_{GAP} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (3)$$

$$\eta = \frac{-(E_{HOMO} - E_{LUMO})}{2} \quad (4)$$

$$\sigma = \frac{-2}{(E_{HOMO} - E_{LUMO})} \quad (5)$$

Os valores de energia para essas propriedades são:  $E_{GAP} = 3,97$  eV,  $\eta = 1,78$  eV e  $\sigma = 0,56$  eV. Comparando  $E_{GAP}$  de BBP com outras publicações de chalcona, a molécula com código CCDC 1529799 tem  $E_{GAP} = 6,4007$  eV, e a molécula CCDC 841293 possui  $E_{GAP} = 6,2611$  eV (CUSTODIO et al., 2017) e também a molécula com código CCDC 1583021, que possui  $E_{GAP} = 4,70$  eV (MICHELINI et al., 2018), a BBP apresenta um valor de  $E_{GAP}$  menor sendo ele 3,97 eV, logo podemos concluir que ela é mais reativa do que essas outras chalconas.

### 4.3 ATIVIDADE ANTI LARVICIDA

Para a verificação da atividade larvicida, os compostos devem ser ativos em concentrações abaixo de 100 mg.L<sup>-1</sup> (CHENG e colab., 2003; TARGANSKI e colab., 2021; WHO AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2009). A atividade larvicida do BBP após 48 h foi eficaz contra larvas L3 de *Ae. Aegypti*, mostrando como melhor resultado a concentração letal 50% de mortalidade de 46 mg.L<sup>-1</sup>.

Além disso, nossos resultados mostraram que, assim como a letalidade entre larvas de *Ae. Aegypti*, houve desenvolvimento larval anormal (inibição da ecdise) quando as larvas foram expostas a concentrações de BBP abaixo de 20 mg.L<sup>-1</sup>. Embora não haja letalidade nessas concentrações, as larvas expostas ao BBP por 48 h apresentaram redução gradual em sua mobilidade e letargia em relação ao controle. A Figura 13 mostra a mortalidade larval (%) em função da concentração de BBP.

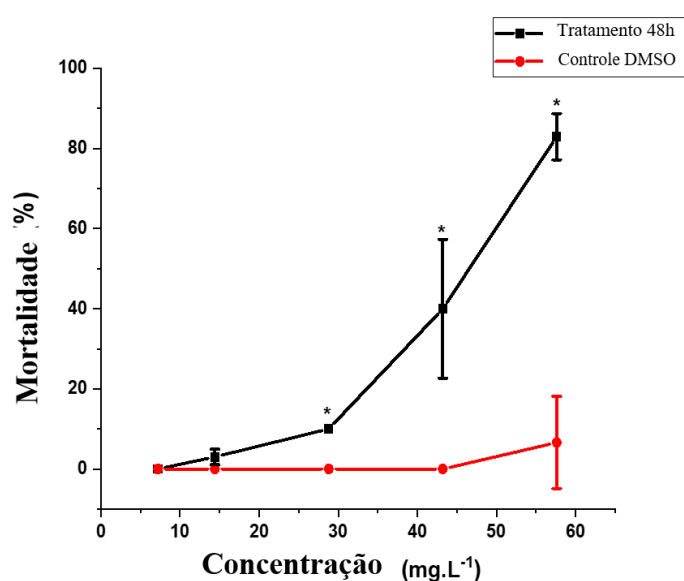
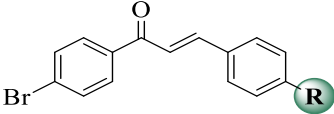


Figura 13. Mortalidade de larvas de *Ae. Aegypti* (%) em função da concentração de BBP (mg.L<sup>-1</sup>)

Foi observada uma taxa de mortalidade em função da concentração do BBP, apresentando uma taxa de até 80% a 57,6 mg L<sup>-1</sup>, em 48 h. Em comparação com a literatura, o derivado bromocalcona (BBP) apresentou maior atividade larvicida do que outros derivados bromocalcona avaliados por Kalirajan et al (2015) em *Culex sp* e *Anopheles sp* (R, 2015). Oito dessas moléculas apresentaram valores de CL50-24 h maiores que 50 mg.L<sup>-1</sup>. A Tabela 3 apresenta a relação estrutura-atividade dos derivados bromocalcona em relação ao *Ae Aegypti*.

Tabela 3. Relação estrutura-atividade de derivados bromo-chalcona em relação a *Ae. Aegypti* Mortalidade de larvas de *Ae. Aegypti* (%).

	R	Concentração (mg L <sup>-1</sup> )	Mortalidade (%)	Ref
				
1	H	100	70	2021(TARGANSKI et al., 2021)
2	NO <sub>2</sub>	100	0	2021(TARGANSKI et al., 2021)
3	OMe	100	0	2021(TARGANSKI et al., 2021)
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	54.2	75	Este trabalho

Podemos observar na Tabela 3 que há uma relação significativa entre a estrutura molecular e a atividade larvicida dos derivados de bromochalconas. Nossos resultados em comparação com a literatura demonstram que a presença do grupo (R = NO<sub>2</sub>) e o grupo doador (R = OMe) diminuiu a eficiência larvicida quando comparada à chalcona não substituída (R = H). Enquanto que, nossos estudos mostraram que a inserção do grupo butil na BBP R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> aumentou significativamente a atividade larvicida dos derivados bromochalcona, podendo esse aumento da atividade larvicida do BBP estar relacionado ao aumento em sua lipofilicidade.

Os resultados obtidos são promissores, sendo que derivados de bromochalcona com grupos mais lipofílicos (por exemplo, butila) podem apresentar características importantes para o controle de insetos vetores, como o *Ae. Aegypti*. Esses derivados de bromochalcona (um produto natural derivado) devem continuar sendo estudados de forma que possa ser disponibilizado como um dos larvicidas atualmente disponíveis.

#### 4.4 OUTROS RESULTADOS

Como demais resultados temos o artigo publicado na revista Journal of Molecular Modeling “Synthesis, Characterization and Computational Study of a New Heteroaryl Chalcone”, ele apresenta a síntese da molécula chalcona (E) -3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-il)-prop-2-en-1-one, juntamente com a caracterização cristalográfica e o estudo teórico sobre propriedades eletrônicas da molécula. Sendo que as minhas contribuições diretas para o artigo foram as análises estruturais do composto com as interações intermoleculares, e a análise da Superfície de Hirshfeld, o artigo na integra pode ser encontrado no Anexo I.

Além desses trabalhos realizados um outro composto derivado de chalcona com grupo metil como substituinte do bromo mostrado na Figura 14 está sendo investigado, no qual está sendo realizado um estudo semelhante ao BBP vislumbradas a possibilidade de realizar um comparativo e as diferenças características entre as duas moléculas O arquivo CIF reportado pode ser encontrado no Anexo II.

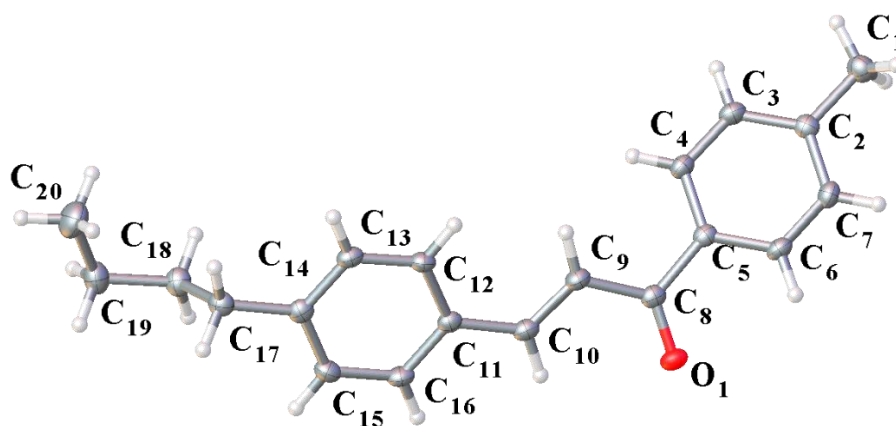


Figura 14. Ortep do (E) -3-(4-butilfenil) -1-(p-tolil) prop-2-en-1-ona,  $C_{20}H_{22}O$ .

## 5 CONCLUSÃO

Dada a importância e ampla aplicação das chalconas e seus derivados este projeto teve como principal objetivo caracterizar a estrutura cristalina da BBP e observar sua aplicação como potencial agente antilarvicida o composto foi sintetizado caracterizado, sendo a cristalografia utilizada como metodologia para elucidação da estrutura cristalina se mostrou excelente, de forma que foi possível descrever a estrutura com precisão a partir do conjunto de dados obtidos com a difração de raios X. A caracterização estrutural mostra que o estado sólido da BBP é estabilizado por interações intermoleculares  $C - H \cdots O$  e  $C - H \cdots \pi$ , sendo sua conformação molecular não planar. Os cálculos teóricos juntamente com o MPE indicam sítios eletrofílicos próximos a átomos de oxigênio e nucleofílicos em torno do hidrogênio da cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada. O  $E_{GAP}$  é 3,79 eV o que é mais polarizável do que estruturas semelhantes relatadas.

O composto apresentou ainda uma atividade larvicida promissora (mortalidade de até 80% a  $57,6 \text{ mg. L}^{-1}$ ) contra o *Ae. Aegypti*. Estas percepções estruturais descritas indicam que derivados de bromochalcona contendo grupos lipofílicos atuam como antilarvicidas potenciais. Estudos complementares devem ser realizados a fim de que a BBP possa se tornar um agente antilarvicida disponível no mercado.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, Antônio S. N. e colab. **Synthesis, characterization, and computational study of a new heteroaryl chalcone**. *Journal of Molecular Modeling*, v. 26, n. 9, p. 243, 20 Set 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00894-020-04506-1>>.

BARBERATO, Claudio. **Introdução a cristalografia geométrica e determinação de estruturas de pequenas moléculas por difração de raios-X**. 1992a. Universidade de São Paulo, São Carlos, 1992. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/54/54132/tde-09042014-160458/>>. Acesso em: 31 out 2019.

BARBERATO, Claudio. **Introdução a cristalografia geométrica e determinação de estruturas de pequenas moléculas por difração de raios-X**. 1992b. Universidade de São Paulo, São Carlos, 1992. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/54/54132/tde-09042014-160458/>>. Acesso em: 5 nov 2019.

BOLTON, Evan E. e colab. **Chapter 12 PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities**. [S.l.]: Elsevier B.V., 2008. v. 4. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1)>.

BORGES, PAULA FIGLIUOLO DA CRUZ. **MONITORAMENTO E CONTROLE DE MOSQUITOS VETORES: UMA PROPOSTA PARA AVANÇAR NO CONHECIMENTO E NO CONTROLE DE Aedes Aegypti e Aedes albopictus**. 2018. INSTITUTO OSWALDO CRUZ Programa, 2018.

BURMAOGLU, Serdar e colab. **Design, synthesis and biological evaluation of novel bischalcone derivatives as potential anticancer agents**. *Bioorganic Chemistry*, v. 111, p. 104882, 1 Jun 2021.

CARVALHO, Paulo S. e colab. **Structural and Theoretical Investigation of Anhydrous 3,4,5-Triacetoxybenzoic Acid**. *PLOS ONE*, v. 11, n. 6, p. e0158029, 29 Jun 2016. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0158029>>.

CHENG, Sen Sung e colab. **Bioactivity of selected plant essential oils against the yellow fever mosquito Aedes aegypti larvae**. *Bioresource Technology*, v. 89, n. 1, p. 99–102, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12676507/>>. Acesso em: 1 mar 2021.

CHIDANGIL, Santhosh e SHUKLA, Manoj K. e MISHRA, Phool C. **A molecular electrostatic potential mapping study of some fluoroquinolone anti-bacterial agents**. *Journal of Molecular Modeling*, v. 4, n. 8, p. 250–258, 1998.

CHRISTOPHER HAMMOND. **The Basics of Crystallography and**

**Diffraction.** Oxford NewYork: Oxford University Press, 2009. v. 190.

COTTRELL, Simon J. e colab. **Validating and Understanding Ring Conformations Using Small Molecule Crystallographic Data.** Journal of Chemical Information and Modeling, v. 52, n. 4, p. 956–962, 23 Abr 2012. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci200439d>>. Acesso em: 13 fev 2020.

CUNHA, Carlos Eduardo Peixoto Da. **ESTUDO ESTRUTURAL DA IMINOCHALCONA C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> E SEU POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO.** 2017. 49 f. UniEVANGÉLICA ANÁPOLIS, 2017.

CUSTODIO, Jean e colab. **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. Disponível em: <[http://jbcs.sbq.org.br/audiencia\\_pdf.asp?aid2=4943&nomeArquivo=2017-0040AR.pdf](http://jbcs.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=4943&nomeArquivo=2017-0040AR.pdf)>.

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

DÍAZ-TIELAS, C. e colab. **Biological Activites And Novel Applicantions Of Chalcones.** Planta Daninha, v. 34, n. 3, p. 607–616, 1 Jul 2016.

DOLOMANOV, Oleg V. e colab. **OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program.** Journal of Applied Crystallography, v. 42, n. 2, p. 339–341, 24 Jan 2009.

ECKERT, Michael. **Disputed discovery: the beginnings of X-ray diffraction in crystals in 1912 and its repercussions**This Laue centennial article has also been published in *Zeitschrift für Kristallographie* [Eckert (2012). *Z. Kristallogr.* **227** , 27–35]. . Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography, v. 68, n. 1, p. 30–39, 1 Jan 2012.

FERREIRA, Maria K.A. e colab. **Chalcones pharmacological potential: A brief review.** Revista Virtual de Química, v. 10, n. 5, p. 1455–1473, 2018.

GIACOVAZZO, Carmelo. **Fundamentals of crystallography.** 3 ed. ed. Oxford, NewYork: Oxford University Press, 2011.

GLUSKER, Jenny Pickworth. e TRUEBLOOD, Kenneth N. **Crystal structure analysis : a primer.** Third Edit ed. Oxford NewYork: Oxford University Press, 2010.

HAROON, Muhammad e colab. **Synthesis, spectroscopic, SC-XRD characterizations and DFT based studies of ethyl2-(substituted-(2-benzylidenehydrazinyl))thiazole-4-carboxylate derivatives.** Journal of Molecular Structure, v. 1187, p. 164–171, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.075>>.

JOHNSTON, Ryne C. e CHEONG, Paul Ha Yeon. **C-H...O non-classical hydrogen bonding in the stereomechanics of organic transformations: Theory and recognition**. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 11, n. 31, p. 5057–5064, 2013.

LEE, Seok Hee e colab. **Identification of plant compounds that disrupt the insect juvenile hormone receptor complex**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 112, n. 6, p. 1733–1738, 10 Feb 2015. Disponível em: <[www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1424386112/-/DCSupplemental](http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1424386112/-/DCSupplemental).[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1424386112](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1424386112)>. Acesso em: 18 fev 2021.

M. J. FRISCH, G. W. TRUCKS, H. B. SCHLEGEL, G. E. SCUSERIA, M. A. ROBB, J. R. CHEESEMAN, G. SCALMANI, V. BARONE, B. MENNUCCI, G. A. PETERSSON, H. NAKATSUJI, M. CARICATO, X. LI, H. P. HRATCHIAN, A. F. IZMAYLOV, J. BLOINO, G. ZHENG, J. L. SONNENBERG, M. HAD, And D. J. Fox. **Gaussian 09**. . Wallingford CT: [s.n.], 2009

MACRAE, Clare F. e colab. **Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures**. *Journal of Applied Crystallography*, v. 41, n. 2, p. 466–470, 2008.

MARCOVICZ, Camila. **Síntese, caracterização, análises conformacional e atividade biológica de 2', 3' e 4' – bromochalconas**. 2018. Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018. Disponível em: <<http://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/2899>>. Acesso em: 20 jul 2021.

MATHEW, Bijo e colab. **Heteroaryl chalcones: Mini review about their therapeutic voyage**. *Biomedicine and Preventive Nutrition*, v. 4, n. 3, p. 451–458, 2014.

MCKINNON, Joshua J. e JAYATILAKA, Dylan e SPACKMAN, Mark A. **Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces**. *Chemical Communications*, n. 37, p. 3814–3816, 2007.

MCKINNON, Joshua J. e SPACKMAN, Mark A. e MITCHELL, Anthony 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.

MELO, Ezequiel Borges. **SÍNTESE E DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DO COMPLEXO NI(II)(L-TREONINA) 2 (H 2 O) 2 POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAIS**. 2015. 67 f. Universidade Federal do Maranhão, 2015.

MICHELINI, L. J. e colab. **A novel potential anticancer chalcone: Synthesis, crystal structure and cytotoxic assay**. *Journal of Molecular Structure*, v. 1168, p. 309–315, 2018.

MILLAM, Roy Dennington and Todd A. Keith and John M. **GaussView Version 6**. Wallingford CT: Gaussian Inc. Disponível em: <<https://gaussian.com/citation/>>. , 2016

MKAOUAR, Imen e colab. **Synthesis, crystal structure, thermal analysis, vibrational study dielectric behaviour and Hirshfeld surface analysis of [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> SnCl<sub>6</sub> (Cl)<sub>2</sub>**. Journal of Molecular Structure, v. 1115, n. Cl, p. 161–170, Jul 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.02.070>>.

MOLLOY, Kieran C. **Group Theory for Chemists**. Molloy, K.C: Macmillan, 2011.

MOREIRA, C. A. e colab. **A comprehensive study on crystal structure of a novel sulfonamide-dihydroquinolinone through experimental and theoretical approaches**. Journal of Molecular Modeling, v. 25, n. 7, 2019.

MÜLLER, Peter. **Crystal Structure Refinement A Crystallographer's Guide to SHELXL**. Cambridge, USA: Oxford University Press, 2006.

NAPOLITANO, Hamilton B. e colab. **Análise da difração dos Raios X**. Revista Processos Químicos, v. 1, n. 1, p. 35–45, 2 Jan 2007.

OLIVEIRA, S. S. e colab. **Synthesis, characterization, and computational study of the supramolecular arrangement of a novel cinnamic acid derivative**. Journal of Molecular Modeling, v. 23, n. 2, p. 1–12, 1 Fev 2017.

PAUL, Peter Ewald. **Fifty Years of X-ray Diffraction**. First ed. Glasgow, Scotland: First published for the International Union of Crystallography 1962 by N.V.A. Oosthoek's Uitgeversmaatschappij, Utrecht, The Netherlands, 1962.

EDENBERG, Klaus. Chemical Applications of Group Theory. Inorganic Chemistry. Broadway, New York: Inorg. Chem, 1964. v. 3. p. 784.

SALLUM, Lóide O. e colab. **Molecular modeling of cytotoxic activity of a new terpenoid-like bischalcone**. New Journal of Chemistry, v. 43, n. 47, p. 18451–18460, 2019.

SECHINI, Marlon Norberto e FLORIANÓPOLIS, Cordeiro. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS DERIVADAS DA 3,4,5-TRIMETOXIACETOFENONA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEUCÊMICA**. . [S.l: s.n.], 2010.

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

SPACKMAN, Mark A. e JAYATILAKA, Dylan. **Hirshfeld surface analysis**. CrystEngComm, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.

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

2009.

TARGANSKI, Sabrina K. e colab. **Larvicidal activity of substituted chalcones against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and non-target organisms.** *Pest Management Science*, v. 77, n. 1, p. 325–334, 1 Jan 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729190/>>. Acesso em: 18 fev 2021.

THANIGAIMANI, Kaliyaperumal e colab. **A new chalcone structure of (E)-1-(4-Bromophenyl)-3-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one: Synthesis, structural characterizations, quantum chemical investigations and biological evaluations.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 149, p. 90–102, 5 Out 2015.

VAZ, e colab. **Dihydroquinoline derivative as a potential anticancer agent: synthesis, crystal structure, and molecular modeling studies.** *Molecular Diversity*, n. 0123456789, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11030-019-10024-x>>.

VAZ, e colab. **Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue.** *RSC Advances*, v. 6, n. 82, p. 79215–79227, 2016.

WHO AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES. **Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control.** World Health Organization. [S.l: s.n.], 2009. p. 1–144. Disponível em: <[www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)>. Acesso em: 1 mar 2021.

WOLFF, SK e GRIMWOOD, DJ e MCKINNON, JJ. **Crystal explorer.** 2012.

## ANEXO I

Artigo Científico publicado no *Journal of Molecular Modeling* (2020) 26:243

<https://doi.org/10.1007/s00894-020-04506-1>

**SPRINGER NATURE LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Oct 07, 2021

---

---

This Agreement between Ms. Pollyana Firmino ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5163681163873
License date	Oct 07, 2021
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Journal of Molecular Modeling
Licensed Content Title	Synthesis, characterization, and computational study of a new heteroaryl chalcone
Licensed Content Author	Antônio S. N. Aguiar et al
Licensed Content Date	Aug 20, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	no

Circulation/distribution 1 - 29

Author of this Springer  
Nature content yes

Title ANALISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
LARVICIDA DO DERIVADO DE BROMOCHALCONA  
C19H19BrO

Institution name Universidade Estadual De Goias

Expected presentation  
date Oct 2021

Order reference  
number ANALISE ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
LARVICIDA DO DERIVADO DE BROMOCHALCONA  
C19H19BrO

Ms. Pollyana Firmino  
Trab. São Carlense, 400 - Parque Arnold

Requestor Location  
São Carlos, 13566590  
Brazil  
Attn: Ms. Pollyana Firmino

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

### Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

#### 1. Grant of License

**1. 1.** The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.

**1. 2.** The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

**1. 3.** If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

## 2. Scope of Licence

**2. 1.** You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.

**2. 2.** A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.

**2. 3.** Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee.

Please apply to

[Journalpermissions@springernature.com](mailto:Journalpermissions@springernature.com)/[bookpermissions@springernature.com](mailto:bookpermissions@springernature.com) for these rights.

**2. 4.** Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

**2. 5.** An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

## 3. Duration of Licence

**3. 1.** A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

## 4. Acknowledgement

**4. 1.** The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

## 5. Restrictions on use

**5. 1.** Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any

other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

**5. 2.** You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

**5. 3.** Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

## 6. Ownership of Rights

**6. 1.** Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

## 7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

## 8. Limitations

**8. 1. BOOKS ONLY:** Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline ([www.sherpa.ac.uk/romeo/](http://www.sherpa.ac.uk/romeo/)).

**8. 2.** For content reuse requests that qualify for permission under the [STM Permissions Guidelines](#), which may be updated from time to time, the STM Permissions Guidelines supersede the terms and conditions contained in this licence.

## 9. Termination and Cancellation

**9. 1.** Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

**9. 2.** Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

## **Appendix 1 — Acknowledgements:**

### **For Journal Content:**

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)

### **For Advance Online Publication papers:**

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)

### **For Adaptations/Translations:**

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)

### **Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:**

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)

### **For Advance Online Publication papers:**

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM])

### **For Book content:**

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc)] [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)

### **Other Conditions:**

Version 1.3

Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.



# Synthesis, characterization, and computational study of a new heteroaryl chalcone

Antônio S. N. Aguiar<sup>1</sup> · Jaqueline E. Queiroz<sup>2</sup> · Pollyana P. Firmino<sup>1</sup> · Wesley F. Vaz<sup>1</sup> · Ademir J. Camargo<sup>1</sup> · Gilberto L. B. de Aquino<sup>1,2</sup> · Hamilton B. Napolitano<sup>1,3</sup> · Solemar S. Oliveira<sup>1</sup>

Received: 17 March 2020 / Accepted: 4 August 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

## Abstract

This work presents the synthesis of the chalcone (E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(furan-2-yl)-prop-2-en-1-one molecule through the equimolar reaction between 1-(furan-2-yl)-ethenone and 2,6-difluorobenzaldehyde. The crystallographic characterization and the extensive theoretical study regarding electronic properties were obtained. The supramolecular arrangement was described by X-ray diffraction and Hirshfeld surfaces. Optimized geometrical structure was obtained by density functional theory, and the electronic study for differences between the solid and gas phases was carried out with M062-X at 6-311++G(2d,2p) basis set. Natural bond orbital, frontier molecular orbitals (HOMO-LUMO), and molecular electrostatic potential map were determined to elucidate the information related to the charge transfer in the molecule. The theoretical and experimental vibrational spectra were plotted, which included the IR intensities, the calculated and experimental vibrational frequencies, and the assigned vibrational modes for the main groups of DTP.

**Keywords** DFT · X-ray diffraction · Chalcone

## Introduction

Chalcones are natural precursors of flavonoids which are secondary metabolites in plants [1, 2] and the yellow pigments of flowers that can be found in various parts of plants [3]. Biologically, chalcones can be defined as a class of compounds belonging to the family of phytoalexins produced during the biosynthesis of flavonoids [1] with various biological activities. In addition to natural sources, chalcones can be

synthesized by different methods, such as Claisen-Schmidt aldol condensation, Wittig reactions and Friedel-Crafts acylation [4] and substitution [5], isomerization [6], and oxidative cyclizing methods [7]. Structurally, chalcones belong to 1,3-diphenyl-2-propen-1-one skeleton group, with two aromatic rings separated by an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone group ( $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ), which is related to their various biological activities [8, 9], such as bactericide [9], fungicide [10], antiviral [11], antiprotozoal [12, 13], insecticide [14], anthelmintic [15], anti-inflammatory [9], enzymatic inhibition [16], antitumor [17], cytotoxic [18], and chemopreventive [19, 20].

The knowledge of molecular conformation and supramolecular arrangement is useful for understanding their chemical, physicochemical, and biological properties [21, 22]. Several techniques make it possible to understand the matter at the atomic level, including X-ray diffraction (XRD) [23–29]. Thus, considering the importance of structural conformation organic compounds as a precursor tool of structure-biological activity relationship, this study focuses on the synthesis, characterization, crystallographic study, and theoretical calculations of (E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(furan-2-yl)-prop-2-en-1-one (DTP).

The functional density theory (DFT) was used for the molecule in gas phase, using the functional M062-X [30], in order to obtain the geometric parameters, such as lengths and

---

This paper belongs to Topical Collection XX—Brazilian Symposium of Theoretical Chemistry (SBQT2019)

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00894-020-04506-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Solemar S. Oliveira  
Solemar@ueg.br

<sup>1</sup> Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

<sup>2</sup> Laboratório de pesquisa em Bioprodutos e Síntese, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

<sup>3</sup> Laboratório de Novos Materiais, Centro Universitário de Anápolis, Anápolis, GO, Brazil

connection angles, and the theoretical data obtained were compared with the experimental data. An analysis of the molecular boundary orbitals, HOMO (highest occupied molecular orbital) and LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) [31], was verified in order to provide a prediction of the chemical bond type behavior occurring in the molecule, in addition to predicting intramolecular bonds. Load transfer interactions were analyzed by calculating natural bond orbitals (NBOs) in order to observe molecular stability. Furthermore, analysis of the map of molecular electrostatic potential (MEP) [32] was performed to provide a prediction of the types of interactions and acid-base behavior, through the charge distribution on its electronic isodensity surface.

## Experimental and computational approach

### Synthesis and crystallization

The chalcone was prepared by equimolar reaction of 1-(furan-2-yl)-ethenone and 2,6-difluorobenzaldehyde (Scheme 1) in a minimum amount of absolute ethanol (0.5 mL). Then, pulverized KOH was added. The reaction was carried out at room temperature, and after KOH addition and few minutes of manual shaking continues, the reaction was completed, and the precipitate obtained was collected by vacuum filtration and further purified by absolute ethanol crystallization. The progress of the reaction was monitored using thin layer chromatography (TLC). A white and powdery product (90%) was obtained. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), mass spectrometry (MS), and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance (NMR) data of the DTP chalcone are given as follows:  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$  (234.2 g/mol); white solid, 90% yield and m.p. 102.1 °C; **IR** (KBr): 3048, 1650, 1580, 1390, 860, and 770  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** m/z: 234, 215, 139, and 95;  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 6.87 (t,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.51 (dd,  $J=3.5, 1.7$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.98 (s), 162.06 (dd,  $J=256.0, 6.8$  Hz), 153.59 (s), 146.87 (s), 145.95 (s), 131.30 (t,  $J=11.1$  Hz), 129.79 (t,  $J=2.2$  Hz), 126.82 (t,  $J=8.5$  Hz), 118.03 (s), 112.56 (s), 111.91 (dd,  $J=21.4, 4.7$  Hz). To grow DTP single crystals used dichloromethane as a solvent. In a conical flask with a known volume of the solvent, the finely powdered sample was added. Then, the solution was kept at

room temperature for slow evaporation for 72 h until the crystal formation.

### Crystallographic characterization

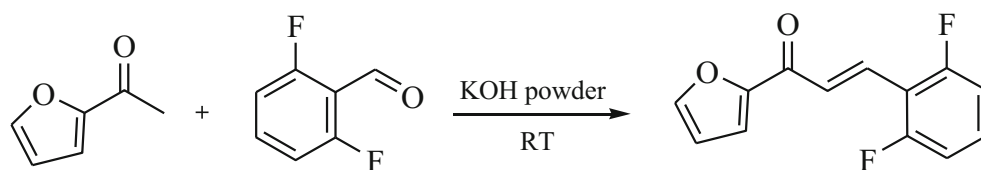
The XRD measurements were performed in a Bruker D8 Discover diffractometer. Monochromatic radiation from a copper anode tube coupled to a Johansson monochromator for  $\text{K}\alpha 1$  operating at 40 kV and 40 mA was used, with Bragg Bryant configuration  $\theta$ - $2\theta$ , one-dimensional detector Lynxeye®, a range of  $2\theta$  of 5 to 80°, with a pitch of 0.01°. The samples were kept in rotation at 15 rpm during the measurement. Origin was used to determine the observed diffraction peak positions. Moreover, using the Bruker APEX II CCD X-ray diffractometer (MoKa radiation 0.71073 Å), at room temperature, the single crystal XRD of DTP was collected. The structure was solved using direct methods (ShelXS) [34] and reflections were merged by SHELXL [35] according to the crystal. DTP molecule crystallized in P-1 triclinic space group, the parameters from the cell was  $a=7.7210$  (9) Å,  $b=7.7811$  (9) Å,  $c=17.877$  (2) Å;  $\alpha=88.108$  (3)°,  $\beta=88.579$  (3)°,  $\gamma=86.779$  (3)°, the H atoms were fixed, and the crystal was refined as a two-components twin, giving a final BASF value of 0.14993. Through the Olex2-1.3 software, it was obtained the ORTEP diagram (Fig. 1) indicating two independent molecules in the asymmetric unit.

### Hirshfeld surface analyses

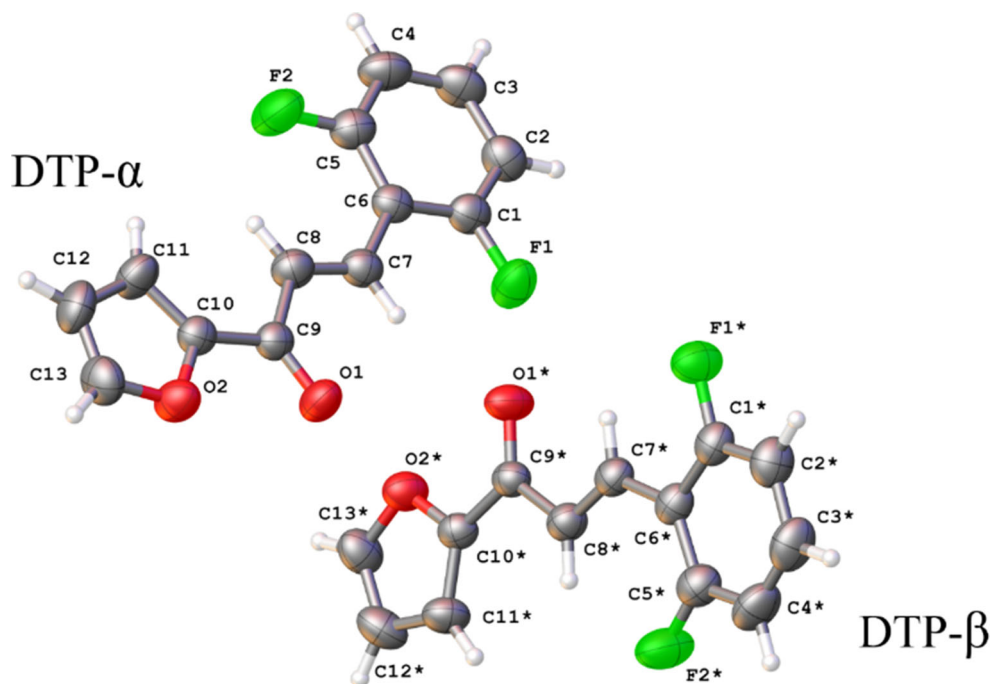
Molecular Hirshfeld surfaces (HS) are constructed by partitioning space in the crystal into regions where the electron distribution of a sum of spherical atoms for the molecule (the promolecule) dominates the corresponding sum over the crystal (the procrystal) [33]. Using the Crystalexplorer17 software was possible to provide a three-dimensional graphics of the electronic density from the molecules in the crystalline state occupied [34], in which a useful tool is the distance normalized mapped based on two distances called  $d_{\text{norm}}$ . Also,  $d_c$  is the surface distance to closer exterior atom and  $d_i$  is the surface distance to closer interior atom [35].

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_c - r_c^{\text{vdW}}}{r_c^{\text{vdW}}} \quad (1)$$

**Scheme 1** Synthesis of DTP



**Fig. 1** ORTEP diagram showing two independent molecules in the asymmetric unit (DTP- $\alpha$  and DTP- $\beta$ ) drawing with 50% probability ellipsoids



Considering the crystalline environment, the shape index identifies complementary hollows (red) and bumps (blue) where two molecular surfaces touch one another [35]. The two-dimensional plots show the representation for intermolecular interactions, and the obvious characteristics of these plots are their pseudo-symmetry about the diagonal where  $d_i = d_c$  [36].

## Theoretical calculation

The geometric properties of the DTP molecule were obtained through DFT, implemented in the Gaussian09 software package [37], in gas phase. The correlation and exchange functional used on theoretical calculations were M062-X with 6-311++G(2d,2p) basis set. The absence of imaginary frequency showed that the structure finds in a minimum on the potential energy hypersurface. Crystallographic DTP output was used as input for theoretical calculations of HOMO-LUMO orbitals, MEP map, and NBO. The functional M062-X was parameterized for non-metallic atoms and also recommended for main thermochemical group applications, non-covalent interactions, and electronically excited energies [30].

Frontier molecular orbitals play an important role to understand the mechanisms of chemical reactions and to influence the electrical and optical properties. The HOMO of chalcone molecules interacts directly with LUMO characterizing potential interactions between donor and receptor electrons throughout the reaction process. A large gap between these orbitals corresponds to higher chemical stability and high excitation energy of the chalcone [38, 39]. The analysis of interaction of NBO was carried out at M062-X/6-311++G(d,p) level of theory, implemented in the program package

Gaussian09. The results obtained were displayed in a table, where are found the second-order hyperconjugative interactions between filled orbitals (donor) and empty orbitals (receiver), the stabilization energies, and the energy difference between the donor and acceptor NBOs. The electron density can be determined by the MEP map, and the potential  $V(\mathbf{r})$  at a point  $\mathbf{r}$  in space can be obtained by the following:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\mathbf{r}_{\alpha} - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}', \quad (2)$$

where  $Z_{\alpha}$  is the charge on nucleus  $\alpha$  located at point  $\mathbf{r}_{\alpha}$ , and  $\rho(\mathbf{r}')$  is the charge density at point  $\mathbf{r}'$  in space. The first term represents the electrostatic potential created by the nucleus, and the second term is created by the electrons as a function of electronic density [32].

## Results and discussion

### Solid state description

The DTP is a heteroaryl chalcone where benzenic ring has two fluorine atoms bonded at *ortho* position and the furan ring is bonded to C atom of the carbonyl group. In the asymmetric unit of DTP were observed two independent molecules, named as, DTP- $\alpha$  and DTP- $\beta$  (Fig. 1), being non-overlapping structures (Fig. 2). In terms of planarity, the DTP- $\alpha$  molecule is more planar than DTP- $\beta$ , and the angle between the aromatic rings is 2.37 and 8.06°, respectively.

The disposition of the furan rings differs by the torsion  $C_8-C_9-C_{10}-C_{11}$ :  $179.96$  and  $177.42^\circ$  and the angle  $C_8-C_9-C_{10}$ :  $115.68$  and  $117.11^\circ$  for DTP- $\alpha$  and DTP- $\beta$ , respectively. Moreover, for the torsion  $C_8-C_6-C_7-C_1$ , they have a minimum difference,  $\approx 1^\circ$ . The main crystallographic data of DTP are shown in Table 1.

The conformations and molecular interaction analysis [40, 41] indicate DTP $\alpha$  forming the following two chains:  $C_{11}-H_{11}\cdots F_1$   $C_1^1(6)$  and  $C_{12}-H_{12}\cdots O_1$   $C_1^1(9)$  that grow along to the “a” axis (Fig. 3a). In the other hand, the molecular packing of DTP has another two interactions, where DTP- $\beta$  molecules form  $C_{12}^*-H_{12}^*\cdots O_1^*$   $C_1^1(9)$  and  $C_{11}^*-H_{11}^*\cdots F_1^*$   $C_1^1(9)$  chains that grow along to the “c” axis (Fig. 3b). Finally, Fig. 3c represents the molecular packing of DTP, whereas observed intermolecular interaction geometries are shown in Table 2.

A topological analysis from HS, using  $d_{\text{norm}}$  representation, confirms the interactions (1)  $C_{11}-H_{11}\cdots F_1$  and (2)  $C_{12}-H_{12}\cdots O_1$ , represented by two red dots in Fig. 4a. In the same way, the interactions (3)  $C_{11}^*-H_{11}^*\cdots F_1^*$  and (4)  $C_{12}^*-H_{12}^*\cdots O_1^*$  are represented in Fig. 4b. The absence of other red dots on  $d_{\text{norm}}$  surface indicates that those interactions are dominant. Furthermore, in the shape index representation, the red concave region shows the presence of an interaction  $C-H\cdots\pi$  involving the atoms  $C_{13}-H_{13}$  and the centroid (Cg1) composed for the  $O_2^*$ ,  $C_{10}^*$ ,  $C_{11}^*$ ,  $C_{12}^*$ ,  $C_{13}^*$  atoms from the

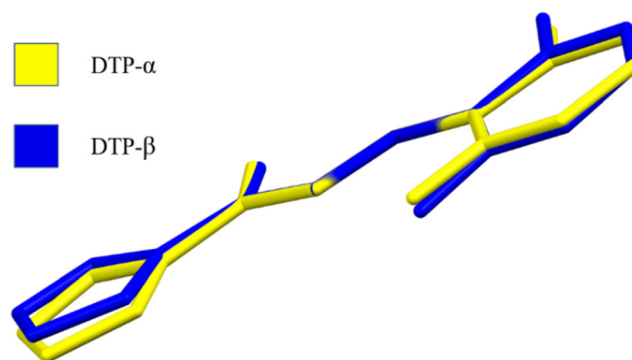


Fig. 2 Overlapping of two independent molecules of DTP

furan ring of DTP- $\beta$  molecule (Fig. 4c). The same pattern is observed for DTP- $\beta$  molecule, involving the atoms  $C_3^*$ ,  $H_3^*$  and the centroid (Cg2) formed by the  $O_2$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$ ,  $C_{12}$  and  $C_{13}$  atoms from de furan ring (Fig. 4d).

The fingerprint plot of DTP- $\alpha$  and DTP- $\beta$  is shown in Figs. 5 and 6, respectively. The colors represent the number of points that share the same  $d_i$ ,  $d_e$  coordinate (light blue: many; dark blue: few). The combination of  $d_i$  and  $d_e$  in the fingerprint provides a summary of intermolecular contacts in the crystal [42]. The major contribution is from  $C\cdots H$  (24.5%) DTP- $\alpha$  (Fig. 7) and  $C\cdots H$  (23.8%) DTP- $\beta$  (Fig. 8). This is evidence that Van der Waals forces exert an important influence on the stabilization of the packing [43].

Table 1 Crystallographic data for DTP

Crystal data	
Chemical formula	$2(C_{13}H_8F_2O_2)$
$M_r$	468.39
Crystal system, space group	Triclinic, $P1$
Temperature (K)	296
$a, b, c$ ( $\text{\AA}$ )	7.7210 (9), 7.7811 (9), 17.877 (2)
$\alpha, \beta, \gamma$ ( $^\circ$ )	88.108 (3), 88.579 (3), 86.779 (3)
$V$ ( $\text{\AA}^3$ )	1071.4 (2)
$Z$	2
Radiation type	Mo $K\alpha$
$\mu$ ( $\text{mm}^{-1}$ )	0.12
Crystal size (mm)	$0.45 \times 0.29 \times 0.28$
Data collection	
Diffractionmeter	Bruker APEX-II CCD
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.666, 0.745
No. of measured, independent, and observed [ $I > 2\sigma(I)$ ] reflections	27,070, 4373, 3707
$R_{\text{int}}$	0.044
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ ( $\text{\AA}^{-1}$ )	0.627
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.058, 0.218, 1.14
No. of reflections	4373
No. of parameters	308
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ ( $e \text{\AA}^{-3}$ )	0.23, $-0.22$

**Table 2** Intermolecular interactions for DTP

Atoms	D–H (Å)	H⋯A (Å)	D⋯A (Å)	D–H⋯A(°)
C <sub>11</sub> –H <sub>11</sub> ⋯F <sub>1</sub> <sup>i</sup>	0.93	2.38	3.255 (4)	158
C <sub>12</sub> –H <sub>12</sub> ⋯O <sub>1</sub> <sup>i</sup>	0.93	2.44	3.345 (4)	165
C <sub>12</sub> *–H <sub>12</sub> *⋯O <sub>1</sub> * <sup>ii</sup>	0.93	2.39	3.305 (4)	168
C <sub>11</sub> *–H <sub>11</sub> *⋯F <sub>1</sub> * <sup>ii</sup>	0.93	2.44	3.351 (4)	166

Symmetry codes: (i)  $x, y-1, z$ ; (ii)  $x+1, y, z$

Additionally, the crystalline state of DTP chalcone was characterized by DSC and TG/DTG analysis. The DSC measurement shows only one endothermic event centered at 102.1 °C for heating process (Fig. 7a), and absence of weight loss detected before 125 °C (Fig. 8) indicates endothermic event associated with a solid-liquid phase transition. This transformation is reversible since there is a peak at 72.5 °C during cooling cycle of DSC (associated to crystallization process). The enthalpy variation ( $\Delta H$ ) calculated for fusion and crystallization was  $-24.17 \text{ kJ mol}^{-1}$  and  $28.95 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectively. The experimental UV–vis spectrum (Fig. 9) showed an absorption maximum at 330 nm. The  $\lambda_{\text{max}}$  values for these  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compound can be attributed to the  $\pi \rightarrow \pi^*$  transition of the carbonyl group [43].

### Molecular modeling analysis

The structural properties of DTP molecule obtained by the DFT are shown in Tables 3 and 4. It is observed a planar structure due to the presence of many  $\pi$  interaction systems.

The bond lengths of carbon atoms in the aromatic ring are approximately equal. The C<sub>11</sub>–C<sub>12</sub> bond is slightly larger than the other bonds (about 5.0% larger). C<sub>6</sub>–C<sub>7</sub> and C<sub>8</sub>–C<sub>9</sub> bonds are  $\sigma$  bonds, while C<sub>7</sub>–C<sub>8</sub> is a  $\pi$  bond in the aliphatic structure. Regarding this difference, the C<sub>7</sub>–C<sub>8</sub> bond is about 9.3% lower than C<sub>6</sub>–C<sub>7</sub> and C<sub>8</sub>–C<sub>9</sub> bond lengths. Compared with solid state, the theoretical results showed small relative differences obtained by the expression

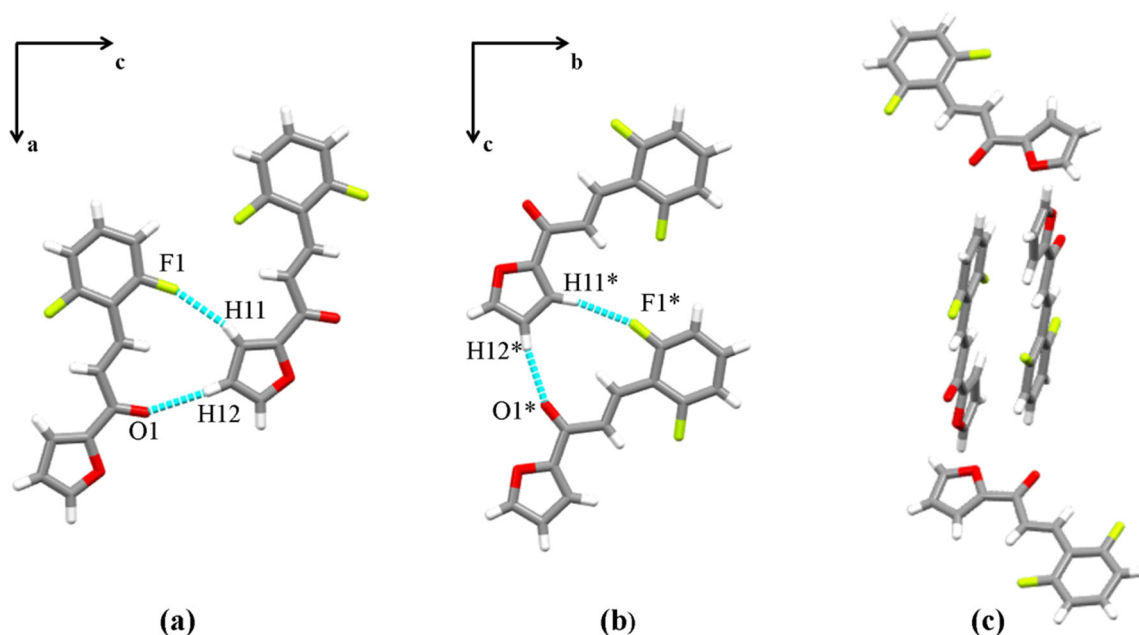
$$\Delta B = \frac{|B_{XRD} - B_{DFT}|}{B_{XRD}} 100 \quad (3)$$

remaining in the range of 0.06 to 1.93%. Here,  $B_{XRD}$  is the bond length obtained experimentally by XRD and  $B_{DFT}$  is the bond length obtained theoretically by DFT. Figure 10 presents the graph of comparison between the results of the bond lengths obtained experimentally and theoretically. This shows that the dispersion between these results is small, where the values are in the vicinity of the line  $f(x) = x$ . The bond length values and their relative differences ( $\Delta B$ ) can be seen from Table 3.

Similarly, the relative difference found for the bond angles

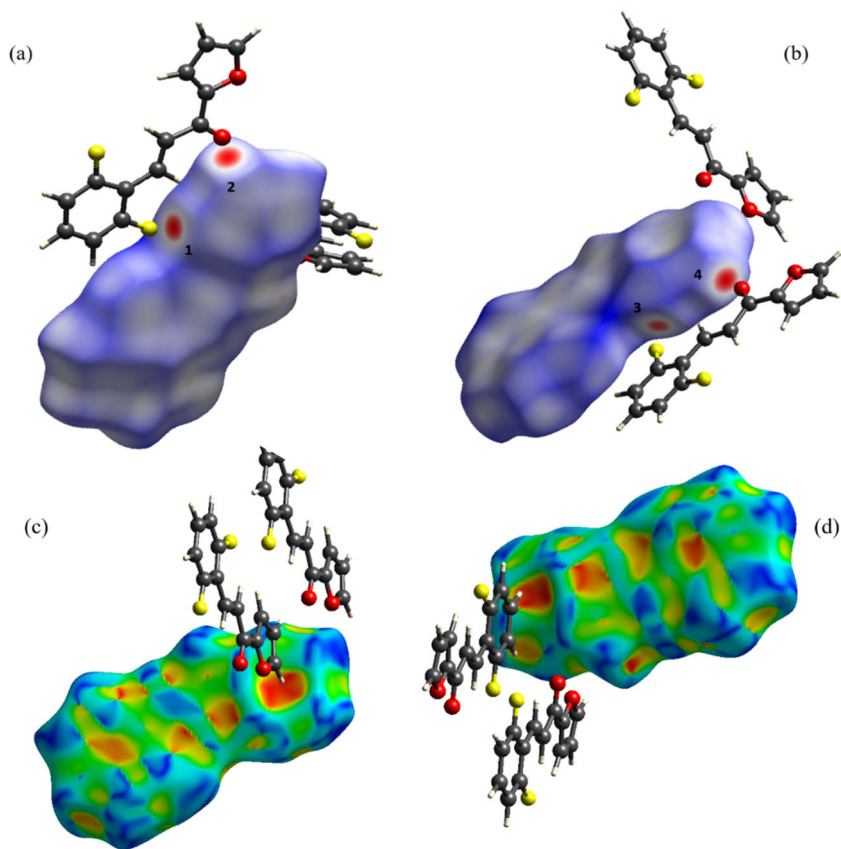
$$\Delta A = \frac{|A_{XRD} - A_{DFT}|}{A_{XRD}} 100 \quad (4)$$

of the results obtained by DFT compared with ones obtained experimentally, are in the range of 0.00 to 0.87%. Here,  $A_{XRD}$  is the angle obtained experimentally by X-ray diffraction and  $A_{DFT}$  is the angle obtained theoretically by DFT. The carbon



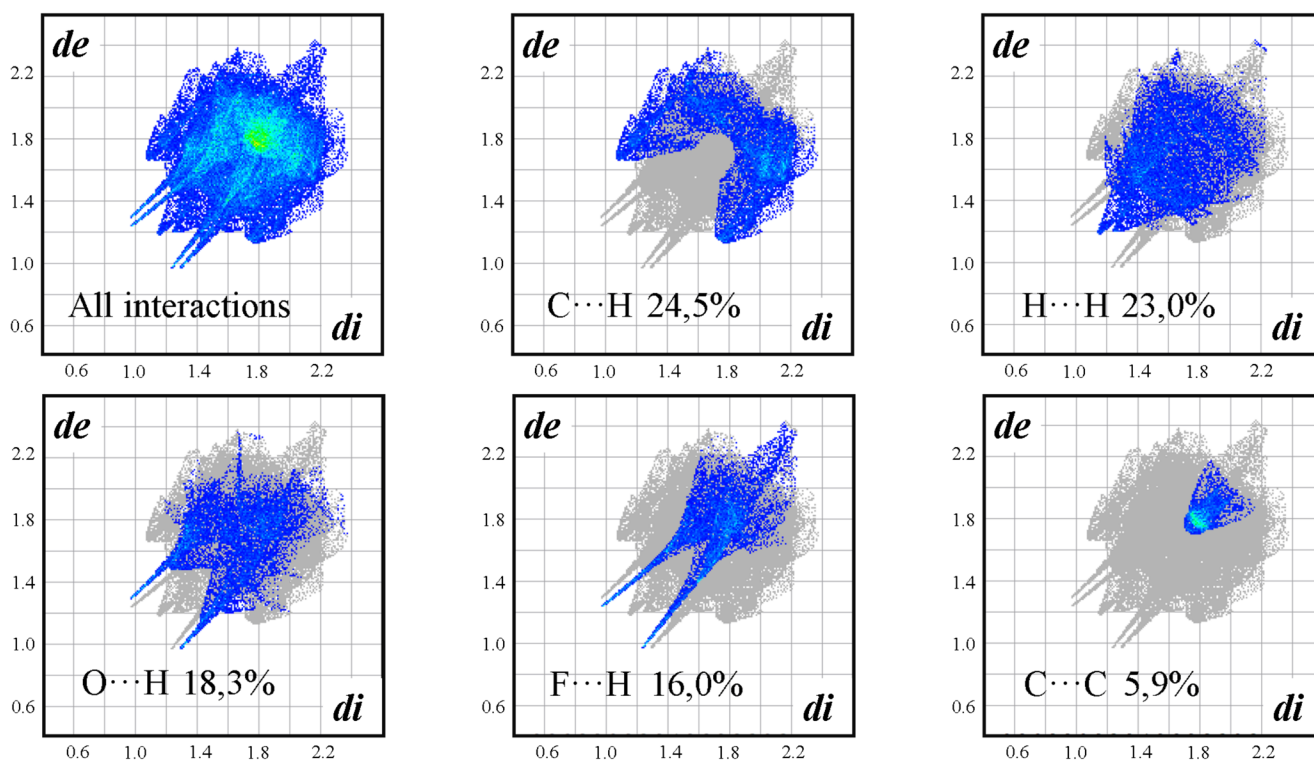
**Fig. 3** (a) Interaction C<sub>11</sub>–H<sub>11</sub>⋯F<sub>1</sub> forming C<sub>1</sub><sup>i</sup>(9) chain, and C<sub>12</sub>–H<sub>12</sub>⋯O<sub>1</sub> forming C<sub>1</sub><sup>i</sup>(6) chain. (b) Interaction C<sub>11</sub>\*–H<sub>11</sub>\*⋯F<sub>1</sub>\* forming C<sub>1</sub><sup>i</sup>(9) chain, and C<sub>12</sub>\*–H<sub>12</sub>\*⋯O<sub>1</sub>\* forming C<sub>1</sub><sup>i</sup>(6) chain. (c) Molecular packing of DTP

**Fig. 4** (a)  $d_{\text{norm}}$  surface of DTP- $\alpha$  showing interactions 1 ( $C_{11}-H_{11}\cdots F_1$ ) and 2 ( $C_{12}-H_{12}\cdots O_1$ ). (b)  $d_{\text{norm}}$  of DTP- $\beta$  surface interactions 3 ( $C_{11}^*-H_{11}^*\cdots F_1^*$ ) and 4 ( $C_{12}^*-H_{12}^*\cdots O_1^*$ ). (c) Shape index  $C_{13}-H_{13} > Cg1$ . (d) Shape index  $C_3^*-H_3^* > Cg2$

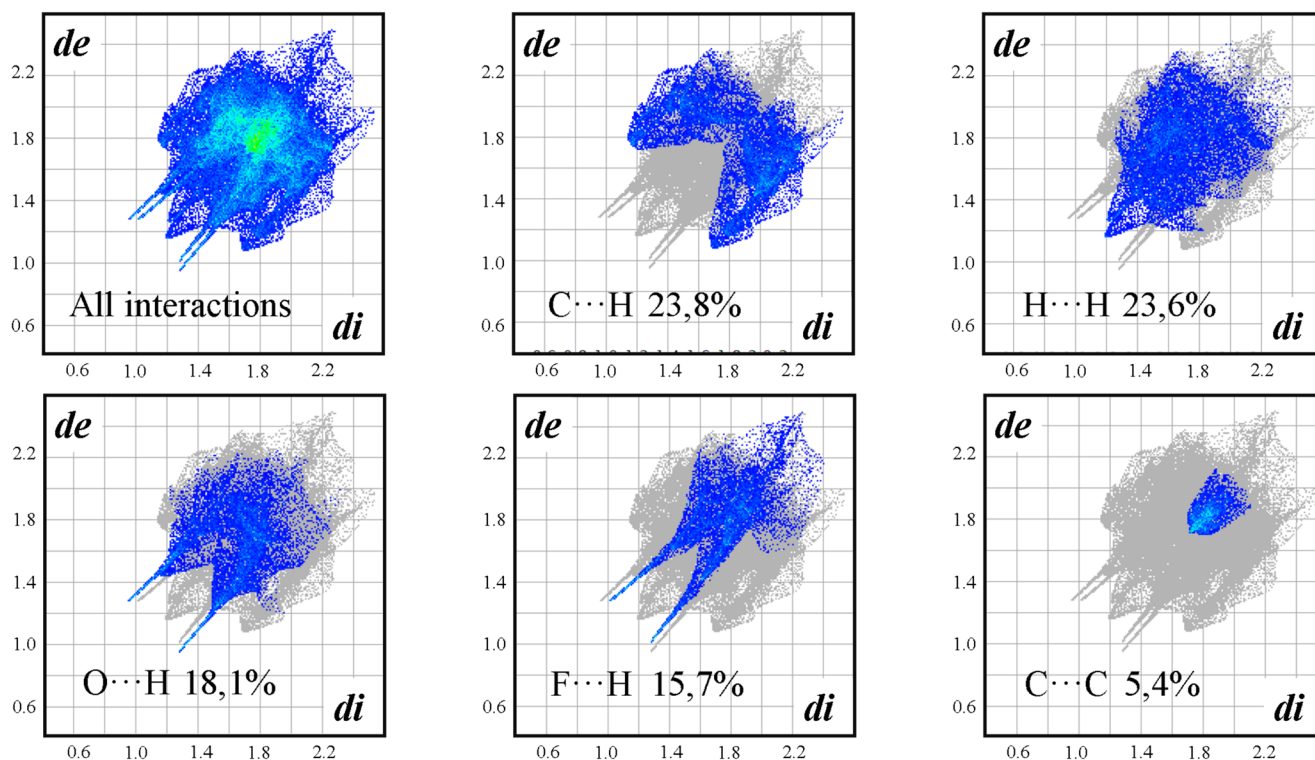


atoms directly attached to the fluorine atoms on aromatic ring have slightly larger bond angles (about 4.6%). Figure 11

presents a comparison between the experimental and the theoretical results of obtained bond angles, where the values are



**Fig. 5** Fingerprint graphical representation of DTP- $\alpha$

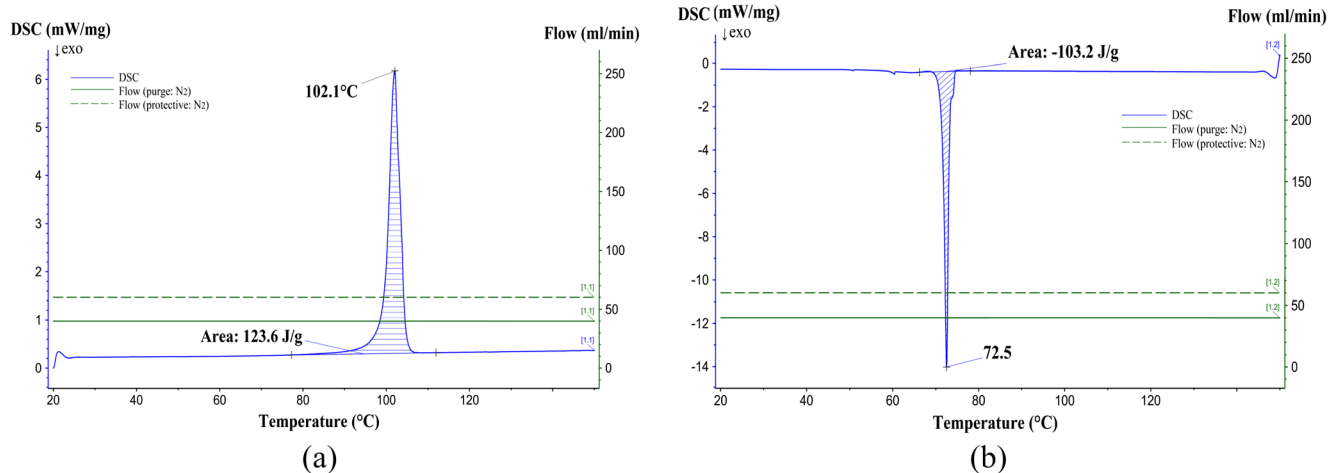


**Fig. 6** Fingerprint graphical representation of interactions of DTP- $\beta$

in the vicinity of the line  $f(x) = x$ . The graph in Fig. 11 shows that there is a proximity between the theoretical and experimental results, whose dispersion is small. The bond angle values and their relative differences ( $\Delta A$ ) can be seen on Table 4.

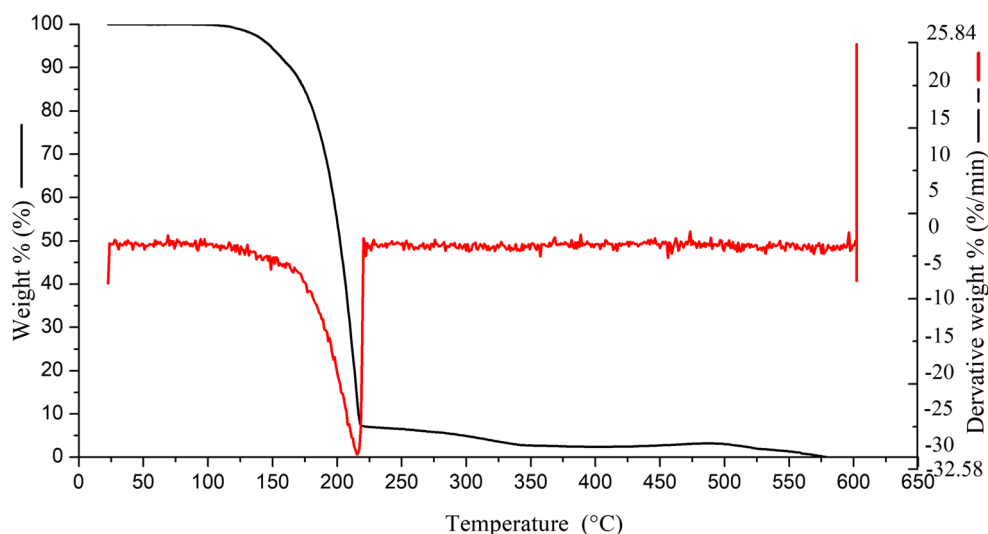
The HOMO energy is equal  $-8.082$  eV and LUMO energy is  $-1.684$  eV, and the gap energy between these two orbitals is  $6.398$  eV (Fig. 12). Throughout these orbitals, it is observed that  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_1-C_6$ ,  $C_5-C_6$ ,  $C_7-C_8$ ,  $C_{10}-C_{11}$ , and  $C_{12}-C_{13}$  are considered  $\pi$  ligand bonds, while  $C_1-C_2$ ,  $C_4-C_5$ ,  $C_6-C_7$ ,  $C_8-C_9$ ,  $C_{11}-C_{12}$ , and  $C_{10}-O_2$  are considered  $\pi$  anti-ligating bonds.

NBO analysis is a powerful tool to analyze interactions in molecular system. The NBO algorithm takes the wave function derived from DFT-KS calculation to generate a set of natural atomic orbitals (NAO). The NAO orbitals are then hybridized and combined linearly to build the NBOs, which are orthonormal and localized. These orbitals have a maximum occupancy and most resemble the Lewis structure. The small departure from the strong localized NBO orbitals resulting from a small charge transfer from filled orbital (Lewis orbital) to empty orbital (non-Lewis orbitals) contribute to lowering the energy of the system. The



**Fig. 7** DSC thermogram of DTP for (a) heating and (b) cooling cycle

Fig. 8 TG/DTG of DTP



hyperconjugation energy can be estimated using the second-order perturbation formula given by

$$E_{i \rightarrow j}^2 = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} \quad (5)$$

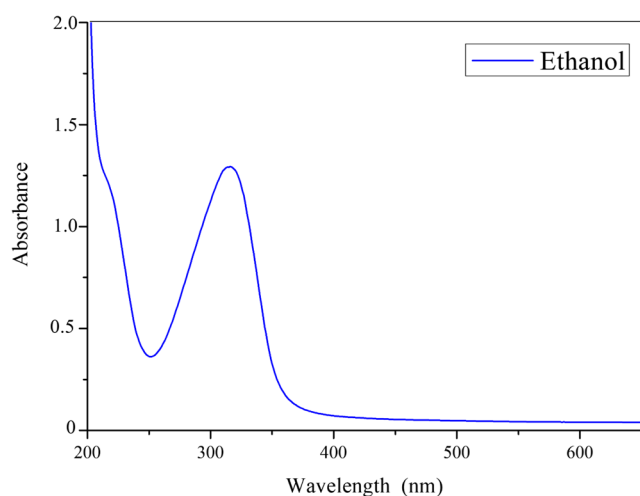
where  $\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2$  or  $F_{ij}^2$  is the Fock matrix element between the  $i$  and  $j$  natural bond orbitals.  $\varepsilon_{\sigma^*}$  is the energy of the antibonding orbital  $\sigma^*$ , and  $\varepsilon_{\sigma}$  is the energy of the bonding orbitals  $\sigma$ .  $n_{\sigma}$  stands for the population occupation of the  $\sigma$  donor orbital. The larger the  $E^2$  value, the more intense is the electron density delocalization, i.e., more intense, will be the hyperconjugation between the electron donors and the electron receptors.

The hyperconjugative interactions for donor and acceptor NBOs in DTP molecule obtained from the second order disturbance theory of the Fock matrix are shown in the Table 5. Through the data in the table, it is possible to observe that the  $\pi$  bonding orbitals of the lone pairs of the O<sub>4</sub> atom (hybrid

$sp^{1.69}$ ) hyperconjugate strongly with the  $\pi^*$  antibonding orbitals of the C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> and C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> bonds (hybrids  $sp^{1.00}$ ), that is,  $n_2(\text{O}_2) \rightarrow \pi^*(\text{C}_{12}-\text{C}_{13})$  and  $n_2(\text{O}_2) \rightarrow \pi^*(\text{C}_{10}-\text{C}_{11})$ , whose stabilization energies are 40.28 and 37.86 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. The antibonding orbital  $\pi^*$  in C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> has an occupancy equal to 0.2520 $e$  and the antibonding orbital  $\pi^*$  in C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, 0.2928 $e$ . These values show that  $\pi$  electrons are strongly relocated in these bonds. On the other hand, it is observed that the  $\sigma$  bonding orbitals of the isolated pairs of the O<sub>4</sub> atom hyperconjugate weakly with the C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> and C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> antibonding orbitals  $\sigma^*$  (hybrids  $sp^{1.52}$  and  $sp^{1.44}$ ). In these interactions, the stabilization energies are low, 4.89 and 4.31 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively, and occupancy 0.0196 $e$  and 0.0143 $e$ . For this reason,  $\sigma$  bonds have

Table 3 Atomic bond length of DTP molecule

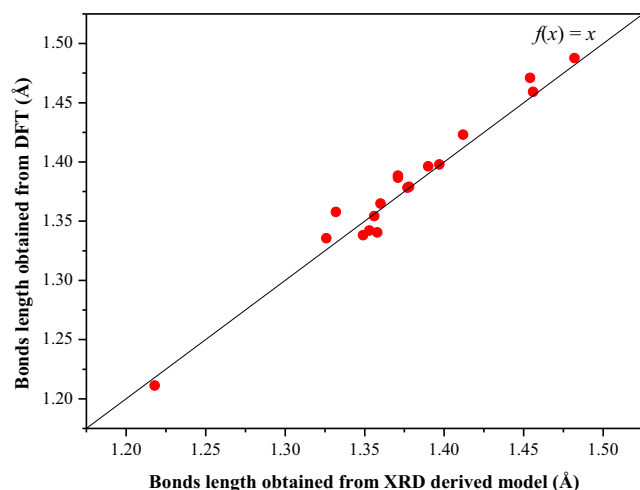
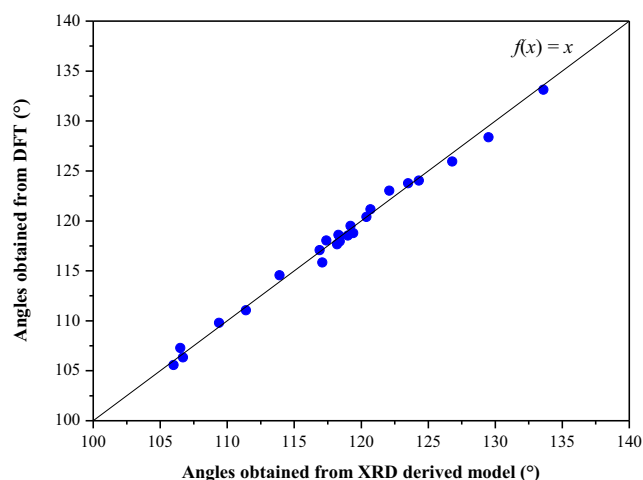
Atoms	M062-X (Å)	XRD (Å)	$\Delta B$ (%)
F <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	1.338	1.349	0.80
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	1.398	1.397	0.06
C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	1.396	1.390	0.45
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	1.378	1.377	0.08
C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	1.388	1.371	1.27
C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>	1.387	1.371	1.14
C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	1.379	1.378	0.07
F <sub>2</sub> -C <sub>5</sub>	1.340	1.358	1.29
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	1.459	1.456	0.21
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	1.336	1.326	0.72
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1.488	1.482	0.38
C <sub>9</sub> -O <sub>1</sub>	1.211	1.218	0.57
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1.471	1.454	1.16
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1.365	1.360	0.35
C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	1.423	1.412	0.79
C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	1.358	1.332	1.93
C <sub>13</sub> -O <sub>2</sub>	1.342	1.353	0.81
O <sub>2</sub> -C <sub>10</sub>	1.354	1.356	0.13

Fig. 9 UV-vis spectra of DTP-chalcone in ethanol at 1  $\mu\text{M}$  concentration

**Table 4** Bond angles of DTP molecule

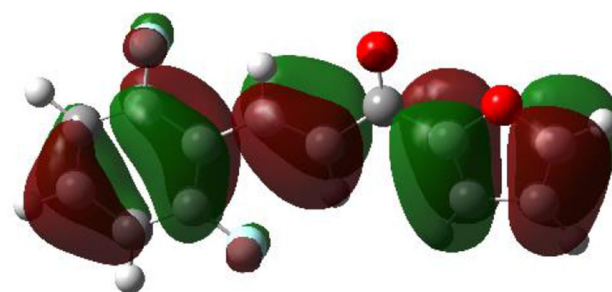
Atoms	M062-X (°)	XRD (°)	$\Delta A$ (%)
F <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	118.03	117.40	0.53
F <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	117.94	118.40	0.39
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	118.47	118.40	0.05
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	120.40	120.40	0.00
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	118.77	119.40	0.53
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	123.77	123.50	0.22
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	114.56	113.90	0.58
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	125.95	126.80	0.67
C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	124.03	124.30	0.21
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -F <sub>2</sub>	117.64	118.20	0.47
C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -F <sub>2</sub>	118.59	118.30	0.24
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119.49	119.20	0.24
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	128.38	129.50	0.87
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	118.53	119.00	0.39
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	115.82	117.10	1.09
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>1</sub>	123.02	122.10	0.75
C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>1</sub>	121.16	120.70	0.38
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>2</sub>	117.08	116.90	0.15
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	133.13	133.60	0.35
C <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>2</sub>	109.80	109.40	0.36
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	106.34	106.70	0.34
C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	105.56	106.00	0.41
C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -O <sub>2</sub>	111.04	111.40	0.32
C <sub>10</sub> -O <sub>2</sub> -C <sub>13</sub>	107.27	106.50	0.72

a reduced length in the molecule (1.358 Å in C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> and 1.365 Å in C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>), with a large displacement of  $\pi$  electrons, causing a stabilization in the structure and leading to a great tendency to act as a generalized Lewis base. These hyperconjugative interactions described above are related to the resonance effect in this region of the molecule, in which

**Fig. 10** Comparison between the bond length obtained using DFT method (M062-X) and experimental result**Fig. 11** Comparison between the angles obtained using DFT method (M062-X) and experimental result

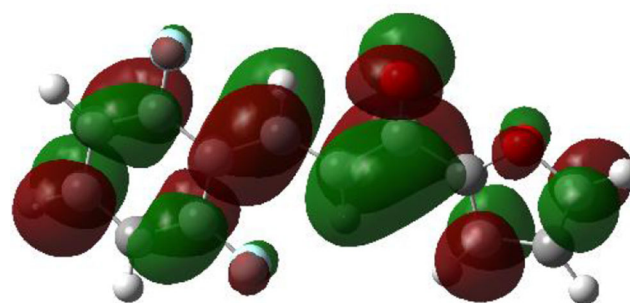
the negative charge transits from the O<sub>2</sub> atom to C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> and C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> through an electron donation from the donor atom's orbital to the accepting antibonding orbitals.

In aromatic ring, three important hyperconjugative interactions occur. First, bonding orbital  $\pi$  of C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> hyperconjugated with the antibonding orbital  $\pi^*$  of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$ , and with the antibonding orbital  $\pi^*$  of C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>,  $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$ , whose stabilization



$$E_{\text{HOMO}} = -8.082 \text{ eV}$$

(a)



$$E_{\text{LUMO}} = -1.684 \text{ eV}$$

(b)

**Fig. 12** Structures of the (a) HOMO and the (b) LUMO for the DTP molecule, using M062-X/6-311++G(2d,2p) level of theory

**Table 5** Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M062-X/6-311++G(d,p) level of theory. See Figure for the atomic numbering used

Donor ( <i>i</i> )	ED ( <i>i</i> )	Acceptor ( <i>j</i> )	ED ( <i>j</i> )	$E^2$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$E_j - E_i$ (a.u.)	$F(i, j)$ (a.u.)
$\sigma(\text{F}_1-\text{C}_1)$	1.9932	$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>6</sub> )	0.0039	2.13	3.17	0.073
		$\sigma^*(\text{C}_2-\text{C}_3)$	0.0123	1.33	1.74	0.043
		$\sigma^*(\text{C}_5-\text{C}_6)$	0.0334	1.54	1.72	0.046
$\sigma(\text{F}_2-\text{C}_5)$	1.9933	$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_6)$	0.0310	1.46	1.72	0.045
		$\sigma^*(\text{C}_3-\text{C}_4)$	0.0123	1.34	1.74	0.043
$\pi(\text{O}_1-\text{C}_9)$	1.9709	$\pi^*(\text{C}_7-\text{C}_8)$	0.0873	3.87	0.52	0.041
		$\pi^*(\text{C}_{10}-\text{C}_{11})$	0.2928	5.79	0.50	0.051
$\sigma(\text{O}_2-\text{C}_{13})$	1.9890	$\sigma^*(\text{C}_9-\text{C}_{10})$	0.0716	3.71	1.50	0.068
$\sigma(\text{C}_9-\text{C}_{10})$	1.9817	$\text{Ry}_1^*$ (O <sub>1</sub> )	0.0029	2.29	2.24	0.064
		$\text{Ry}_1^*$ (C <sub>11</sub> )	0.0036	3.81	3.01	0.096
		$\text{Ry}_4^*$ (C <sub>11</sub> )	0.0008	2.44	4.12	0.090
		$\sigma^*(\text{O}_2-\text{C}_{13})$	0.0153	2.60	1.19	0.050
		$\sigma^*(\text{C}_7-\text{C}_8)$	0.0108	2.10	1.44	0.049
		$\sigma^*(\text{C}_{10}-\text{C}_{11})$	0.0196	3.06	1.38	0.058
		$\text{Ry}_1^*$ (C <sub>7</sub> )	0.0064	3.49	2.32	0.081
$\sigma(\text{C}_9-\text{C}_8)$	1.9775	$\text{Ry}_1^*$ (C <sub>10</sub> )	0.0058	2.30	2.53	0.068
		$\sigma^*(\text{O}_2-\text{C}_{10})$	0.0261	3.60	1.16	0.058
		$\sigma^*(\text{C}_7-\text{C}_6)$	0.0207	5.67	1.24	0.075
		$\sigma^*(\text{C}_7-\text{C}_8)$	0.0108	2.03	1.41	0.048
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>1</sub> )	0.0045	2.10	2.76	0.068
$\sigma(\text{C}_2-\text{C}_3)$	1.9770	$\sigma^*(\text{F}_1-\text{C}_1)$	0.0254	4.67	1.15	0.066
		$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_2)$	0.0237	2.00	1.40	0.047
		$\pi^*(\text{C}_1-\text{C}_6)$	0.4152	35.52	0.35	0.101
$\pi(\text{C}_2-\text{C}_3)$	1.6750	$\pi^*(\text{C}_4-\text{C}_5)$	0.3522	23.41	0.35	0.082
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>6</sub> )	0.0039	2.28	2.85	0.072
$\sigma(\text{C}_1-\text{C}_2)$	1.9831	$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>3</sub> )	0.0023	2.25	3.15	0.075
		$\sigma^*(\text{C}_2-\text{C}_3)$	0.0123	2.19	1.42	0.050
		$\sigma^*(\text{C}_6-\text{C}_7)$	0.0207	3.19	1.33	0.058
$\sigma(\text{C}_6-\text{C}_7)$	1.9738	$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_6)$	0.0310	3.15	1.40	0.059
		$\sigma^*(\text{C}_8-\text{C}_9)$	0.0637	2.83	1.23	0.053
		$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_2)$	0.0237	3.05	1.36	0.057
		$\sigma^*(\text{C}_7-\text{C}_8)$	0.0108	2.30	1.44	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_5-\text{C}_6)$	0.0334	3.06	1.34	0.057
		$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_6)$	0.0310	2.57	1.34	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_4-\text{C}_5)$	0.0233	2.62	1.36	0.053
$\sigma(\text{C}_7-\text{C}_8)$	1.9836	$\text{Ry}_1^*$ (C <sub>6</sub> )	0.0058	2.19	3.18	0.075
		$\sigma^*(\text{C}_6-\text{C}_7)$	0.0207	2.23	1.35	0.049
		$\pi^*(\text{O}_1-\text{C}_9)$	0.1932	22.27	0.40	0.085
$\pi(\text{C}_7-\text{C}_8)$	1.8681	$\pi^*(\text{C}_1-\text{C}_6)$	0.4152	13.16	0.036	0.067
		$\sigma^*(\text{C}_9-\text{C}_{10})$	0.0716	2.48	1.30	0.051
$\sigma(\text{C}_{10}-\text{C}_{11})$	1.9845	$\pi^*(\text{O}_1-\text{C}_9)$	0.1932	23.40	0.39	0.086
$\pi(\text{C}_{10}-\text{C}_{11})$	1.8036	$\pi^*(\text{C}_{12}-\text{C}_{13})$	0.2520	20.47	0.38	0.080
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>7</sub> )	0.0043	4.19	3.37	0.107
$\sigma(\text{C}_5-\text{C}_6)$	1.9746	$\text{Ry}_4^*$ (C <sub>7</sub> )	0.0009	3.33	4.45	0.109
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>1</sub> )	0.0045	2.12	2.76	0.069
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>4</sub> )	0.0023	2.07	2.66	0.067
		$\sigma^*(\text{F}_1-\text{C}_1)$	0.0254	4.49	1.15	0.064
		$\sigma^*(\text{C}_6-\text{C}_7)$	0.0207	3.15	1.32	0.058
		$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_6)$	0.0310	2.20	1.39	0.049
		$\sigma^*(\text{C}_4-\text{C}_5)$	0.0233	3.42	1.41	0.062
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>2</sub> )	0.0023	2.13	2.60	0.067
		$\text{Ry}_1^*$ (C <sub>7</sub> )	0.0064	2.14	2.39	0.064
		$\text{Ry}_4^*$ (C <sub>7</sub> )	0.0009	2.65	4.45	0.098
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>5</sub> )	0.0044	2.49	2.80	0.075
$\sigma(\text{C}_1-\text{C}_6)$	1.9738	$\sigma^*(\text{F}_2-\text{C}_5)$	0.0270	4.83	1.14	0.066
		$\sigma^*(\text{C}_1-\text{C}_2)$	0.0237	3.17	1.40	0.059
		$\sigma^*(\text{C}_6-\text{C}_7)$	0.0207	2.55	1.32	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_7-\text{C}_8)$	0.0108	2.56	1.48	0.055
		$\sigma^*(\text{C}_5-\text{C}_6)$	0.0334	2.04	1.39	0.048
		$\pi^*(\text{C}_2-\text{C}_3)$	0.3490	24.03	0.36	0.083
		$\pi^*(\text{C}_7-\text{C}_8)$	0.0873	17.60	0.40	0.081
		$\pi^*(\text{C}_4-\text{C}_5)$	0.3522	33.61	0.36	0.098
		$\text{Ry}_1^*$ (C <sub>6</sub> )	0.0058	2.89	3.16	0.086
		$\text{Ry}_2^*$ (C <sub>3</sub> )	0.0023	2.20	3.15	0.075

**Table 5** (continued)

Donor ( <i>i</i> )	ED ( <i>i</i> )	Acceptor ( <i>j</i> )	ED ( <i>j</i> )	$E^2$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$E_j - E_i$ (a.u.)	$F(i, j)$ (a.u.)
		$\sigma^*(C_6-C_7)$	0.0207	3.46	1.33	0.061
		$\sigma^*(C_5-C_6)$	0.0334	3.37	1.40	0.062
		$\sigma^*(C_3-C_4)$	0.0123	2.18	1.42	0.050
$\pi(C_4-C_5)$	1.6696	$\pi^*(C_2-C_3)$	0.3490	32.99	0.37	0.098
		$\pi^*(C_1-C_6)$	0.4152	22.68	0.36	0.082
$\sigma(C_3-C_4)$	1.9770	$Ry_2^*(C_5)$	0.0044	2.09	2.80	0.069
		$\sigma^*(F_2-C_5)$	0.0270	4.57	1.14	0.065
		$\sigma^*(C_4-C_5)$	0.0233	2.00	1.40	0.047
$\sigma(C_{11}-C_{12})$	1.9716	$\sigma^*(O_2-C_{10})$	0.0261	2.01	1.19	0.044
		$\sigma^*(O_2-C_{13})$	0.0153	2.08	1.19	0.045
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0716	6.68	1.25	0.082
$\pi(C_{12}-C_{13})$	1.9880	$\pi^*(C_{10}-C_{11})$	0.2928	23.57	0.39	0.088
$n_1(F_1)$	1.9890	$Ry_1^*(C_1)$	0.0075	7.81	2.51	0.125
$n_2(F_1)$	1.9697	$\sigma^*(C_1-C_2)$	0.0237	6.92	1.13	0.079
		$\sigma^*(C_1-C_6)$	0.0310	7.81	1.11	0.083
$n_3(F_1)$	1.9287	$Ry_3^*(C_1)$	0.0030	2.79	2.32	0.073
		$\pi^*(C_1-C_6)$	0.4152	22.50	0.55	0.110
$n_1(F_2)$	1.9886	$Ry_1^*(C_5)$	0.0072	7.99	2.50	0.126
$n_2(F_2)$	1.9706	$\sigma^*(C_5-C_6)$	0.0334	7.13	1.12	0.080
		$\sigma^*(C_4-C_5)$	0.0233	6.87	1.14	0.079
$n_3(F_2)$	1.9287	$Ry_3^*(C_5)$	0.0026	2.61	2.48	0.073
		$\pi^*(C_4-C_5)$	0.3522	22.02	0.57	0.108
$n_1(O_1)$	1.9812	$Ry_1^*(C_9)$	0.0135	15.63	2.15	0.164
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0716	2.02	1.27	0.054
		$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0637	2.77	1.27	0.054
$n_2(O_1)$	1.8842	$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0716	26.72	0.83	0.134
		$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0637	24.53	0.81	0.127
$n_1(O_2)$	1.9663	$Ry_1^*(C_{13})$	0.0042	3.49	2.12	0.077
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0196	4.89	1.31	0.072
		$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0143	4.31	1.30	0.067
$n_2(O_2)$	1.6961	$Ry_3^*(C_{10})$	0.0025	2.38	1.63	0.060
		$Ry_3^*(C_{13})$	0.0025	3.26	1.75	0.073
		$\pi^*(C_{10}-C_{11})$	0.2928	37.86	0.46	0.117
		$\pi^*(C_{12}-C_{13})$	0.2520	40.28	0.45	0.122

$E^2$  é a energia de hiperconjugação interativa (energia de estabilização)

$E_j - E_i$  é a diferença entre as energias dos orbitais NBO doador e acceptor

$F(i, j)$  é o elemento da matriz de Fock entre os orbitais NBO  $i$  e  $j$

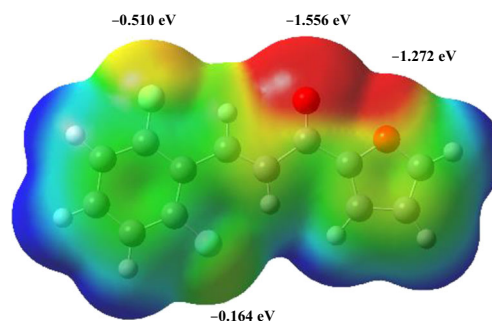
energies (35.52 and 23.41 kcal mol<sup>-1</sup>) and occupancies (0.4152e and 0.3522e) in the acceptor orbitals. Second, bonding orbital  $\pi$  of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hyperconjugated with the antibonding orbitals  $\pi^*$  of C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_2-C_3)$  and with the antibonding  $\pi^*$  of C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>,  $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$ , whose stabilization energies (24.03 and 33.61 kcal mol<sup>-1</sup>) and occupancies (0.3490e and 0.3522e) in the acceptor orbitals. And finally, the hyperconjugated bonding orbital  $\pi$  of C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> with antibonding orbital  $\pi$  of C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  $\pi(C_4-C_5) \rightarrow \pi^*(C_2-C_3)$ , and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $\pi(C_4-C_5) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$ , whose stabilization energies (32.99 and 22.68 kcal mol<sup>-1</sup>) and occupancies (0.3490e and 0.4152e) in the acceptor orbitals. All orbitals mentioned in these interactions are hybrid  $sp^{1.00}$  hybrids. No hyperconjugative interactions were observed between the  $\pi$  ligand orbitals of the C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> and C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> bonds with other antibonding orbital  $\pi^*$  in the ring. The bonding orbital  $\sigma$  of C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> hyperconjugated with antibonding orbital  $\sigma^*$  of C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  $\sigma(C_1-C_2) \rightarrow \sigma^*(C_2-C_3)$ , and with the antibonding

orbitals  $\sigma^*$  of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $\sigma(C_1-C_2) \rightarrow \sigma^*(C_1-C_6)$ , with stabilization energies equal to 2.19 and 3.15 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancies 0.0123e and 0.0310e; bonding orbitals  $\sigma$  of C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> hyperconjugated with antibonding  $\sigma^*$  of C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  $\sigma(C_3-C_4) \rightarrow \sigma^*(C_2-C_3)$ , and with antibonding orbitals  $\sigma^*$  of C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>,  $\sigma(C_3-C_4) \rightarrow \sigma^*(C_4-C_5)$ , with the stabilization energies equal to 1.91 and 2.00 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancies 0.0123e and 0.0233e; finally, bonding orbitals  $\sigma$  of C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> hyperconjugated with antibonding  $\sigma^*$  of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $\sigma(C_5-C_6) \rightarrow \sigma^*(C_1-C_6)$ , and with antibonding orbitals  $\sigma^*$  of C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>,  $\sigma(C_5-C_6) \rightarrow \sigma^*(C_4-C_5)$ , with stabilization energies equal to 2.20 and 3.42 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancies 0.0310e and 0.0233e. Both the values of stabilization energies and occupancies for these interactions are low. The above-mentioned values indicate a large displacement of  $\pi$  electrons in the aromatic ring and localized  $\sigma$  electrons, justified by the resonance effects that stabilize the aromatic ring in the DTP molecule.

Bonding orbital  $\sigma$  of  $F_1-C_1$  hyperconjugates weakly with antibonding orbitals  $\sigma^*$  of  $C_2-C_3$ ,  $\sigma(F_1-C_1) \rightarrow \sigma^*(C_2-C_3)$ , and  $C_5-C_6$ ,  $\sigma(F_1-C_1) \rightarrow \sigma^*(C_5-C_6)$ , with stabilization energies equal to 1.33 and 1.54 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancies 0.0123e and 0.0334e. The lone pairs of  $F_1$  orbitals,  $n_2$  interact hyperconjugatively with antibonding orbital  $\sigma^*$  of  $C_1-C_2$ ,  $n_2(F_1) \rightarrow \sigma^*(C_1-C_2)$ , and  $C_1-C_6$ ,  $n_2(F_1) \rightarrow \sigma^*(C_1-C_6)$ , with stabilization energies 6.92 and 7.81 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancies 0.0237e and 0.0310e. On the other hand, lone pairs of  $F_1$  also strongly hyperconjugate with antibonding orbital  $\pi^*$  of  $C_1-C_6$ ,  $n_2(F_1) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$ , with a stabilization energy equal to 22.50 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancy 0.4152e. These results show that  $\pi$  electron lone pairs in  $F_1$  are delocalization, contributing to the resonance effect existing in the aromatic ring. Similarly, it is observed that bonding orbital  $\sigma$  of  $F_2-C_5$  hyperconjugates weakly with antibonding orbitals of  $C_1-C_6$ ,  $\sigma(F_2-C_5) \rightarrow \sigma^*(C_1-C_6)$ , and  $C_3-C_4$ ,  $\sigma(F_2-C_5) \rightarrow \sigma^*(C_3-C_4)$ , with stabilization energies equal to 1.46 and 1.34 kcal mol<sup>-1</sup>, and occupancies 0.0310e and 0.0123e. Lone pairs of  $F_2$  hyperconjugate weakly with antibonding orbitals  $\sigma^*$  of  $C_5-C_6$ ,  $n_2(F_2) \rightarrow \sigma^*(C_5-C_6)$  and  $C_4-C_5$ ,  $n_2(F_2) \rightarrow \sigma^*(C_4-C_5)$ , with stabilization energies 7.13 and 6.87 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancies 0.0334e and 0.0233e; lone pairs of  $F_2$  also interact strongly with antibonding orbital  $\pi^*$  of  $C_4-C_5$ ,  $n_3(F_2) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$ , with a hyperconjugative energy equal to 22.02 kcal mol<sup>-1</sup> and occupancy high (0.3522e). Likewise, lone pairs of  $F_2$  also resonate with aromatic ring of the DTP in order to stabilize this site. Therefore, the resonance effect on the  $F_1$  and  $F_2$  atoms promotes a delocalization in the lone pair electrons, as predicted, making them slightly Lewis bases.

Bonding orbital  $\pi$  of  $C_1-C_6$  hyperconjugate strongly with antibonding orbital  $\pi^*$  of  $C_7-C_8$ ,  $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_7-C_8)$ , with a stabilizing energy equal to 17.60 kcal mol<sup>-1</sup>, however, with a low occupancy (0.0873e); however, bonding orbital  $\sigma$  of  $C_1-C_6$  interact weakly with antibonding orbital  $\sigma^*$  of  $C_7-C_8$ ,  $\sigma(C_1-C_6) \rightarrow \sigma^*(C_7-C_8)$ , with a hyperconjugation energy of 2.56 kcal mol<sup>-1</sup> and low occupancy (0.0108e). On the other hand,  $C_7-C_8$  bond interacts hyperconjugatively, through its bonding orbital  $\pi$  with antibonding orbital  $\pi^*$  of  $C_1-C_6$ ,  $\pi(C_7-C_8) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$ , with an energy of stabilization equal to 13.16 kcal mol<sup>-1</sup> and high occupancy (0.4152e), and with antibonding orbital  $\pi^*$  of  $O_1-C_9$ ,  $\pi(C_7-C_8) \rightarrow \pi^*(O_1-C_9)$ , with an energy of stabilization equal to 22.27 kcal mol<sup>-1</sup> and high occupancy (0.4152e). These results indicate that there are  $\pi$  electrons delocalized in the aliphatic region of DTP molecule, stabilizing this region through the resonance effect. As the  $O_3$  atom has delocalized electrons, the region of this atom is conducive to acting as a Lewis base.

MEP reflects the electronic boundaries of the molecule and is used to identify regions for electrophilic attacks,



**Fig. 13** MEP surface at the  $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$  electrons/bohr<sup>3</sup> contour of the total SCF electronic density for the DTP molecule, using M062-X/6-311++ G(2d,2p) level of theory

nucleophilic reactions and hydrogen bonds. MEP explores long distance electrostatic forces, and can be determined by experimental X-ray diffraction parameters or by computational models [44].

The MEP shows DTP molecule with predominant electronic affinity on region of oxygen and fluorine atoms, given by the red and yellow colors (Fig. 13), whereas ionization energy is prominent around hydrogen atoms. The electronic affinity energies for the oxygen and fluorine atoms in the molecule are approximately  $-0.510$  eV for  $F_1$  and  $-0.164$  eV for  $F_2$ , and  $-1.556$  eV for  $O_1$  and  $-1.272$  eV for  $O_2$ . The regions of high electronic affinity (red and yellow) indicate high electronic density at electrophilic region, and acts as a Lewis base (basic character). The other regions (green and blue) have low electronic density being considered nucleophilic regions, and acts as Lewis acid.

The theoretical and experimental vibrational spectra were plotted, overlapped, in Fig. 14. Comparing the experimental and theoretical values for the vibrational bands a scaling factor equal to 0.931 was calculated and applied in theoretical wavenumbers to correct overestimated values obtained with DFT. In Table 6 are listed the IR intensities, the calculated and experimental vibrational frequencies, and the assigned vibrational modes for the main groups of DTP.

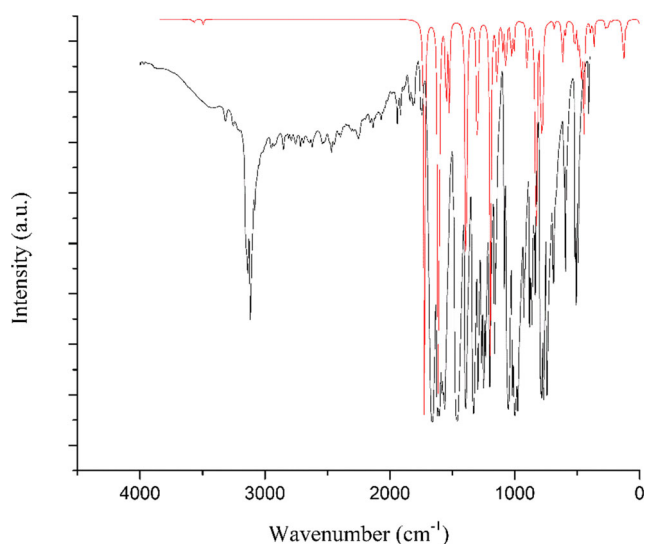
**Table 6** Experimental and theoretical and vibrational assignments of DTP

Vibrational mode	IR <sup>c</sup>	Unscaled <sup>a</sup>	Scaled <sup>a</sup>
$\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$	3048	3231–3222	3008–2999
$\nu(\text{C-C})_{\text{Ar}}$	1941–1743	1699–1655	1581–1540
$\nu(\text{C=C})$	1580	1706	1588
$\nu(\text{C=O})$	1650	1795	1671
$\nu(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F})$	1390	1050 e 1335	977–1242

<sup>a</sup> Scale factor = 0.931

<sup>b</sup> IR intensities (K mmol<sup>-1</sup>)

<sup>c</sup> cm<sup>-1</sup>



**Fig. 14** The experimental (black) and theoretical (red) overlay of infrared spectra of DTP

It is known that CH stretching vibrations in aromatic rings usually occur in the range of 3050 to 3010  $\text{cm}^{-1}$  [46]. For DTP, this mode arises, experimentally, at 3048  $\text{cm}^{-1}$  and it is calculated in the range of 3008 to 2999  $\text{cm}^{-1}$ . The weak absorptions around 2000 to 1667  $\text{cm}^{-1}$  are assigned to the C=C stretching in aromatic rings with substituents. For the molecule DTP, these bands occur at 1941 to 1743  $\text{cm}^{-1}$ , experimentally, and are calculated at 1581 to 1540  $\text{cm}^{-1}$ . For the vinyl group, a weak band about 1680 to 1600  $\text{cm}^{-1}$  is assigned to the stretching vibrational mode. In FT-IR, these bands appear at 1580  $\text{cm}^{-1}$ , while in theoretical spectra, it is calculated at 1588  $\text{cm}^{-1}$ .

The band in which a C=O stretch appears is affected if it is combined with a C≡C group, in this case the stretch mode is displaced to the range of 1675 to 1680  $\text{cm}^{-1}$ . For DTP, the band noticed at 1650  $\text{cm}^{-1}$ , experimentally, and the calculated band at 1671  $\text{cm}^{-1}$  are recognized as the  $\nu(\text{C}=\text{O})$  vibration. Finally, the  $\nu(\text{C}-\text{F})$  vibrational mode can occur at the range of 1360–1000  $\text{cm}^{-1}$ , once this vibration suffers effects of nearby atoms or groups. In the experimental spectra this vibration appears at 1390  $\text{cm}^{-1}$  while the calculated frequency appears at the range of 977 and 1242  $\text{cm}^{-1}$ .

## Conclusions

The chalcone DTP was synthesized via Claisen-Schmidt condensation with excellent yield and purity using small amount of solvent and powered KOH as catalyst, the compound was completely characterized by spectroscopy methods (NMR, FTIR, MS) and thermal analyze (DSC). The DTP molecule crystallizes on centrosymmetric triclinic space group with two independent planar molecules, with structural differences located on aromatic rings. The supramolecular arrangement was

stabilized by non-conventional H-bonds (C–H $\cdots$ F and C–H $\cdots$ O) that create two almost perpendicular chains growing along 100 and 001 directions. These chains are kept together by C–H $\cdots$  $\pi$  interactions observed on topological analysis. Also, the DFT results for geometric parameters, MEP map, frontier molecular orbitals and NBO indicate a good agreement with DTP experimental parameters. The assignments of the vibrational spectra were assisted by DFT calculations with the use of a scale factor of 0.931, applied to avoid the systematically overestimation of the calculated. When it was done, we obtained a better convergence with the experimental values.

**Acknowledgments** The authors are thankful to the Universidade Estadual de Goiás for the technical support, to EZAT *Análises Térmicas* in the name of Pedro Zanetti Ribeiro Ferreira for the support in DSC analysis, and to the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq), *Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás* (FAPEG), and *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) for the financial support.

## References

1. Campos MG (2010) *Flavonoides* 3rd edn. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa
2. Zuanazzi JA (2001) *Farmacognosia: da planta ao medicamento* 3rd edn. Editora da UFSC, Florianópolis
3. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Aggarwal BB (2011) The role of chalcones in suppression of NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and cancer. *Int Immunopharmacol* 11:295–309. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.12.006>
4. Gaitry Chopra PKP (2016) Chalcones: a brief review. *Int J Res Eng Appl Sci (IMPACT FACTOR—Int J Res Eng Appl Sci)* 6573: 2249–3905
5. Deshmukh AY, Raghuwanshi PB (2003) Synthesis of new 2,3-disubstituted quinoxalines from 4,4'-substituted chalcones. *Asian J Chem* 15:821–824
6. Yang C, Fang L, Wu L, Yan F (2010) Synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones using wet cyanuric chloride under solvent-free conditions. *Asian J Chem* 22:6031–6034
7. Kumar S, Makrandi JK (2005) Cyclization of 2-Hydroxychalcones in dimethyl sulphoxide. *Asian J Chem* 17:1293–1294
8. Øyvind MA, Kenneth RM (2003) *Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications* 1st edn. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton
9. Bandgar BP, Gawande (2010) Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones. *Bioorg Med Chem Lett* 20:730–733
10. Sivakumar PM, Kumar MT, Doble M (2009) Antifungal activity, mechanism and QSAR studies on chalcones. *Chem Biol Drug Des* 74:68–79
11. Mallikarjun GK, Ecjhao C (2005) Antiviral activity of substituted chalcones and their respective Cu (ii), Ni (ii) and Zn (ii) complexes. *Eur J Chem* 2:58–61
12. Li R, Al E (1995) In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *J Med Chem* 38:5031–5037

13. Rando GD, Al E (2010) Chalcones and N-acylhydrazones: direct analogues? Exploratory data analysis applied to potential novel antileishmanial agents. *Braz J Pharm Sci* 46:311–321
14. Bitencourt HR, Santos LS, Souza APS (2007) Atividade alelopática de chalcona sintética, de seus precursores e de cetonas e aldeídos relacionados. *Planta Daninha* 27:747–753
15. Das CB, Mariappan G, Saha S et al (2010) Anti-helminthic and antimicrobial activity of some novel chalcone derivatives. *J Chem Pharm Res* 2:113–120
16. Narjafian M, Habibi EA, Hezareh N, Yaghmaei P (2010) Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase. *Mol Biol Rep* 38:1617–1620
17. Szliszka E, Czuba PZ, Mazur B et al (2010) Chalcones enhance TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Int J Mol Sci* 11:1–13
18. Aponte CJ, Verastegui M, Malaga E et al (2008) Synthesis, cytotoxicity, and anti-Trypanosoma cruzi activity of new chalcones. *J Med Chem* 51:6230–6234
19. Forejenikov H, Lunerov K, Kubnova R et al (2005) Chemoprotective and toxic potentials of synthetic and natural chalcones and dihydrochalcones in vitro. *Toxicology* 208:81–93
20. Won JS, Liu TC, Tsao TL et al (2005) Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *Eur J Med Chem* 40:103–112
21. Jensen WP, Palenik GJ, Suh IH (2003) The history of molecular structure determination viewed through the Nobel prizes. *J Chem Educ* 80:753–761
22. Deschamps JR (2010) X-ray crystallography of chemical compounds. *Life Sci* 86:585–589
23. Drenth J (1994) Principles of protein X-ray crystallography 1st edn. EUA
24. Price SL (2014) Predicting crystal structures of organic compounds. *Chem Soc Rev* 43:2098–2111
25. Wong QA, Chia TS, Kwong HC et al (2019) Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of a chalcone derivative: (E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr Sect E* 75:53–57
26. Cvetkovski AV, Ferretti V (2016) Crystal structure and packing analysis of nitrofurantoin N,N-dimethylformamide solvate. *Crystallogr Rep* 61:611–615
27. Queiroz JE, Vila Verde GM, Pereira MM et al (2016) 4-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethylchroman-2-one. *IUCrData* 1
28. Carvalho JRPS, Sallum LO, Cidade AF et al (2011) (E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr Sect E* 67:o2126
29. Custodio JMF, Faria ECM, Sallum LO et al (2017) The influence of methoxy and ethoxy groups on supramolecular arrangement of two methoxy-chalcones. *J Braz Chem Soc* 28:2180–2191
30. Zhao Y, Truhlar DG (2008) 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 function. *Theor Chem Accounts* 120:215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
31. Pereira DH, La Porta FA, Santiago RT et al (2016) New perspectives on the role of frontier molecular orbitals in the study of chemical reactivity: a review. *Rev Virtual Quim* 8:425–453. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160032>
32. Sjoberg P, Politzer P (1990) Use of the electrostatic potential at the molecular surface to interpret and predict nucleophilic processes. *J Phys Chem* 94:3959–3961. <https://doi.org/10.1021/j100373a017>
33. McKinnon JJ, Spackman MA, Mitchell AS (2004) Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Cryst. B* 60:627–668
34. Moreira CA, Custódio JMF, Vaz WF et al (2019) A comprehensive study on crystal structure of a novel sulfonamide-dihydroquinolinone through experimental and theoretical approaches. *J Mol Model* 25. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-4091-7>
35. Spackman MA, Jayatilaka D (2009) Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* 11:19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>
36. Spackman MA, McKinnon JJ (2002) Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* 4:378–392. <https://doi.org/10.1039/b203191b>
37. Frisch M, Trucks G, Schlegel H et al (2009) Gaussian09, revision E. 01. Gaussian, Inc., Wallingford
38. Grant GH, Richards WG (1996) Computational chemistry 1st edn. Oxford University Press
39. Zhang G, Musgrave CB (2007) Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J Phys Chem A* 111:1554–1561. <https://doi.org/10.1021/jp061633o>
40. Macrae CF, Bruno IJ, Chisholm JA et al (2008) Mercury CSD 2.0—new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J Appl Cryst* 41:466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>
41. Spek AL (2009) Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr Sect D Biol Crystallogr* 65:148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>
42. Abad N, Ramli Y, Hökelek T et al (2018) Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of ethyl 2-{4-[(3-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}acetate. *Acta Crystallogr Sect E Crystallogr Commun* 74:1648–1652. <https://doi.org/10.1107/S2056989018014561>
43. Mkaouar I, Kara N, Hamdi B, Zouari R (2016) Synthesis, crystal structure, thermal analysis, vibrational study dielectric behaviour and Hirshfeld surface analysis of [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> SnCl<sub>6</sub> (Cl)<sub>2</sub>. *J Mol Struct* 1115:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.02.070>
44. Oliveira SS, Santin LG, Almeida LR et al (2017) Synthesis, characterization, and computational study of the supramolecular arrangement of a novel cinnamic acid derivative. *J Mol Model* 23. <https://doi.org/10.1007/s00894-016-3203-x>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## ANEXO II

## O arquivo CIF do composto (E) -3-(4-butilfenil) -1-(p-tolil) prop-2-en-1-ona

```

data_gb20188
_audit_creation_date      2019-10-10
_audit_creation_method
;
Olex2 1.2
(compiled 2018.05.29 svn.r3508 for OlexSys, GUI svn.r5506)
;
_shelx_SHELXL_version_number  '2014/7'
_audit_contact_author_address  ?
_audit_contact_author_email    ?
_audit_contact_author_name     "
_audit_contact_author_phone    ?
_publ_contact_author_id_orcid  ?
_publ_section_references
;
Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H.
(2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.

Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8.

Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. C71, 3-8.
;
_chemical_name_common      ?
_chemical_name_systematic  ?
_chemical_formula_moiety   'C20 H22 O'
_chemical_formula_sum      'C20 H22 O'
_chemical_formula_weight   278.37
_chemical_melting_point    ?
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
'C' 'C' 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_shelx_space_group_comment
;

```

The symmetry employed for this shelxl refinement is uniquely defined by the following loop, which should always be used as a source of symmetry information in preference to the above space-group names.

They are only intended as comments.

```

;
_space_group_crystal_system   'orthorhombic'
_space_group_IT_number       61
_space_group_name_H-M_alt    'P b c a'
_space_group_name_Hall       '-P 2ac 2ab'
loop_
  _space_group_symop_operation_xyz
  'x, y, z'
  '-x+1/2, -y, z+1/2'
  '-x, y+1/2, -z+1/2'
  'x+1/2, -y+1/2, -z'
  '-x, -y, -z'
  'x-1/2, y, -z-1/2'
  'x, -y-1/2, z-1/2'
  '-x-1/2, y-1/2, z'

_cell_length_a               11.341(3)
_cell_length_b               8.1445(19)
_cell_length_c               33.628(8)
_cell_angle_alpha            90
_cell_angle_beta             90
_cell_angle_gamma            90
_cell_volume                  3106.2(12)
_cell_formula_units_Z        8
_cell_measurement_reflns_used 4423
_cell_measurement_temperature 273(2)
_cell_measurement_theta_max  23.849
_cell_measurement_theta_min  2.42
_shelx_estimated_absorpt_T_max ?
_shelx_estimated_absorpt_T_min ?
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.071
_exptl_absorpt_correction_T_max 0.7457
_exptl_absorpt_correction_T_min 0.6772
_exptl_absorpt_correction_type multi-scan
_exptl_absorpt_process_details

'SADABS-2016/2 (Bruker,2016/2) was used for absorption correction. wR2(int) was 0.0584 before and 0.0528 after correction.
The Ratio of minimum to maximum transmission is 0.9081. The \1/2 correction factor is Not present.'

_exptl_absorpt_special_details ?
_exptl_crystal_colour         'colourless'
_exptl_crystal_density_diffn  1.191
_exptl_crystal_density_meas   ?
_exptl_crystal_density_method ?

```

```

_exptl_crystal_description    'plaque'
_exptl_crystal_F_000         1200
_exptl_crystal_size_max      ?
_exptl_crystal_size_mid      ?
_exptl_crystal_size_min      ?
_exptl_transmission_factor_max ?
_exptl_transmission_factor_min ?
_diffrn_reflms_av_R_equivalents 0.1074
_diffrn_reflms_av_unetI/netI    0.0431
_diffrn_reflms_Laue_measured_fraction_full 1.000
_diffrn_reflms_Laue_measured_fraction_max 0.993
_diffrn_reflms_limit_h_max     15
_diffrn_reflms_limit_h_min     -15
_diffrn_reflms_limit_k_max     10
_diffrn_reflms_limit_k_min     -10
_diffrn_reflms_limit_l_max     45
_diffrn_reflms_limit_l_min     -44
_diffrn_reflms_number          56448
_diffrn_reflms_point_group_measured_fraction_full 1.000
_diffrn_reflms_point_group_measured_fraction_max 0.993
_diffrn_reflms_theta_full      25.242
_diffrn_reflms_theta_max       28.541
_diffrn_reflms_theta_min       2.166
_diffrn_ambient_temperature    273.15
_diffrn_detector_area_resol_mean ?
_diffrn_measured_fraction_theta_full 1.000
_diffrn_measured_fraction_theta_max 0.993
_diffrn_measurement_device_type 'Bruker APEX-II CCD'
_diffrn_measurement_method      '\f and \w scans'
_diffrn_radiation_type          MoK\alpha
_diffrn_radiation_wavelength    0.71073
_diffrn_source                  ?
_diffrn_standards_number        0
_reflms_Friedel_coverage        0.000
_reflms_Friedel_fraction_full   .
_reflms_Friedel_fraction_max    .
_reflms_number_gt               2577
_reflms_number_total            3924
_reflms_special_details

```

;

Reflections were merged by SHELXL according to the crystal class for the calculation of statistics and refinement.

\_reflms\_Friedel\_fraction is defined as the number of unique Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and

systematic absences.

```

;
_reflns_threshold_expression  'I > 2\|s(I)'
_computing_cell_refinement    'SAINT V8.38A (?, 2016)'
_computing_data_collection    ?
_computing_data_reduction     'SAINT V8.38A (?, 2016)'
_computing_molecular_graphics 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_publication_material 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_structure_refinement 'ShelXL (Sheldrick, 2015)'
_computing_structure_solution 'ShelXT (Sheldrick, 2015)'
_refine_diff_density_max      0.278
_refine_diff_density_min      -0.284
_refine_diff_density_rms      0.049
_refine_ls_extinction_coef     .
_refine_ls_extinction_method   none
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.025
_refine_ls_hydrogen_treatment  constr
_refine_ls_matrix_type         full
_refine_ls_number_parameters   192
_refine_ls_number_reflns      3924
_refine_ls_number_restraints   0
_refine_ls_R_factor_all        0.0972
_refine_ls_R_factor_gt        0.0545
_refine_ls_restrained_S_all    1.025
_refine_ls_shift/su_max        0.001
_refine_ls_shift/su_mean       0.000
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_weighting_details
'w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0836P)^2^+0.7149P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_refine_ls_weighting_scheme    calc
_refine_ls_wR_factor_gt        0.1346
_refine_ls_wR_factor_ref       0.1576
_refine_special_details        ?
_olex2_refinement_description

```

;

#### 1. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups, All C(H,H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups

#### 2.a Secondary CH2 refined with riding coordinates:

C17(H17A,H17B), C18(H18A,H18B), C19(H19A,H19B)

#### 2.b Aromatic/amide H refined with riding coordinates:

C6(H6), C12(H12), C13(H13), C4(H4), C10(H10), C9(H9), C16(H16), C3(H3),  
C7(H7), C15(H15)

#### 2.c Idealised Me refined as rotating group:

```

C1(H1A,H1B,H1C), C20(H20A,H20B,H20C)
;
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_atom_sites_solution_primary dual
_atom_sites_solution_secondary ?
loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_site_symmetry_order
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags_posn
_atom_site_refinement_flags_adp
_atom_site_refinement_flags_occupancy
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
O1 O 0.13908(10) 0.20304(15) 0.51212(4) 0.0258(3) Uani 1 1 d . . . . .
C5 C 0.30923(14) 0.1311(2) 0.54846(5) 0.0183(3) Uani 1 1 d . . . . .
C14 C 0.43109(14) 0.5980(2) 0.35271(5) 0.0207(4) Uani 1 1 d . . . . .
C11 C 0.32741(14) 0.4276(2) 0.41693(5) 0.0192(4) Uani 1 1 d . . . . .
C6 C 0.24625(14) 0.0986(2) 0.58318(5) 0.0209(4) Uani 1 1 d . . . . .
H6 H 0.1682 0.1323 0.5853 0.025 Uiso 1 1 calc R . . . .
C12 C 0.43566(14) 0.5083(2) 0.42127(5) 0.0213(4) Uani 1 1 d . . . . .
H12 H 0.4744 0.5056 0.4456 0.026 Uiso 1 1 calc R . . . .
C13 C 0.48566(14) 0.5921(2) 0.38972(5) 0.0212(4) Uani 1 1 d . . . . .
H13 H 0.5573 0.6457 0.3933 0.025 Uiso 1 1 calc R . . . .
C4 C 0.42561(14) 0.0795(2) 0.54591(5) 0.0207(4) Uani 1 1 d . . . . .
H4 H 0.4698 0.1041 0.5234 0.025 Uiso 1 1 calc R . . . .
C2 C 0.41448(15) -0.0408(2) 0.61159(5) 0.0209(4) Uani 1 1 d . . . . .
C10 C 0.27035(14) 0.3388(2) 0.44931(5) 0.0212(4) Uani 1 1 d . . . . .
H10 H 0.1925 0.3075 0.4452 0.025 Uiso 1 1 calc R . . . .
C9 C 0.31763(14) 0.2977(2) 0.48425(5) 0.0219(4) Uani 1 1 d . . . . .
H9 H 0.3959 0.3237 0.4896 0.026 Uiso 1 1 calc R . . . .
C16 C 0.27206(14) 0.4361(2) 0.37982(5) 0.0229(4) Uani 1 1 d . . . . .
H16 H 0.1996 0.3848 0.3762 0.027 Uiso 1 1 calc R . . . .
C3 C 0.47643(14) -0.0084(2) 0.57678(5) 0.0228(4) Uani 1 1 d . . . . .
H3 H 0.5533 -0.0465 0.5741 0.027 Uiso 1 1 calc R . . . .
C8 C 0.24674(14) 0.2112(2) 0.51460(5) 0.0203(4) Uani 1 1 d . . . . .
C7 C 0.29907(15) 0.0165(2) 0.61441(5) 0.0234(4) Uani 1 1 d . . . . .
H7 H 0.2568 -0.0009 0.6377 0.028 Uiso 1 1 calc R . . . .
C15 C 0.32304(15) 0.5195(2) 0.34827(5) 0.0234(4) Uani 1 1 d . . . . .

```

H15 H 0.2845 0.5230 0.3239 0.028 Uiso 1 1 calc R . . . .  
C17 C 0.48894(15) 0.6829(2) 0.31796(5) 0.0232(4) Uani 1 1 d . . . . .  
H17A H 0.5498 0.7561 0.3277 0.028 Uiso 1 1 calc R . . . .  
H17B H 0.4307 0.7487 0.3041 0.028 Uiso 1 1 calc R . . . .  
C18 C 0.54343(16) 0.5606(2) 0.28898(5) 0.0264(4) Uani 1 1 d . . . . .  
H18A H 0.4831 0.4832 0.2808 0.032 Uiso 1 1 calc R . . . .  
H18B H 0.6042 0.4991 0.3028 0.032 Uiso 1 1 calc R . . . .  
C19 C 0.59728(18) 0.6384(2) 0.25194(6) 0.0318(4) Uani 1 1 d . . . . .  
H19A H 0.6221 0.5517 0.2340 0.038 Uiso 1 1 calc R . . . .  
H19B H 0.5371 0.7021 0.2385 0.038 Uiso 1 1 calc R . . . .  
C1 C 0.46963(16) -0.1361(2) 0.64502(6) 0.0294(4) Uani 1 1 d . . . . .  
H1A H 0.4312 -0.2406 0.6475 0.044 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
H1B H 0.4611 -0.0759 0.6694 0.044 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
H1C H 0.5518 -0.1526 0.6395 0.044 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
C20 C 0.7014(2) 0.7482(3) 0.26045(7) 0.0465(6) Uani 1 1 d . . . . .  
H20A H 0.7346 0.7861 0.2358 0.070 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
H20B H 0.7599 0.6878 0.2750 0.070 Uiso 1 1 calc GR . . . .  
H20C H 0.6760 0.8407 0.2759 0.070 Uiso 1 1 calc GR . . . .

loop\_

\_atom\_site\_aniso\_label  
\_atom\_site\_aniso\_U\_11  
\_atom\_site\_aniso\_U\_22  
\_atom\_site\_aniso\_U\_33  
\_atom\_site\_aniso\_U\_23  
\_atom\_site\_aniso\_U\_13  
\_atom\_site\_aniso\_U\_12

O1 0.0156(6) 0.0310(7) 0.0306(7) 0.0014(6) 0.0006(5) 0.0007(5)  
C5 0.0179(7) 0.0162(8) 0.0209(8) -0.0030(7) 0.0001(6) -0.0026(6)  
C14 0.0215(8) 0.0163(8) 0.0243(9) -0.0014(7) 0.0007(7) 0.0021(6)  
C11 0.0170(7) 0.0177(8) 0.0230(9) -0.0015(7) 0.0000(6) 0.0014(6)  
C6 0.0155(7) 0.0197(8) 0.0274(9) -0.0018(7) 0.0028(7) -0.0006(6)  
C12 0.0178(7) 0.0236(9) 0.0226(9) -0.0005(7) -0.0038(7) 0.0005(6)  
C13 0.0160(7) 0.0208(8) 0.0268(9) -0.0029(7) -0.0009(7) -0.0009(6)  
C4 0.0185(8) 0.0216(8) 0.0219(9) -0.0032(7) 0.0033(7) -0.0017(7)  
C2 0.0224(8) 0.0170(8) 0.0232(9) -0.0012(7) -0.0022(7) -0.0024(7)  
C10 0.0168(7) 0.0203(8) 0.0264(9) -0.0027(7) 0.0004(7) -0.0003(7)  
C9 0.0163(7) 0.0238(9) 0.0255(9) -0.0005(7) 0.0001(7) -0.0023(7)  
C16 0.0157(8) 0.0243(9) 0.0286(10) -0.0027(7) -0.0036(7) -0.0022(7)  
C3 0.0176(8) 0.0224(9) 0.0283(9) -0.0027(7) 0.0004(7) 0.0005(6)  
C8 0.0190(8) 0.0192(8) 0.0227(9) -0.0037(7) 0.0007(7) 0.0002(6)  
C7 0.0237(8) 0.0238(9) 0.0227(9) 0.0008(7) 0.0051(7) -0.0039(7)  
C15 0.0225(8) 0.0248(9) 0.0229(9) -0.0005(7) -0.0056(7) 0.0006(7)  
C17 0.0247(8) 0.0195(9) 0.0255(9) 0.0015(7) -0.0014(7) -0.0002(7)  
C18 0.0313(9) 0.0214(9) 0.0265(10) 0.0002(7) 0.0010(8) -0.0025(7)  
C19 0.0398(11) 0.0302(10) 0.0254(10) 0.0016(8) 0.0038(9) 0.0007(8)

C1 0.0299(9) 0.0283(10) 0.0302(10) 0.0047(8) -0.0022(8) 0.0007(8)  
 C20 0.0426(12) 0.0507(13) 0.0464(14) 0.0100(11) 0.0094(10) -0.0093(11)

\_geom\_special\_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

;

loop\_

\_geom\_bond\_atom\_site\_label\_1

\_geom\_bond\_atom\_site\_label\_2

\_geom\_bond\_distance

\_geom\_bond\_site\_symmetry\_2

\_geom\_bond\_publ\_flag

O1 C8 1.226(2) . ?

C5 C6 1.394(2) . ?

C5 C4 1.388(2) . ?

C5 C8 1.492(2) . ?

C14 C13 1.391(2) . ?

C14 C15 1.390(2) . ?

C14 C17 1.508(2) . ?

C11 C12 1.400(2) . ?

C11 C10 1.458(2) . ?

C11 C16 1.399(2) . ?

C6 C7 1.382(2) . ?

C12 C13 1.383(2) . ?

C4 C3 1.386(2) . ?

C2 C3 1.391(2) . ?

C2 C7 1.393(2) . ?

C2 C1 1.502(2) . ?

C10 C9 1.334(2) . ?

C9 C8 1.478(2) . ?

C16 C15 1.386(2) . ?

C17 C18 1.524(2) . ?

C18 C19 1.525(3) . ?

C19 C20 1.509(3) . ?

loop\_

\_geom\_angle\_atom\_site\_label\_1

\_geom\_angle\_atom\_site\_label\_2

\_geom\_angle\_atom\_site\_label\_3

\_geom\_angle

\_geom\_angle\_site\_symmetry\_1  
\_geom\_angle\_site\_symmetry\_3  
\_geom\_angle\_publ\_flag  
C6 C5 C8 118.62(14) . . ?  
C4 C5 C6 118.78(16) . . ?  
C4 C5 C8 122.49(15) . . ?  
C13 C14 C17 121.03(15) . . ?  
C15 C14 C13 118.21(16) . . ?  
C15 C14 C17 120.74(16) . . ?  
C12 C11 C10 122.96(15) . . ?  
C16 C11 C12 117.59(15) . . ?  
C16 C11 C10 119.45(15) . . ?  
C7 C6 C5 120.43(15) . . ?  
C13 C12 C11 120.75(16) . . ?  
C12 C13 C14 121.39(15) . . ?  
C3 C4 C5 120.36(16) . . ?  
C3 C2 C7 117.95(16) . . ?  
C3 C2 C1 121.17(16) . . ?  
C7 C2 C1 120.88(16) . . ?  
C9 C10 C11 127.13(16) . . ?  
C10 C9 C8 120.60(15) . . ?  
C15 C16 C11 121.34(15) . . ?  
C4 C3 C2 121.21(16) . . ?  
O1 C8 C5 120.10(15) . . ?  
O1 C8 C9 121.39(16) . . ?  
C9 C8 C5 118.50(14) . . ?  
C6 C7 C2 121.18(16) . . ?  
C16 C15 C14 120.71(16) . . ?  
C14 C17 C18 111.85(14) . . ?  
C17 C18 C19 114.39(15) . . ?  
C20 C19 C18 113.88(17) . . ?

\_iucr\_refine\_instructions\_details

;

gb20188.res created by SHELXL-2014/7

TITL gb20188\_a.res in PbcA  
REM Old TITL gb20188\_a.res in PbcA  
REM SHELXT solution in PbcA: R1 0.146, Rweak 0.006, Alpha 0.024  
REM <math>\langle I/s \rangle</math> 0.422 for 475 systematic absences, Orientation as input  
REM Formula found by SHELXT: C20 O  
CELL 0.71073 11.3414 8.1445 33.6277 90 90 90  
ZERR 8 0.0026 0.0019 0.0077 0 0 0  
LATT 1

SYMM 0.5-X,-Y,0.5+Z  
SYMM -X,0.5+Y,0.5-Z  
SYMM 0.5+X,0.5-Y,-Z  
SFAC C H O  
UNIT 160 176 8

L.S. 10 0 0  
PLAN 20  
TEMP 0  
BOND  
list 4  
fmap 2 53  
ACTA  
OMIT 0 0 2  
REM <olex2.extras>  
REM <HklSrc "%.\GB20188.hkl">  
REM </olex2.extras>

WGHT 0.083600 0.714900  
FVAR 0.33922

O1 3 0.139079 0.203038 0.512117 11.00000 0.01561 0.03101 =  
0.03064 0.00145 0.00058 0.00075  
C5 1 0.309231 0.131105 0.548462 11.00000 0.01785 0.01617 =  
0.02089 -0.00297 0.00013 -0.00257  
C14 1 0.431086 0.597981 0.352708 11.00000 0.02146 0.01629 =  
0.02431 -0.00137 0.00068 0.00208  
C11 1 0.327413 0.427588 0.416931 11.00000 0.01696 0.01768 =  
0.02304 -0.00151 -0.00003 0.00137  
C6 1 0.246254 0.098568 0.583175 11.00000 0.01553 0.01970 =  
0.02738 -0.00181 0.00277 -0.00058

AFIX 43  
H6 2 0.168184 0.132345 0.585328 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C12 1 0.435659 0.508333 0.421270 11.00000 0.01777 0.02362 =  
0.02258 -0.00054 -0.00377 0.00051  
AFIX 43  
H12 2 0.474365 0.505576 0.445642 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C13 1 0.485660 0.592131 0.389725 11.00000 0.01604 0.02081 =  
0.02683 -0.00289 -0.00092 -0.00086  
AFIX 43  
H13 2 0.557281 0.645699 0.393337 11.00000 -1.20000  
AFIX 0  
C4 1 0.425613 0.079521 0.545913 11.00000 0.01855 0.02162 =  
0.02191 -0.00319 0.00328 -0.00168  
AFIX 43

H4 2 0.469761 0.104082 0.523379 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C2 1 0.414482 -0.040785 0.611591 11.00000 0.02236 0.01702 =  
 0.02318 -0.00117 -0.00224 -0.00238  
 C10 1 0.270347 0.338843 0.449314 11.00000 0.01677 0.02031 =  
 0.02638 -0.00269 0.00038 -0.00028  
 AFIX 43  
 H10 2 0.192471 0.307480 0.445153 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C9 1 0.317626 0.297722 0.484254 11.00000 0.01635 0.02382 =  
 0.02547 -0.00053 0.00011 -0.00227  
 AFIX 43  
 H9 2 0.395905 0.323734 0.489561 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C16 1 0.272059 0.436113 0.379820 11.00000 0.01573 0.02426 =  
 0.02864 -0.00266 -0.00362 -0.00217  
 AFIX 43  
 H16 2 0.199579 0.384792 0.376243 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C3 1 0.476427 -0.008430 0.576776 11.00000 0.01758 0.02241 =  
 0.02828 -0.00269 0.00041 0.00051  
 AFIX 43  
 H3 2 0.553346 -0.046482 0.574145 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C8 1 0.246737 0.211219 0.514598 11.00000 0.01903 0.01921 =  
 0.02271 -0.00369 0.00068 0.00022  
 C7 1 0.299069 0.016458 0.614407 11.00000 0.02373 0.02383 =  
 0.02271 0.00085 0.00507 -0.00388  
 AFIX 43  
 H7 2 0.256791 -0.000898 0.637728 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C15 1 0.323038 0.519502 0.348266 11.00000 0.02247 0.02477 =  
 0.02291 -0.00047 -0.00562 0.00061  
 AFIX 43  
 H15 2 0.284542 0.522985 0.323862 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C17 1 0.488945 0.682872 0.317956 11.00000 0.02468 0.01947 =  
 0.02553 0.00150 -0.00135 -0.00022  
 AFIX 23  
 H17A 2 0.549846 0.756139 0.327717 11.00000 -1.20000  
 H17B 2 0.430710 0.748658 0.304083 11.00000 -1.20000  
 AFIX 0  
 C18 1 0.543435 0.560564 0.288982 11.00000 0.03128 0.02141 =  
 0.02648 0.00020 0.00102 -0.00253  
 AFIX 23  
 H18A 2 0.483099 0.483243 0.280781 11.00000 -1.20000

```
H18B 2 0.604235 0.499106 0.302767 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C19 1 0.597282 0.638353 0.251943 11.00000 0.03982 0.03023 =
      0.02540 0.00164 0.00379 0.00074
AFIX 23
H19A 2 0.622119 0.551722 0.234009 11.00000 -1.20000
H19B 2 0.537085 0.702107 0.238473 11.00000 -1.20000
AFIX 0
C1 1 0.469627 -0.136084 0.645022 11.00000 0.02987 0.02829 =
      0.03018 0.00470 -0.00224 0.00068
AFIX 137
H1A 2 0.431181 -0.240606 0.647475 11.00000 -1.50000
H1B 2 0.461083 -0.075926 0.669402 11.00000 -1.50000
H1C 2 0.551850 -0.152612 0.639549 11.00000 -1.50000
AFIX 0
C20 1 0.701431 0.748240 0.260452 11.00000 0.04259 0.05069 =
      0.04638 0.00996 0.00943 -0.00933
AFIX 137
H20A 2 0.734574 0.786085 0.235835 11.00000 -1.50000
H20B 2 0.759925 0.687800 0.274995 11.00000 -1.50000
H20C 2 0.676036 0.840730 0.275939 11.00000 -1.50000
AFIX 0
HKLF 4

REM gb20188_a.res in Pbca
REM R1 = 0.0545 for 2577 Fo > 4sig(Fo) and 0.0972 for all 3924 data
REM 192 parameters refined using 0 restraints

END

WGHT 0.0618 1.5177

REM Highest difference peak 0.278, deepest hole -0.284, 1-sigma level 0.049
Q1 1 0.5418 -0.0736 0.6609 11.00000 0.05 0.28
Q2 1 0.4569 0.6434 0.3404 11.00000 0.05 0.25
Q3 1 0.5049 -0.2420 0.6396 11.00000 0.05 0.23
Q4 1 0.3786 0.4743 0.4222 11.00000 0.05 0.21
Q5 1 0.3177 0.4142 0.4016 11.00000 0.05 0.21
Q6 1 0.2798 0.0922 0.5590 11.00000 0.05 0.20
Q7 1 0.4543 0.5379 0.3977 11.00000 0.05 0.20
Q8 1 0.2747 0.1858 0.5426 11.00000 0.05 0.20
Q9 1 0.2937 0.4038 0.4402 11.00000 0.05 0.19
Q10 1 0.4454 0.0449 0.5585 11.00000 0.05 0.18
Q11 1 0.2845 0.2606 0.4992 11.00000 0.05 0.18
Q12 1 0.4553 0.0030 0.6022 11.00000 0.05 0.17
Q13 1 0.2877 0.0629 0.6010 11.00000 0.05 0.16
```

Q14	1	0.2261	0.4201	0.3002	11.00000	0.05	0.16
Q15	1	0.4418	-0.1009	0.6202	11.00000	0.05	0.16
Q16	1	0.3109	0.3005	0.4598	11.00000	0.05	0.16
Q17	1	0.5213	0.6192	0.3008	11.00000	0.05	0.16
Q18	1	0.4291	-0.1573	0.6691	11.00000	0.05	0.15
Q19	1	0.3418	0.2729	0.5620	11.00000	0.05	0.15
Q20	1	0.3048	0.4608	0.3592	11.00000	0.05	0.15

REM The information below was added by Olex2.

REM

REM R1 = 0.0545 for 2577 Fo > 4sig(Fo) and 0.0972 for all 60888 data

REM n/a parameters refined using n/a restraints

REM Highest difference peak 0.28, deepest hole -0.28

REM Mean Shift 0, Max Shift 0.001.

REM +++ Tabular Listing of Refinement Information +++

REM R1\_all = 0.0972

REM R1\_gt = 0.0545

REM wR\_ref = 0.1576

REM GOOF = 1.025

REM Shift\_max = 0.001

REM Shift\_mean = 0

REM Reflections\_all = 60888

REM Reflections\_gt = 2577

REM Parameters = n/a

REM Hole = -0.28

REM Peak = 0.28

REM Flack = n/a

;

\_olex2\_submission\_special\_instructions 'No special instructions were received'