



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Câmpus de Ciências Exatas e Tecnológicas
Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Recursos Naturais do Cerrado

ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DA CHALCONA FLUORADA
 $C_{18}H_{17}FO$ COMO POTENCIAL PESTICIDA

Discente: José Jamil Aniz Guimarães Neto

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis – GO
2018

JOSÉ JAMIL ANIZ GUIMARÃES NETO

**ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DA CHALCONA FLUORADA C₁₈H₁₇FO
COMO POTENCIAL PESTICIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Recursos Naturais do Cerrado, da Universidade Estadual de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Recursos Naturais do Cerrado.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Anápolis – GO
2018

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Chalconas.....	13
1.2 Pesticidas	16
2 TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA	22
2.1 Simetria.....	22
2.2 Simetria translacional	23
2.2.1 Simetria Pontual.....	28
2.2.1 Contexto Histórico	30
2.3 Difração de raios X.....	31
2.3.1 Lei de Bragg.....	32
2.3.2 Fator de Estrutura e Densidade Eletrônica.....	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo Geral.....	36
3.2 Objetivos Específicos	36
4 METODOLOGIA.....	37
4.1 Cristalização.....	37
4.2 Coleta de dados e Solução	38
4.3 Refinamento.....	40
4.4 Validação da estrutura cristalina.....	41
4.5 TESTES DE VALIDAÇÃO E BANCO DE DADOS CRISTALOGRAFICO	43
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	45
5.1 Estrutura Cristalina da chalcona $C_{18}H_{17}FO$	45
5.2 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD.....	49
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXO 1	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação da estrutura de uma Chalcona	14
Figura 2: Representação estrutural da Chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$	16
Figura 3: Representação esquemática da rede cristalina.....	24
Figura 4: Representação geométrica das 14 redes de Bravais	28
Figura 5: Representação do fenômeno de difração de raios X pela Lei de Bragg	33
Figura 6: Representação Ortep da unidade assimétrica, mostrando os elipsóides com 30% de probabilidade da chalcona $C_{18}H_{17}FO$	46
Figura 7: Ângulo formado pelos planos dos anéis aromáticos A (vermelho) e B (azul)	46
Figura 8: Representação do empacotamento na cela unitária da estrutura $C_{18}H_{17}FO$	48
Figura 9: Interações intermoleculares da estrutura $C_{18}H_{17}FO$ em (a), (b), (c) e o empacotamento cristalino (d)	49
Figura 10: Superfície d_{norm} representando a não ocorrência de interações intermoleculares fortes.....	50
Figura 11: <i>Fingerprint</i> , evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de interação no total das interações verificadas para estrutura $C_{18}H_{17}FO$	52
Figura 12: Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações C-H... π na chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estruturas químicas com atividades biológicas de algumas chalconas importantes para a agricultura e proteção vegetal.....	21
Tabela 2: Apresentação dos parâmetros cristalográficos dos sete sistemas cristalinos	27
Tabela 3: Os grupos espaciais para o sistema Monoclínico.....	29
Tabela 4: Dados cristalográficos para o composto $C_{18}H_{17}FO$	45
Tabela 5: Ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto $C_{18}H_{17}FO$	47
Tabela 6: Ligações de hidrogênio não clássicas para o composto $C_{18}H_{17}FO$	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Pesticidas e as suas funções	19
Quadro 2: Classificação dos agrotóxicos de acordo com os efeitos à saúde humana	20

**A Deus e aos meus pais que apoiam sempre
minhas conquistas pessoais e profissionais.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sua fidelidade, pela grandeza do seu amor e por ter me concedido força para continuar e renovar a cada dia as minhas esperanças.

A toda minha família e amigos, em especial aos meus queridos pais e meus irmãos pela paciência, amor, tolerância, respeito, ensinamentos e apoio incondicional.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, pelo respeito, dedicação, orientação, paciência, incentivo e inestimável apoio.

Ao Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito Aquino pela síntese e pelo fornecimento da amostra, e ao Prof. Dr. Javier Alcides Ellena do Instituto de Física de São Carlos pela coleta de dados de difração de raios X.

À Universidade Estadual de Goiás (UEG), em especial ao Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas – Henrique Santillo, pelo apoio institucional e pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Recursos Naturais do Cerrado (RENAC).

Em especial ao Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), por seu apoio e colaboração.

Aos colegas Wesley F. Vaz, Jean M. F. Custódio, Cauã A. Moreira e Vitor S. Duarte pelo apoio e motivação para a realização de mais esta etapa.

A todos os colegas e aos grandes amigos que fiz durante esta jornada. Pelos momentos inesquecíveis que, com certeza, ficarão guardados para sempre em minha memória.

À Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação da UEG pela concessão da bolsa que possibilitou a execução deste trabalho.

Enfim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Dios es nuestro amparo y nuestra fortaleza,
nuestra ayuda segura en momentos de angustia.”
(Salmos 46:1)*

RESUMO

As chalconas são substâncias consideradas precursoras intermediárias da rota biossintética de flavonóides e isoflavonóides. São compostos amplamente estudados por seu amplo espectro de atividade biológica com potencial uso pesticida na agricultura voltado para o controle de pragas. O conhecimento da estrutura desses compostos através do arranjo dos átomos nas moléculas, auxiliam no entendimento das suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Sendo assim, a cristalografia apresenta como ferramenta primordial na determinação estrutural da molécula por meio da difração de raios X. O presente trabalho contempla a elucidação estrutural da chalcona fluorada (E) -1- (4-fluorofenil) -3- (4-isopropilfenil) prop-2-en-1-ona ($C_{18}H_{17}FO$). O composto estudado apresenta métricas conforme o grupo espacial centrossimétrico monoclínico $P2_1/n$. Ademais, o mapeamento das interações intermoleculares foi feito por meio da superfície de Hirshfeld. Nessa estrutura, observa-se apenas interações intermoleculares não clássicas, podendo ser verificado um sistema dimérico sendo estabilizado por ligações de hidrogênio do tipo C-H...F, interações do tipo C-H...O, além das hidrofóbicas C-H... π . A caracterização da chalcona fluorada foi significativa para ampliar o conhecimento estrutural do composto, além de ajudar na compreensão do empacotamento, arranjo supramolecular e nos futuros estudos de estrutura-atividade biológica.

Palavras-chave: *Cristalografia, difração de raios X, superfície de Hirshfeld.*

ABSTRACT

Chalcones are substances considered as intermediate precursors of the biosynthetic route of flavonoids and isoflavonoids. They are widely studied compounds due to their wide spectrum of biological activity with pesticide use in agriculture directed to pest control. The knowledge of the structure of these compounds through the arrangement of the atoms in the molecules, aid in the understanding of their chemical, physical and biological properties. The present work considers the structural elucidation of fluorinated chalcone (E)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-isopropylphenyl)prop-2-en-1-one (C₁₈H₁₇FO). The studied compound presents metrics according to the monoclinic centrosymmetric space group P2₁/n. In addition, the mapping of the intermolecular interactions was made through the surface of Hirshfeld. In this structure, only non-classical intermolecular interactions can be observed. A dimeric system can be verified, being stabilized by hydrogen bonds of type C-H...F, interactions of type C-H...O, besides the hydrophobic C-H... π . The characterization of fluorinated chalcone was significant to increase the structural knowledge of the compound, besides helping to understand the packaging, supramolecular arrangement and future studies of biological activity-structure.

Keywords: Crystallography, X-ray diffraction, Hirshfeld surface.

1 INTRODUÇÃO

O setor agrícola tem alcançado um avanço significativo no país, devido ao aumento das plantações de soja e monoculturas associadas ao uso intensivo de agrotóxicos e fertilizantes. Com isso, novas tecnologias são implantadas no processo de produção agrícola, muitas delas baseadas na utilização de agroquímicos, que foram concedidas para o aumento da produtividade de alimentos, controle de doenças e proteção contra insetos e pragas (SOARES; PORTO, 2007). Segundo Balsan (2006), com o crescimento da população mundial, exige-se uma maior oferta na produção de alimentos, sendo assim, o processo de modernização agrícola trouxe um novo impulso à economia brasileira, proporcionando o cultivo em áreas, até então, pouco exploradas e de baixa produtividade.

Nessa perspectiva, os agrotóxicos começaram a ser comercializados no Brasil a partir de 1975, através do Plano Nacional de Desenvolvimento (PND), com o objetivo de beneficiar os agricultores na aquisição dos compostos químicos, minimizando os danos causados por pragas na agricultura, embora a aplicação desses quase sempre envolvam o uso de ingredientes ativos, contendo compostos químicos conhecidos como defensivos agrícolas (OPAS, 1996).

De acordo com Stenersen (2004), as indústrias químicas começaram a desenvolver vários tipos de pesticidas conhecidos também como agrotóxicos, praguicidas, agroquímicos, produtos fitossanitários e defensivos agrícolas. Ambos, são substâncias químicas produzidas para o controle de pragas e saúde pública, além de favorecer no aumento da produção de alimentos e viabilidade nos processos agrícolas modernos. De fato, a agricultura moderna tem priorizado uma alta produtividade imediatista sem levar em consideração os danos ambientais extensivos e perdas contínuas e de longo prazo nos ecossistemas, como a poluição dos corpos d'água, a salinização de solos e águas, a perda da biodiversidade, entre outros impactos ambientais (FOLEY et al., 2005; RECENA; CALDAS, 2008).

Em vista disso, os pesticidas tornaram-se objeto de estudo pelos pesquisadores que buscam identificar e analisar as suas características em conjunto com a sua toxicidade e impacto ambiental por meio de suas estruturas químicas e físicas (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012; RIBAS, 1970).

Dado que, os ativos presentes nos agrotóxicos, podem indicar informações sobre a toxicidade do produto. Dessa forma, a biodiversidade molecular avaliada em seu nível químico e físico tem ajudado no sentido de inferir no alinhamento entre as propriedades dos

compostos, por meio da elucidação da estrutura química, destacando suas atividades e seus potenciais no estudo de processos ambientais (NAPOLITANO; VAZ; TEJERINA-GARRO, 2016). Nesse caso, torna-se importante o desenvolvimento de novos compostos mais específicos, evitando a contaminação ambiental e que sejam usados em doses menores.

Apesar de não se ter uma relação direta entre a forma cristalina e a toxicidade dos agrotóxicos, existem estudos que indicam várias formas cristalinas do mesmo composto químico, com maior efetividade biológica. Pois esta diversidade de formas sólidas possibilita a obtenção do ingrediente agroquímico em diferentes padrões de interações intermoleculares (diferentes estados energéticos), resultando em distintas propriedades físico-químicas tais como (1) ponto de fusão, (2) cor, (3) higroscopicidade, (4) toxicidade, (5) solubilidade e (6) perfil de degradação (NAUHA; NISSINEN, 2011).

Diante dos problemas ambientais sucedidos pela aplicação dos pesticidas concernentes às práticas agrícolas, torna-se pertinente o estudo das estruturas de chalconas, em particular pelo fato da presença dos substituintes químicos, que segundo Orlikova et al., (2011), determinam a maioria de suas atividades biológicas e ambientais. Ademais, as chalconas têm ganhado destaque em pesquisas principalmente voltadas para a agricultura, pelas inúmeras plantações de cultivo e monoculturas, sendo necessário o uso e a busca de novas biotecnologias que possam proteger, preservar e mitigar os impactos ambientais (NAPOLITANO; VAZ; TEJERINA-GARRO, 2016).

Nesse trabalho, descreve-se o estudo estrutural e cristalino da chalcona fluorada (E) - 1- (4-fluorofenil) -3- (4-isopropilfenil) prop-2-en-1-ona ($C_{18}H_{17}FO$), por meio da cristalografia de raios X, possibilitando a obtenção das coordenadas tridimensionais dos átomos que formam a estrutura molecular do composto no estado cristalino. O mesmo foi publicado na revista *Arabian Journal of Chemistry*, intitulado como *Molecular modelling and optical properties of a novel fluorinated chalcone*, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.11.010>, conforme mostrado no Anexo 1.

1.1 CHALCONAS

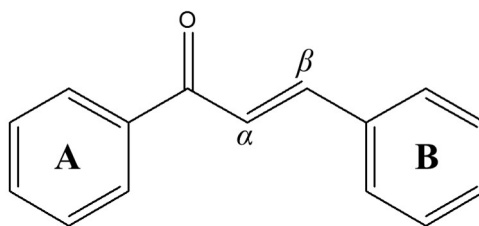
As chalconas são produtos naturais de pigmentação amarela, podendo ser encontrada nas pétalas, raízes, caules, folhas e sementes (TRISTÃO, 2008). São substâncias consideradas precursoras intermediárias da rota biossintética de flavonoides e isoflavonoides

(NOWAKOWSKA, 2007). Possuem importante papel nos sistemas ecológicos em vista das cores produzidas nos vegetais, contribuindo para a polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros (SIMÕES; SCHENKEL, 2002).

Quimicamente, as chalconas ou 1,3-difenil-2-propen-1-onas são denominadas como flavonoides de cadeia aberta, definidas como cetonas, α , β insaturadas, em que a carbonila e o fragmento olefínico estão ligados aos grupamentos aromáticos (ÁVILA et al., 2008; RAO; FANG; TZENG, 2009). As primeiras estruturas chalcônicas foram sintetizadas por volta de 1800, e seu isolamento de plantas sucedeu a partir de 1910 (KUTTAN et al., 1985; RODRIGUES, 2012).

A Figura 1 representa a estrutura geral de uma chalcona, que consiste de uma porção olefínica e a carbonila conjugadas, ambas ligadas aos grupamentos aromáticos (ZHOU, 2015), no qual um anel aromático está diretamente ligado à carbonila (anel A) e o outro ao carbono β do grupamento olefínico (anel B) (BUKHARI et al., 2013; PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009). Muitas atividades biológicas desse grupo de compostos são especificados na literatura, e variam conforme os dois anéis aromáticos e seus substituintes (ÁVILA et al., 2008; BATOVSKA et al., 2009). Essas características fornecem o potencial biológico nematicida (NUNES et al., 2013), fungicida (JIMENEZ et al., 2014) e inseticida (AVRAM et al., 2014; KUMAR et al., 2012).

Figura 1: Representação da estrutura de uma Chalcona



Os compostos de chalconas apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, tais como: antiviral, bactericida, fungicida, inseticida e nematicida, entre outros (HAMEED et al., 2016; KUMAR et al., 2012; MAHAPATRA; ASATI; BHARTI, 2015; WAN et al., 2015; ZHOU, 2015).

A atividade biológica dos compostos de chalconas por meio dos seus substituintes continuam aparecendo na literatura (GONZÁLEZ; BRAUN, 1998), incluindo estudos atuais direcionados para o controle de pragas como potenciais nematicidas e fungicidas, isso devido

à presença de um sistema conjugado da carbonila nas moléculas derivadas (AVRAM et al., 2014; DÍAZ-TIELAS et al., 2016a; KUMAR et al., 2013).

Por conseguinte, os grupos ativadores de elétrons do anel A e os substituintes que liberam elétrons no anel B, aumentam a bioatividade inseticida das chalconas, de interesse na agricultura, podendo ser utilizados ainda com caráter nematocida e fungicida (KUMAR et al., 2012).

Outro estudo obtido por meio da literatura foi a atividade biológica das chalconas como defensivos agrícolas, destacando sua característica no controle de pragas. Segundo Díaz-Tielas et al. (2016), a aplicação das chalconas na agricultura, como reguladores de crescimento e defensivos agrícolas é de considerável relevância, sendo naturalmente tóxicas a patógenos, que causam perdas agronômicas em todo o mundo. Destaca-se também um alto nível de toxicidade apresentado pelas chalconas, os nematoides fitoparasitas, podendo ser mais eficientes que alguns nematocidas comerciais (AVRAM et al., 2014; DÍAZ-TIELAS et al., 2016a; KUMAR et al., 2013).

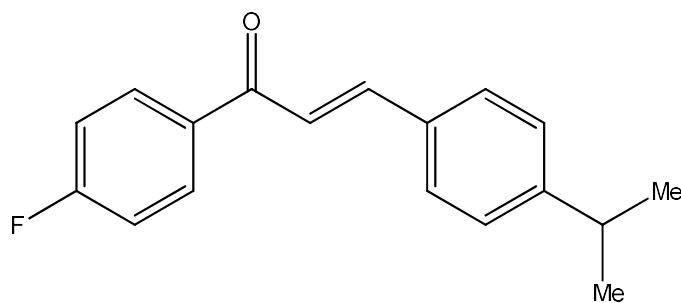
A chalcona (2E) -1- (4'-nitrofenil) -3- (2,4,5-trimetoxifenil) prop-2-en-1-ona apresentou atividade nematocida mais forte que o produto comercial carbofurano. Esse composto atua inibindo a enzima ácido cafeico 3-O-metiltransferase, por causa dos três grupos metóxi presentes no anel aromático, sendo responsável pelo efeito nematocida (NUNES et al., 2013).

Embora o fato de algumas classes de chalconas, possuírem atividade pesticida (KUMAR et al., 2013, 2012; RAO; FANG; TZENG, 2009), esses compostos ainda não estão em aplicação no mercado, pois o processo de desenvolvimento de um novo defensivo agrícola é longo e laborioso, podendo levar até 20 anos para que a molécula em questão seja explorada comercialmente, em caráter exclusivo da empresa registrante (BELTRÃO, 2016; SCHUMACHER; ANTUNES; CARVALHO, 2016).

Após a caracterização estrutural e o desenvolvimento de uma molécula com potencial pesticida, visando seu uso na proteção de plantas e controle de pragas, a empresa detentora deve pleitear o registro do produto técnico e formulado. Sabendo que o registro é o instrumento básico de controle sobre a produção, comercialização e consumo dos defensivos agrícolas, seus componentes e afins no país, bem como sobre seus efeitos na agricultura, saúde e meio ambiente (BELTRÃO, 2016; SCHUMACHER; ANTUNES; CARVALHO, 2016).

Dentro desse contexto, descreve-se o estudo estrutural e cristalino da Chalcona fluorada (E) -1- (4-fluorofenil) -3- (4-isopropilfenil) prop-2-en-1-ona ($C_{18}H_{17}FO$), conforme representada na Figura 2, por meio da cristalografia de raios X, sendo reportado pela primeira vez nesta dissertação.

Figura 2: Representação estrutural da Chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$



1.2 PESTICIDAS

Apesar do pouco conhecimento a respeito das pragas que atacavam a agricultura, em 2500 a.C, os sumérios já faziam uso de produtos químicos inorgânicos como o enxofre no controle de insetos e pragas. Logo após, os chineses fizeram o uso dos compostos de arsênio para proteção de seus jardins, desenvolvendo outros métodos de controle de pragas como óleos e compostos com a presença de mercúrio que também foram usados nos tempos da Grécia e Roma clássicas (BRAIBANTE; ZAPPE, 2012).

No século XIX surgiram o piretro, a nicotina, a rotenona (derivados vegetais) e a calda bordalesa (sulfato de cobre e hidróxido de cálcio). Em 1867, é introduzido o agrotóxico conhecido como verde-paris¹, uma forma impura de arsenito de cobre utilizado pelos Estados Unidos contra o percevejo da batata (FERMAM, 2009). Com o surgimento de novos produtos, em 1900, é criada a primeira legislação conhecida sobre o controle do uso de praguicidas (OMS, 1992), sendo o “verde de paris” criado para este fim.

No decorrer dos anos houve um conjunto de ações visando o controle de pragas relacionadas ao desenvolvimento de novas práticas agrícolas, marcando o ano de 1939, com o sucesso da descoberta do inseticida organoclorado diclorodifeniltricloroetano (DDT) no combate às pragas. Teve um avanço na indústria de agroquímicos pela busca e investigação

¹ O Verde Paris (arsenito de cobre) foi utilizado para matar o besouro do Colorado (EUA) no final do século XIX, sendo posteriormente substituído pelo arseniato de cálcio.

de novos compostos, aliando-se às ferramentas tecnológicas voltadas para a agricultura (maquinários no plantio e colheita), período denominado de “Revolução Verde”² (RECENA; CALDAS, 2008).

A descoberta da capacidade inseticida do DDT contra besouros, mosquitos e uma grande diversidade de insetos, proporcionou a Paul Muller, em 1948, o prêmio Nobel de medicina por causa do combate à malária na Europa e América do Norte (D’AMATO; TORRES; MALM, 2002). Por conseguinte, o estudo das propriedades inseticidas do DDT, assinalou a transição das técnicas de controle fitossanitário das culturas agrícolas (SPADOTTO et al., 2004).

No contexto da agricultura, em 1950 ocorria a chamada “Revolução Verde”, na qual por meio da mecanização e da aplicação de agrotóxicos em grande escala, dentre eles o DDT, a produção agrícola teve um progresso significativo. Desse modo, cresceu consideravelmente o consumo de agrotóxicos entre as décadas de 60 a 90 (ASSIS, 2011). Essa intensificação da agricultura aconteceu em decorrência da crescente necessidade de produção de energia, alimentos e outros bens de consumo para os seres humanos, alterando gradativamente os ambientes naturais (MAZOYER; ROUDART, 2001). No final da Segunda Guerra Mundial, com o crescimento geométrico da população, houve a necessidade de se aumentar a produção de alimentos, fato que estimulou a modernização da agricultura por meio dos maquinários agrícolas, devido ao aumento da extensão dos campos cultivados, gerando um maior uso de fertilizantes químicos e dos novos agrotóxicos sintéticos (BALSAN, 2006; SOARES; PORTO, 2007).

Na década de 70, surgem por parte do governo, os subsídios para o crédito agrícola. Este incentivo, favoreceu a aquisição dos agroquímicos em maior quantidade, fortalecendo as esferas agroindustriais e principalmente as empresas de maquinários agrícolas, além de consolidar uma agricultura voltada para a exportação. No Brasil, a utilização intensa dos agrotóxicos iniciou com o Plano Nacional de Desenvolvimento (PND), de 1975-1979 (PIRES, 2000), o qual incentivava os agricultores a comprar os produtos através do crédito rural, dentre estes, a inclusão da cota para os agrotóxicos (LONDRES, 2011).

Em cada financiamento solicitado, era incluída uma cota definida para o consumo de agrotóxicos e esse requisito, junto com a propaganda dos fabricantes, facilitou o aumento da disseminação da utilização dos agrotóxicos no Brasil (ABREU; ALONZO, 2014; BURIGO,

² Em meados do século XX, alterações nas práticas agrícolas se intensificaram visando uma ampliação da produção mundial de alimentos, processo conhecido como Revolução Verde.

2016). Como resultado, o Brasil está entre um dos maiores consumidores de agrotóxicos, baseado na política agrícola com base na concepção produtivista que incentivou a modernização da agricultura e a produção em larga escala. No entanto, o controle de pragas pela aplicação dos métodos químicos não é sempre efetivo quando se trata de custo-benefício, além de causar degradação ambiental e danos à saúde pública (GLIESSMAN et al., 2013).

Inúmeras denominações podem ser utilizadas para caracterizar um grupo de substâncias químicas empregadas no controle de pragas (animais e vegetais) e proteção de plantas, que são chamadas de agrotóxicos³, defensivos agrícolas⁴, pesticidas, praguicidas, produtos fitossanitários, dentre outros (PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003).

O termo pesticida (*pesticide*) é muito utilizado na literatura internacional em língua inglesa (JARDIM; ANDRADE; QUEIROZ, 2009; PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003), sendo denominado como substância química, natural ou sintética, utilizada para prevenir, controlar ou eliminar pragas que são constituídas insetos, ácaros, ervas daninhas, fungos, nematoides, roedores entre outras formas de vida animal e vegetal, prejudiciais na agricultura (PICANÇO, 2012; RIBEIRO et al., 2008). Enquanto o termo agrotóxico é o mais adequado no Brasil, segundo a Lei Federal nº 7.802, de 11 de julho de 1989, regulamentada por meio do Decreto nº 98.816, no seu Artigo 2º, Inciso I, que tem por definição:

Os produtos e os componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas e de outros ecossistemas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores do crescimento (BRASIL, 1989).

Segundo a FAO (2003) (*Food and Agriculture Organization of the United Nations – Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação*), possui uma definição própria, sendo utilizada a terminologia “*pesticides*” (pesticidas, em português), em relação ao seu caráter

³ Com relação ao uso, efeitos e terminologia dos produtos químicos utilizados na agricultura, o Brasil promulgou em julho de 1989 a Lei Nº 7.802 que regulamentou o uso do termo “agrotóxico” como a nomenclatura correta a ser utilizada para os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (BRASIL, 2016).

⁴ Conforme evidências expostas no desenvolvimento desta introdução, verifica-se que o debate das questões terminológicas sobre os agrotóxicos continua polarizado, de um lado, as indústrias e os comerciantes, a quem interessa adotar e divulgar que os “defensivos agrícolas” não causam danos à saúde humana e aumentam a produtividade; do outro, profissionais da área da saúde engajados na posição de que os agrotóxicos fazem sim muito mal aos humanos e aos ecossistemas onde são aplicados (CHAISS et al., 2015).

internacional, podendo ser encontrado em suas publicações (OPAS, 1996). Nessa definição, inclui-se a aplicação dos compostos químicos no tratamento de doenças em animais, humanos e vegetais. Conforme esta organização, os pesticidas podem ser descritos como:

“...qualquer substância ou misturas de substâncias cuja função é prevenir, destruir ou controlar qualquer peste, incluindo vetores de doenças humanas ou animais, espécies indesejadas de plantas ou animais que estejam causando danos ou interferindo no processo de produção, processamento, estocagem, transporte ou venda de alimentos, commodities, madeira e derivados, alimentos para animais, ou substâncias que podem ser administradas em animais para controle de insetos, aracnídeos ou outras pestes parasitas (FAO, 2003).”

Com a expansão das áreas de cultivo e das fronteiras agrícolas, aumenta a comercialização de diversos produtos, incluindo várias classes de pesticidas como os herbicidas, fungicidas, inseticidas e adubos químicos (STOPELLI; MAGALHÃES, 2005). Logo após, no cenário mundial, em meados da década de 60 começa a aparecer os problemas e efeitos negativos do DDT. A partir desta época, as autoridades se despertaram por meio da mobilização e alerta acerca dos perigos da utilização dos agrotóxicos para a saúde humana e ao meio ambiente (STOPELLI; MAGALHÃES, 2005). Os pesticidas são substâncias químicas usadas para destruir qualquer espécie de peste e podem ser classificados conforme a espécie-alvo, a qual o pesticida é designado (CARAPETO, 1999), a classificação pode ser visto no Quadro 1.

Quadro 1: Pesticidas e as suas funções

Pesticidas	Principais Funções
Acaricidas	Controle dos ácaros
Algicidas	Controle das algas e outras vegetações aquáticas
Arboricidas	Destruição de árvores indesejáveis
Bactericidas	Controle de bactérias e doenças bacterianas
Fungicidas	Controle de doenças de plantas e vários fungos
Herbicidas	Controle de ervas
Inseticidas	Controle de insetos prejudiciais
Rodenticidas	Controle de roedores
Molusquicidas	Controle de vários moluscos
Nematocidas	Controle de nematódeos

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2018.

A classificação no quesito risco ambiental é regulamentada pela Portaria nº 84, de 15 de outubro de 1996, do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), em seu artigo terceiro, que determina a distribuição dos agrotóxicos em quatro classes, sendo estas: Classe I – Produto altamente perigoso, Classe II – Produto muito perigoso, Classe III – Produto perigoso, Classe IV – Produto pouco perigoso. O mesmo artigo discrimina alguns parâmetros nos quais fundamenta a classificação, sendo estes, a bioacumulação, persistência, toxidades aos diversos organismos, potencial mutagênico e carcinogênico (REBELO, 2006).

No Brasil, a classificação toxicológica para os agrotóxicos é feita pelo Ministério da Saúde. Estes são enquadrados dentro de quatro classes e os mesmos devem apresentar uma faixa colorida no rótulo, indicando a classe à qual pertence, conforme o Quadro 2 (BRASIL-MINISTÉRIO DA SAÚDE- ANVISA, 1992).

Quadro 2: Classificação dos agrotóxicos de acordo com os efeitos à saúde humana

Classe	Toxicidade	Cor indicada na embalagem
I	Extremamente tóxico	Faixa vermelha
II	Altamente tóxico	Faixa amarela
III	Medianamente tóxico	Faixa azul
IV	Pouco tóxico	Faixa verde

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2018.

Por determinação legal, os produtos químicos precisam conter em seus rótulos, uma faixa colorida indicando o grau de sua classe toxicológica. Isso é importante pelo fato de minimizar o risco envolvido no manuseio dos pesticidas, desde a aquisição do produto, o transporte, o armazenamento e aplicação, até o descarte das embalagens e restos desses produtos. A atenção máxima é exigida em todos os processos (DIAS; PEREIRA; BRASIL, 1999).

Devido à grande utilização de pesticidas em todo o mundo e os seus riscos gerados pela sua toxicidade, os praguicidas estão entre os compostos mais investigados nos produtos agrícolas (DE SIQUEIRA; KRUSE, 2008; JARDIM; ANDRADE; QUEIROZ, 2009).

A busca por novas formulações e o cuidado com o controle dos níveis de resíduos de agrotóxicos em alimentos e no ambiente, têm estimulado diversas pesquisas com a finalidade de analisar as características dos pesticidas, identificando suas propriedades químicas e físicas, visando o desenvolvimento de compostos com menor persistência ambiental (STOPELLI; MAGALHÃES, 2005).

Algumas estruturas de chalconas foram alvos de estudos ambientais, visando sua aplicação na proteção de cultivos e pesticidas orgânicos no controle de plantas daninhas. Segundo Díaz-Tielas et al. (2016), os grupos substituintes retiradores de elétrons no anel cetônico favorecem o potencial pesticida desses compostos de chalconas estudados. Portanto, com relação às pragas e ao controle de plantas, as atividades biológicas das chalconas com potencial no uso da agricultura são bactericidas, antifúngica, nematicida, inseticida e outros (KUMAR et al., 2013, 2012; RAO; FANG; TZENG, 2009). As estruturas de algumas chalconas com uso potencial na agricultura são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Estruturas químicas com atividades biológicas de algumas chalconas importantes para a agricultura e proteção vegetal

	2', 3', 4', 4'-tetra-hidróxi-chalcona
	2', 4'-di-hidróxi-3'-metóxi-chalcona
	(2E) -1- (4'-nitrofenil) -3- (2,4,5-trimetoxifenil) prop-2-en-1-ona

Fonte: Adaptado de Díaz-Tielas et al. (2016).

2 TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

2.1 SIMETRIA

A cristalografia é uma ciência que abrange o estudo das estruturas cristalinas, sendo um conjunto de átomos arranjados de forma regular e periódica no espaço tridimensional, formando uma rede e ajudando nos estudos das propriedades macroscópicas que dependem da disposição dos átomos ou moléculas e suas interações no interior dos cristais (GIACOVAZZO et al., 2011; GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994; PINHEIRO, 2012).

Um cristal ideal é construído por uma infinita repetição de uma mesma unidade estrutural, podendo ser um único átomo, um conjunto de átomos ou um grupo de moléculas. Pois, um cristal real mostra uma diversidade de defeitos ou irregularidades, como: vacância, desordem de cadeia longa, impureza e outros (GIACOVAZZO, 2011; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

No início do século XX, devido às experiências incluindo a difração de raios X, realizada por Max Von Laue, concluiu-se que em determinadas temperaturas diferentes de Zero Kelvin, os cristais se mostraram com algumas imperfeições, além de apresentar impurezas, embora não perdendo seu ordenamento. Baseado nesses estudos, as estruturas cristalinas foram denominadas como sólidos que apresentam uma ordem de longo alcance e um padrão de repetição por meio da simetria translacional, mesmo com a exibição de imperfeições pontuais (PINHEIRO, 2012; GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994).

Os sólidos cristalinos são constituídos por átomos, moléculas ou íons ligados fortemente entre si, de maneira que os seus movimentos no espaço são limitados, o que resulta em uma estrutura rígida, além de ter como característica principal, um ordenamento regular e periódico dos seus componentes, átomos e moléculas, estabelecendo uma coleção organizada sistematicamente de pontos no espaço, podendo ser classificados em cristalinos ou amorfos (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

No cristal as partículas (íons, moléculas ou átomos) estão dispostas num padrão geométrico definido tridimensionalmente e de longo alcance. Já os sólidos amorfos, não possuem ordem de longo alcance em suas estruturas. Apesar da proximidade das moléculas presentes no sólido, as mesmas não estão organizadas de forma regular como as dos sólidos cristalinos. Os exemplos comuns desse tipo de sólido são o vidro e o plástico (GIACOVAZZO et al., 2011).

Na cristalografia, a simetria é uma das propriedades fundamentais do estado cristalino, pois permite a caracterização do monocristal a partir de uma unidade fundamental por meio das operações de simetria (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009), levando em consideração que para a formação de um cristal é essencial a operação da simetria translacional. Além da translação, existem também as chamadas operações de ponto fixo que são definidas como rotações próprias de ordem 1,2,3,4 e 6 (rotações de 360°, 180°, 120°, 90° e 60° respectivamente), inversão e reflexão (CARACELLI, 2011; CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

A compreensão sobre simetria torna-se, então, substancial para o entendimento do estado cristalino (CLEGG, 2009). Os elementos de simetria podem ser formados por um ponto, plano, espelho ou um eixo. A inversão ocorre em relação a um ponto, rotação ao redor de um eixo, reflexão através de um plano e a translação por meio de um eixo, representando as operações de simetria. Além disso, as combinações entre essas operações podem gerar outras como a roto-reflexão e roto-inversão (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009), compreendendo que a rotação e reflexão podem fazer a descrição de todas as operações de simetria de um corpo finito, em que, o elemento de simetria é uma entidade geométrica definida como um ponto, linha ou plano no qual uma ação ocorre (CLEGG, 2009).

Em geral, existem dois tipos de simetria: translacional e a pontual (STOUT; JENSEN, 1989). A simetria translacional refere-se ao motivo de existir no cristal uma unidade que se repete periodicamente no espaço por translação, ao passo que a pontual se limita a periodicidade em torno de um ponto, visto que, um grupo pontual é um conjunto de elementos de simetria no qual um ou mais pontos mantêm fixos sob todas as operações de simetria (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011).

2.2 SIMETRIA TRANSLACIONAL

Os sólidos encontrados na natureza não são obrigatoriamente cristalinos, podem ter outras formas, como o vidro chamado de amorfo por não ter uma regularidade no arranjo interno dos átomos e os “quasicristais” que não possuem um padrão tridimensional e nem a repetição periódica de seus átomos (CLEGG, 2009).

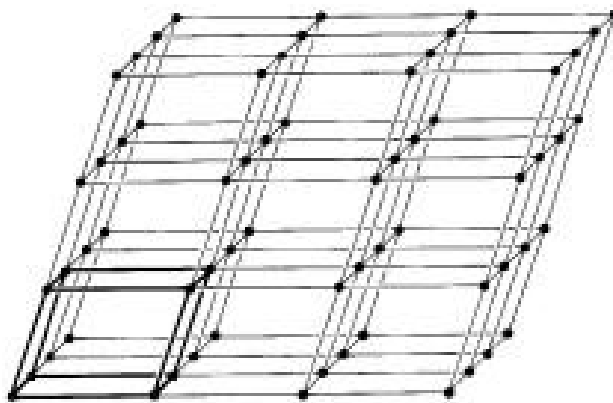
Os cristais ideais retratam a simetria translacional nas três dimensões, entretanto, outros elementos de simetria (rotações, inversões e reflexões) também estão presentes

(CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Desse modo, a simetria translacional é uma operação presente no cristal que exibe um padrão de difração quando observada de um ponto inicial (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

Uma estrutura cristalina pode ser estabelecida pela descrição do conteúdo de uma unidade de repetição, em conjunto com a forma em que esta unidade se repete por simetria translacional, que é definida pela rede e uma expressão numérica com os parâmetros da cela unitária (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). Com isso, a periodicidade dos cristais é compreendida pelo conceito de uma estrutura elementar paralelepípeda denominada cela unitária que se reproduz no espaço (GIACOVAZZO et al., 2011; STOUT & JENSEN, 1989).

O sólido cristalino é representado por um conjunto de pontos idênticos num arranjo infinito com regularidade tridimensional dos átomos no espaço que recebe o nome de rede (Figura 3). Logo, a descrição do cristal pode ser feita em relação a um conjunto infinito de pontos, determinando a rede, e um conjunto de átomos (base) pertencentes a cada ponto dessa rede, sendo a estrutura cristalina, o produto (convolução) da rede pela base (KITTEL, 2005).

Figura 3: Representação esquemática da rede cristalina



Fonte: Cassiano (2010).

A rede cristalina é determinada pela cela unitária que se repete de maneira periódica e regular por translação nas três dimensões, pois este é um modelo matemático de representação do sólido cristalino constituído por um conjunto de pontos idênticos num arranjo regular tridimensional. Por meio da rede tem-se a evidência da repetição natural da estrutura, mas a mesma não mostra o conteúdo da cela unitária (CULLITY, 2011; GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994).

Cada ponto desse modelo, portanto, é correspondente com seus vizinhos pela simetria translacional, apresentando um padrão de vizinhança (topologia) semelhante que define a estrutura interna do cristal (CULLITY, 1978; GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994). A cela unitária pode ser conceituada como um paralelepípedo que se repete por translação, ou seja, é o elemento de menor volume (parte do cristal que conserva as propriedades originais do mesmo) que apresenta simetria translacional (CULLITY, 2011; GIACOVAZZO et al., 2011; STOUT; JENSEN, 1989).

A simetria translacional se restringe à perspectiva do deslocamento da cela unitária nas três dimensões, dessa forma, não guarda as informações a respeito do conteúdo da unidade, indicando apenas o padrão de repetição (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Entretanto, o estudo cristalográfico pelo conceito da simetria translacional possibilita a caracterização do monocristal com base na unidade fundamental da cela unitária por meio de um ponto, eixo ou plano que constituem os elementos de simetria (CLEGG, 2009).

A cela unitária é o menor volume repetitivo no interior de um cristal, por isso representa a simetria do mesmo. O tamanho e a forma da cela são determinados pelos eixos cristalográficos (vetores **a**, **b** e **c**), ou pelos parâmetros da cela, (comprimento das arestas **a**, **b**, **c** e ângulos **α**, **β**, **γ**). Esses três vetores e outros nove equivalentes formam a cela unitária, sendo esta, a unidade básica para reconstrução da estrutura cristalina completa. A rede de difração $L(\mathbf{r})$ é determinada pelas magnitudes u, v, w nas direções dos vetores **a, b, c** da cela, com sua simetria translacional conforme a Equação (1), sendo δ , a função delta de Dirac (CLEGG, 2009).

Por meio dos parâmetros pode-se obter o tamanho e a topografia da cela, por conseguinte, a cela unitária de maior simetria é escolhida para representar a simetria do cristal (CLEGG, 2009; CULLITY, 2011; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010).

$$L(\mathbf{r}) = \sum \delta [\mathbf{r} - (u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c})] \quad (1)$$

Durante o estudo de um determinado cristal é necessário o conhecimento de que na escolha da cela unitária, leva-se em consideração a mais alta simetria do cristal independente de seus parâmetros. Sabendo que o conteúdo da cela varia de acordo com cada cristal, podendo o mesmo conter poucos íons ou até mesmo dezenas de moléculas com milhares de átomos, as celas unitárias apresentam diferentes tamanhos e formas, existindo apenas sete formas, que caracterizam os sistemas cristalinos (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994).

Os cristais podem ser classificados em sete sistemas cristalinos conforme os parâmetros da cela unitária. Posto que, os sistemas cristalinos se originam dos eixos de rotação de ordem 1 para o sistema triclinico, de ordem 2 para o sistema monoclinico, de ordem 3 para o sistema ortorrômbico, de ordem 4 para o sistema tetragonal e de ordem 6 para o sistema hexagonal, conforme a Tabela 2 (CLEGG, 2009; CULLITY, 1978).

Em relação aos parâmetros dos sistemas cristalinos, o cúbico possui a maior simetria, onde, todos os eixos têm o mesmo comprimento e os ângulos são exatamente iguais a 90° . Em uma cela unitária hexagonal, dois dos ângulos apresentam exatamente 90° , o terceiro, γ é de 120° , e os dois eixos (a e b), possuem comprimento iguais por simetria. A cela unitária trigonal tem como consequência por simetria, todos os três eixos com o mesmo comprimento e todos os ângulos iguais, mas não são obrigatoriamente de 90° (STOUT; JENSEN, 1989).

No sistema cristalino tetragonal, todos os ângulos são de 90° , sendo que dois dos comprimentos (convencionalmente a e b) são idênticos por simetria, já o terceiro não apresenta restrições. Os cristais ortorrômbicos também têm todos os ângulos de 90° , mas não há restrições de simetria sobre o comprimento dos eixos. Com tais cristais, para o estudo de simetria por meio do padrão de difração, faz-se necessária a escolha de um bom sistema cristalino (STOUT; JENSEN, 1989).

Em cristais monoclinicos, a única condição é que um eixo de simetria (convencionalmente b) possua uma espécie de dupla simetria. Isto significa que dois dos ângulos (convencionalmente α e β) devem ser de 90° . Já o sistema triclinico tem apenas simetria translacional e não há restrições sobre o comprimento de seus eixos, apesar de que alguns destes possam ser iguais, e também, não existem restrições quanto aos seus ângulos, alguns dos quais podem ter, por erro experimental, ângulos de 90° e 120° (STOUT; JENSEN, 1989).

Tabela 2: Apresentação dos parâmetros cristalográficos dos sete sistemas cristalinos

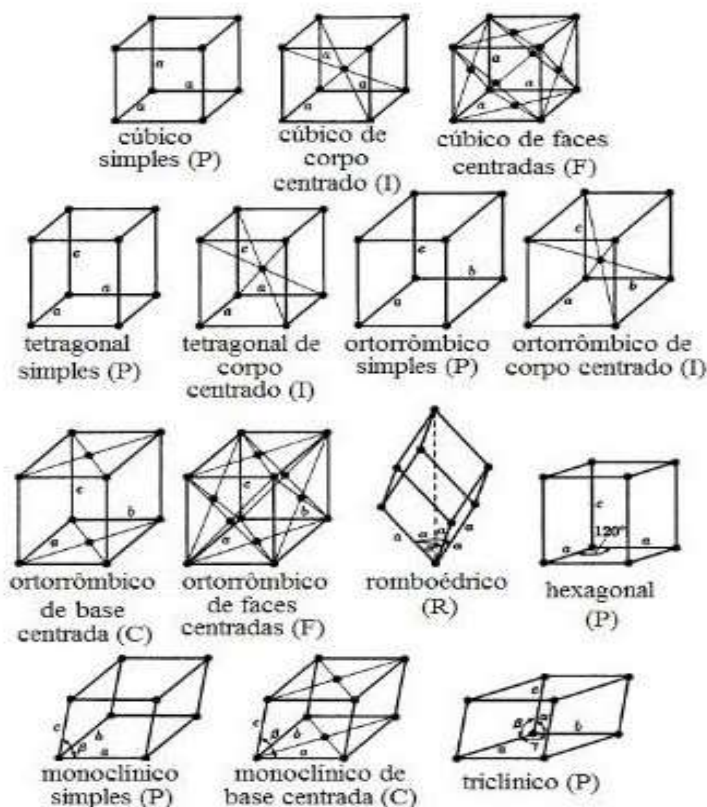
Sistema Cristalino	Parâmetros Simetria	Parâmetros da Cella Unitária	Nº Parâmetros Independentes	Redes de Bravais
<i>Triclínico</i>	1	$a \neq b \neq c; \alpha \neq \beta \neq \gamma$	6	P
<i>Monoclínico</i>	2/m	$a \neq b \neq c; \alpha = \gamma = 90^\circ; \beta > 90^\circ$	4	P,C
<i>Ortorrômico</i>	mmm	$a \neq b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	3	P,C,I,F
<i>Tetragonal</i>	4/mmm	$a = b \neq c; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	2	P, I
<i>Trigonal</i>	6/mmm ou 3m	$a = b = c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	2	P (R)
<i>Hexagonal</i>	6/mmm	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	2	P
<i>Cúbico</i>	m3m	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	1	P, I, F

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2018.

Uma rede espacial é formada por um arranjo infinito e tridimensional de pontos em que cada um possui a mesma vizinhança. Esses pontos são denominados de rede. Baseado em todas as restrições existentes, as redes cristalinas possíveis podem ser geradas por 14 tipos de celas denominadas de retículos ou redes de Bravais (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011). O sistema de classificação foi criado pelo cristalógrafo francês Augusto Bravais em 1848, que comprovou que na natureza só podem ser encontradas 14 tipos de redes cristalinas independentes, conforme mostrados na Figura 4 (GIACOVAZZO et al., 2011; LADD & PALMER, 2013).

Com o ordenamento espacial dos pontos reticulares, as celas podem ser classificadas como primitivas ou simples **P** (quando todos os pontos reticulares estão localizados nos vértices do paralelepípedo que representa a cela); centradas nas faces **F** (pontos reticulares localizados nos vértices e no centro de todas as faces); centradas em uma das faces, (sendo nomeadas pelas letras A, B ou C em conformidade com as faces que contêm os pontos reticulares) e centradas no corpo **I** (apresentando pontos nos vértices e um ponto no centro da cela) (STOUT; JENSEN, 1989).

Figura 4: Representação geométrica das 14 redes de Bravais



Fonte: Padilha (2000).

2.2.1 Simetria Pontual

A simetria pontual é definida pela periodicidade regular em torno de um ponto. Para moléculas individuais, todas as operações de simetria podem ser classificadas por meio de dois tipos de rotações que são as rotações próprias (rotações de uma fração determinada de 360° em torno de um eixo), e as rotações impróprias (combinação conjunta de uma rotação e uma inversão por meio de um ponto no centro da molécula, conforme a convenção internacional de Hermann-Mauguin) (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). As operações de reflexão e inversão são características especiais das operações de rotações impróprias (STOUT; JENSEN, 1989).

Posto que, os elementos de simetria com rotações próprias são definidas pelos valores de n , configurando o número da ordem do eixo de rotação com seu ângulo determinado $360^\circ / n$, logo, nota-se que as operações de todas as simetrias do grupo espacial (inversão,

translação, rotação e reflexão), geram a estrutura cristalina a partir da unidade assimétrica. Dessa forma, a descrição do conteúdo da unidade assimétrica junto com as informações dos parâmetros da cela unitária e o grupo espacial estabelecido são as informações necessárias para representar a estrutura cristalina (STOUT; JENSEN, 1989).

Pela combinação dos grupos pontuais com os elementos de simetria translacional são geradas 230 maneiras possíveis de organização da matéria no estado cristalino. Tais conjuntos são denominados de grupos espaciais que configuram o arranjo interno dos cristais. Ao combinar-se os 32 grupos pontuais com as 14 redes de Bravais, obtém-se os 73 grupos espaciais únicos, que quando combinados com os elementos translacionais de simetria pontual, os eixos helicoidais (*screw axis*) e os planos com deslizamento (*glide planes*), originam outros 157 grupos, tornando-se o total de 230 únicas formas de classificar a matéria (GIACOVAZZO et al., 2011).

Os eixos helicoidais são formados por operações de rotação e translação, já os planos de deslizamento são compostos por operações de reflexão e translação (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Uma descrição completa dos 230 grupos espaciais pode ser encontrada na *International Tables for X-Ray Crystallography* (ITC), oferecendo os diferentes modos possíveis de empacotamento do sólido cristalino (HAHN, 2005). Os grupos espaciais para o sistema monoclinico é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Os grupos espaciais para o sistema Monoclinico

Grupo Pontual	Grupo Espacial
2	P2, P2 ₁ , C2
m	Pm, Pc, Cm, Cc
2/m	P2/m, P2 ₁ /m, C2/m, P2/c, P2 ₁ /c, C2/c

Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2018.

Na cristalografia de pequenas moléculas o sistema monoclinico relacionado ao grupo espacial número 14 da *International Tables for Crystallography* é constantemente observado, apresentando duas opções para os eixos únicos sendo b ou c (eixo no qual o *screw axis* é paralelo), e três escolhas para cela unitária que representam a mesma rede, sendo elas P2₁/c, P2₁/n e P2₁/a. Por convenção, os cristais que estão incluídos em um desses três grupos espaciais devem ser representados pelo grupo espacial P2₁/c, sendo necessário transformar a cela unitária para isto (HAHN, 2005).

Todos os elementos de simetria existentes devem passar através de um ponto comum no centro da molécula. A partir desse entendimento, o conjunto de operações de simetria (menos os elementos com translação), compõe os grupos pontuais. Existem diversas possibilidades para as operações de simetria, mas nem todas as ordens de rotação são compatíveis com a repetição natural da rede, isso devido às restrições impostas pela simetria translacional aos tipos de operações de simetria possíveis (GIACOVAZZO et al., 2011).

Logo, os eixos de rotação possíveis para os sólidos cristalinos são 1,2,3,4 e 6 (eixos próprios), m e $\bar{1}$ (eixos impróprios), o eixo de ordem 5 não é favorável em se tratando da completeza do espaço cristalino, deixando assim, espaços vazios. Portanto, as combinações únicas dos eixos de rotação totalizam em trinta e dois grupos pontuais listados por Hessel em 1830. Dos 32 grupos pontuais, 11 são centrossimétricos (Grupos de Laue) que possuem centro de simetria. Os outros 21 grupos pontuais restantes não são centrossimétricos (11 enantiomorfos e 10 não enantiomorfos) (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

2.2.1 Contexto Histórico

Em 1895 foi descoberto um novo tipo de radiação pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen que, até então, era desconhecida pela ciência, denominada radiação X. Essa descoberta garantiu o primeiro prêmio Nobel de Física ao Röntgen. Em 1912, outro físico alemão Max Von Laue publicou estudos relacionados com o fenômeno da interferência das ondas originando-se na difração de raios X do estado cristalino (GIACOVAZZO et al., 2011).

Max Von Laue, professor da Universidade de Munich (Alemanha) no ano de 1912, influenciado por Petel Paul Ewald, estudante de doutorado, presumiu que uma radiação de comprimento de onda determinado, conduzida por uma estrutura periódica, apresentaria padrão de difração. Assim, Laue conseguiu obter o primeiro diagrama de difração em 1912, utilizando o sulfato de cobre e por meio de seus conhecimentos, formulou uma teoria da difração de raios X para estruturas tridimensionais (cristais), logrando o prêmio Nobel de Física em 1912 (MARTINS, 1998).

O pressuposto de Laue não foi bem aceito pela comunidade científica daquela época, que acreditava que a vibração térmica dos átomos destruiria o padrão de difração. Logo após a execução do experimento com um pequeno fragmento cristalino de sulfato de cobre, retratou

que um feixe de raios X ao penetrar num pequeno material cristalino sofre difração com diferentes intensidades emergindo em diversas direções (MARTINS, 1998).

Max Von Laue observou a difração de raios X através de cristais, atribuindo assim um novo método para a investigação da estrutura da matéria. Tal experiência comprovou tanto a natureza ondulatória dos raios X como mostrou que os cristais são constituídos por redes de difração para radiações com o comprimento de onda da ordem dos raios X (GIACOVAZZO et al., 2011). O método da difração de raios X possibilitou a determinação das distâncias interatômicas, ângulos de ligações, além das propriedades físico-químicas relativas à estrutura molecular, favorecendo o entendimento das ligações químicas. E ainda proporcionou ao decorrer de sua história várias contribuições para a humanidade, tais como a evidencia do comportamento ondulatório dos raios X e a elucidação da estrutura do DNA (*Deoxyribonucleic Acid*), dentre outras (WATSON & CRICK, 1953).

2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Os raios X são ondas eletromagnéticas que correspondem à região entre a radiação gama e os raios ultravioletas no espectro eletromagnético, além de possuir o comprimento de onda da ordem de angström ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$). Podendo ter comprimento de onda compreendido no intervalo de 0,1 a 700 Å (KLUG; ALEXANDER, 1974). A radiação gama λ e as radiações corpusculares (alfa, beta, nêutrons, etc.) são geradas nos núcleos atômicos e podem ser obtidas espontaneamente pelo decaimento radioativo de nucleotídeos, já os raios X são originários da camada eletrônica dos átomos e geralmente são obtidos por meio de tubos que proporcionam a produção da radiação X. A alta voltagem mantida entre os eletrodos rapidamente acelera os elétrons de sua fonte (um cátodo incandescente geralmente confeccionado em tungstênio que gera elétrons com alta energia) para o ânodo no qual eles colidem a alta velocidade (CULLITY, 2011).

A radiação incidente sobre um cristal é dispersa de diversas maneiras. Quando o comprimento da onda de radiação λ está na mesma ordem que a distância interatômica no cristal, a dispersão produzida é denominada difração, dando origem a um conjunto de pontos bem definidos, arrançados com uma geometria característica, formando um padrão de difração (CULLITY, 1978; HAMMOND, 2009).

Na interação dos raios X com a matéria ocorrem três fenômenos principais, absorção que são fenômenos associados às transições de estados eletrônicos para os níveis de maior energia; a emissão característica por meio da radiação consequente do retorno desses estados ativados para níveis de menor energia e o espalhamento, como efeito da radiação emitida através das cargas aceleradas sob a ação de um campo elétrico de onda incidente que junto com o acontecimento da interferência caracteriza a difração (CLEGG, 2009).

Em vista disso, a difração de raios X, representa o fenômeno de interação entre o feixe de raios X incidente e os elétrons dos átomos constituintes de um material, relacionado ao espalhamento coerente. O método baseia-se na incidência da radiação em uma amostra e na detecção dos fótons difratados, que compõem o feixe difratado. O material é composto por átomos que estão arrançados periodicamente no espaço, característica das estruturas cristalinas, onde, o fenômeno da difração de raios X ocorre nas direções de espalhamento que satisfazem a Lei de Bragg (CULLITY, 2011).

Conforme Kittel (2005), a difração de raios X tem sido empregada com eficiência na caracterização das estruturas cristalinas, determinação do tamanho do cristalito, obtenção das informações quanto ao grupo espacial, parâmetros de rede e posição dos átomos dentro da cela unitária. Além do mais, a cristalografia por meio da difração de raios X por monocristal tem avançado em diversas áreas do conhecimento como na química, engenharia e ciência de materiais, biologia estrutural, dentre outros (POOJARY; CLEARFIELD, 1997; ZARBIN, 2007).

2.3.1 Lei de Bragg

Em 1912, surgiram novos métodos experimentais voltados para o conhecimento da estrutura molecular, baseados na interação da radiação com a matéria. Uma vez que só é possível a análise estrutural cristalográfica devido ao espalhamento gerado pela ocorrência da difração causada pela radiação X com a matéria cristalina (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Em 1913, H. W. e W. L. Bragg constataram que o arranjo regular e periódico dos átomos e/ou íons num cristal pode ser visto como uma combinação de elementos de rede sobre os planos paralelos de átomos. Pois, os átomos no estado sólido estão agrupados de maneira regular e periódica, num arranjo tridimensional, constituindo uma rede de difração (BRAGG, 1913; DINNEBIER; BILLINGE, 2008).

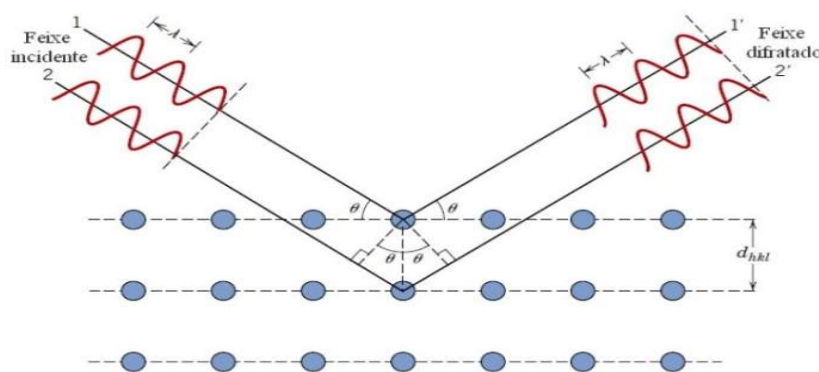
A Lei de Bragg é uma relação matemática que permite à cristalografia determinar as direções de interferência construtiva em um cristal. Sabe-se que a difração de raios X é uma ferramenta *ab initio* e compreende o fenômeno de espalhamento e a interferência construtiva (CULLITY, 2011). É, também, o resultado da periodicidade da rede cristalina, sendo uma condição para que ocorra a interferência construtiva num feixe espalhado através de dois planos paralelos. Essa condição determina que a diferença de caminho óptico seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente (STOUT; JENSEN, 1989).

A lei de Bragg pode ser utilizada para se obter o espaçamento da rede de um sistema cristalino. Embora simples, a mesma confirmou a existência de verdadeiras partículas em escala atômica como o fornecimento de uma nova ferramenta para os estudos dos cristais na forma de raios X e difração de elétrons (GLUSKER; LEWIS; ROSSI, 1994). Diante de dois planos de uma estrutura cristalina, é necessário para que ocorra o fenômeno de difração de raios X, a diferença de caminho percorrido pelos raios e o comprimento de onda da radiação incidente. Essa condição é representada pela Lei de Bragg:

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

Na Equação (2), d relaciona-se à distância interplanar para o conjunto de planos hkl (índice de Miller), θ ao ângulo de incidência dos raios X, λ ao comprimento de onda do feixe incidente e n corresponde a um número inteiro (ordem de difração). Observa-se o fenômeno de difração de raios X por meio da Lei de Bragg ilustrado na Figura 5 (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Figura 5: Representação do fenômeno de difração de raios X pela Lei de Bragg



Fonte: Callister e Rethwisch (2010).

2.3.2 Fator de Estrutura e Densidade Eletrônica

A transformada de Fourier (*Fourier Transform – FT*) é um procedimento matemático que relaciona a estrutura cristalina $\rho(\mathbf{r})$ e o padrão de difração $\mathbf{F}(\mathbf{h})$. Pelo fator de espalhamento pode-se obter uma quantidade de elétrons característicos daquele átomo, considerando que o fator de estrutura é a soma das contribuições de todos os átomos constituídos na cela unitária (LADD; PALMER, 2012). A transformada de Fourier de uma função periódica é a soma das transformadas de suas componentes individuais, obtidas pela série de Fourier. Por isso, a estrutura cristalina é descrita como a síntese de Fourier do padrão de difração alcançado por meio da coleta. Já o padrão de difração de um cristal é análise de Fourier da estrutura cristalina, referindo-se ao padrão das ondas espalhadas por meio dos feixes de raios X incidentes no sólido cristalino (CLEGG, 2009; STOUT; JENSEN, 1989).

Aplicando esta ferramenta como procedimento matemático, parte-se do fator de estrutura $F(\mathbf{S})$ que é a análise de Fourier, encontrando-se a função densidade $\rho(\mathbf{r})$ que é a síntese de Fourier (LADD; PALMER, 2013). Dado que, por meio do fator de espalhamento consegue-se obter a quantidade de elétrons concernente a cada átomo.

Devido ao fator de estrutura ser o resultado da soma das contribuições de todos os átomos na cela unitária, utilizando a transformada de Fourier do Fator de Estrutura $F(\mathbf{S})$ pode-se alcançar a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ (GIACOVAZZO et al., 2011). No entanto, para se calcular o mapa de densidade eletrônica que irá fornecer as posições atômicas, torna-se indispensável o conhecimento do módulo $F(hkl)$ e da fase $\emptyset(hkl)$ do fator de estrutura. Somente após o conhecimento destes, a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pode ser calculada num ponto $\rho(x, y, z)$ da cela unitária (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; STOUT; JENSEN, 1989).

O grande problema durante o experimento da difração de raios X está na obtenção das fases dos fatores de estrutura que são perdidos no processo de medida. Em vista disso, é impossível determinar uma estrutura cristalina diretamente das medidas do padrão de difração, posto que a informação explícita da fase é perdida (GIACOVAZZO et al., 2011; STOUT; JENSEN, 1989).

O fator de estrutura, a densidade e a função da densidade eletrônica estão relacionados pela Equação (3):

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} F(\mathbf{h}) \exp[-2\pi i(\mathbf{h} \cdot \mathbf{r})] = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} |F(\mathbf{h})| \exp[-2\pi i(\mathbf{h} \cdot \mathbf{r}) + i\varphi(\mathbf{h})] \quad (3)$$

Na equação (3) que representa a densidade eletrônica, V é o volume da cela unitária e $F(\mathbf{h})$ é o fator de estrutura na forma complexa, sendo o módulo $|F(\mathbf{h})|$ proporcional à intensidade medida para a direção hkl . A quantidade $\mathbf{h}\cdot\mathbf{r}$ refere-se ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco \mathbf{h} e o vetor posição no espaço direto \mathbf{r} . Essa equação evidencia o problema da fase, uma vez que o conhecimento da função $\rho(\mathbf{r})$ dado para a posição \mathbf{r} de cada átomo na cela unitária depende do conhecimento das fases $\varphi(\mathbf{h})$ que são perdidas durante o experimento de difração. Utiliza-se como resolução do problema das fases na cristalografia de pequenas moléculas, os Métodos Diretos ou Método de Patterson (GIACOVAZZO et al., 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a estrutura cristalina e molecular, por difração de raios X, de uma nova chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$ como potencial pesticida.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elucidar estruturalmente o composto (E) -1- (4-fluorofenil) -3- (4-isopropilfenil) prop-2-en-1-ona, descrevendo seus parâmetros geométricos e interações intra e intermoleculares;
- Estudar o efeito da variação dos parâmetros estruturais sobre a conformação molecular e o empacotamento cristalino;
- Ampliar o banco de dados estrutural desta classe de compostos, para futuros estudos da relação estrutura-atividade biológica dos mesmos.

4 METODOLOGIA

4.1 CRISTALIZAÇÃO

Em cristalografia, a cristalização baseia-se numa mudança espontânea do estado solúvel para o cristalino, exercendo o papel no qual as moléculas se arranjam num ordenamento regular (GARCÍA-RUIZ, 1999). A cristalização de um soluto através de uma solução ocorre quando a solução está supersaturada, ou seja, quando o soluto possui uma concentração maior que aquela estabelecida pelo equilíbrio termodinâmico (LARSEN; PATIENCE, 2006). Os métodos de cristalização consistem na formação lenta de uma solução saturada do sólido, sendo que os mais aplicados são a simples evaporação e a difusão a vapor envolvendo dois solventes com polaridades diferentes (CUNHA, 2008). Por meio da cristalização pode-se obter os monocristais ou cristais de pequeno tamanho. Contudo, a teoria acerca da cristalização é complexa.

Estudos relacionados a essa técnica têm sido desenvolvidos visando ter uma maior compreensão quanto à nucleação, sobressaturação e crescimento do cristal (MYERSON; GINDE R., 1993). No decorrer do processo de nucleação, etapa em que as moléculas ficam dispersas em solventes, começam a formar um pequeno “aglomerado” ou “cluster” de moléculas que crescem, assumindo a forma de um pequeno cristal da substância dissolvida. A forma, o tamanho e as características do cristal também são responsáveis pela influência no processo inicial do trabalho de determinação estrutural, mesmo porque, os cristais geminados ou com a presença de impurezas, podem dificultar a análise dos dados (BOYLE, 1981).

Durante a cristalização irá ocorrer dois processos principais, a nucleação e o crescimento dos cristais. É muito importante a escolha da amostra, pois a qualidade da mesma é essencial para a obtenção de bons resultados durante a atividade experimental, pois a cristalização é uma importante ferramenta nos aspectos da metodologia em química, dando ênfase às técnicas de separação e purificação de compostos (KADI & JANAJREH, 2017).

Para a caracterização estrutural por difração de raios X, um cristal deve possuir em regra, além da periodicidade, as seguintes características: dimensões regulares pequenas, formas simples, já que, cristais muito pequenos irão atenuar os problemas de absorção e mosaicidade, transparência, ausência de rachaduras e a capacidade de extinguir luz polarizada. Um paralelepípedo de aproximadamente $0.2 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}^3$ costuma ser o tamanho ideal. Em grande parte dos trabalhos de difração com monocristais, as análises dos dados

parte do princípio de que a amostra é verdadeiramente um único cristal (AZEVEDO, 2014; BOYLE, 1981).

4.2 COLETA DE DADOS E SOLUÇÃO

A chalcona $C_{18}H_{17}FO$ cristalizou-se no grupo espacial centrossimétrico monoclinico $P2_1/n$. O monocristal da chalcona $C_{18}H_{17}FO$ utilizado no experimento de difração dos raios X foi obtido pelo professor Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino. Todo o processo de síntese e formação do cristal foi realizado no Laboratório de Química do Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas – Henrique Santillo (UEG). Os monocristais obtidos, com qualidade adequada para difração de raios X, foram solubilizados em metanol. Em seguida, os dados foram coletados no difratômetro Bruker APEX II CCD com radiação monocromática $MoK\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) no Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP).

A estrutura foi resolvida por meio dos Métodos Diretos e refinada por mínimos quadrados de matriz completa em F^2 usando o software SHELXL 2014 (SHELDRICK, 2015), no grupo espacial $P2_1/n$. O composto apresentou os seguintes parâmetros: $a = 8,4153$ (6) \AA ; $b = 5,8600$ (4) \AA ; $c = 29,727$ (2) \AA ; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 95,656$ (2) $^\circ$ e $\gamma = 90^\circ$, $V = 1458,83$ 33 \AA^3 , à temperatura de 296 (2) K. As representações moleculares, tabelas e figuras foram geradas por meio dos programas Ortep (FARRUGIA, 2012), Mercury (MACRAE et al., 2006) e Crystal Explorer (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009a) utilizando a plataforma WinGX (FARRUGIA, 2012). Por meio da utilização do programa PARST (NARDELLI, 1995), verificou-se as possíveis interações de hidrogênio. Em seguida, os dados cristalográficos da molécula foram depositados com o número 1844553 no centro de dados de Cambridge (CCDC) (BATTLE; FERRENCE; ALLEN, 2010).

A coleta de dados por meio da metodologia de difração de raios X, fundamentou-se na medida das intensidades e posições dos feixes difratados, podendo através desses, obter a amplitude dos fatores de estrutura $|F(\mathbf{h})|$. No decorrer do experimento é perdida toda informação explícita das fases dos fatores de estrutura $\varphi(\mathbf{h})$, fato esse, que impossibilita a determinação analítica da estrutura com base nas intensidades medidas (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009).

Por meio da matriz de orientação, um programa de coleta é o responsável por gerar um conjunto de imagens, que após serem integradas e processadas, viabiliza a direção hkl e a intensidade de cada feixe difratado por intermédio de um conjunto de reflexões. Na difração de raios X, a intensidade observada, I_{hkl} , é proporcional ao módulo do fator estrutura elevado ao quadrado $|F(\mathbf{hkl})|^2$. Desse modo, o padrão de distribuição das intensidades obtidas estabelece os parâmetros de rede e a métrica que irão permitir a obtenção dos dados de simetria do cristal (STOUT & JENSEN, 1989).

Na etapa de processamento tem-se a solução da estrutura na seguinte ordem apresentada. (1) Obtenção dos fatores de estrutura normalizados $E(\mathbf{S})$ através dos fatores de estrutura coletados $F(\mathbf{S})$ e a Estatística de Wilson para verificação do caráter centrossimétrico ou acêntrico da rede; (2) identificação de relações entre três fases para um conjunto inicial; (3) Escolha de um subconjunto de maiores valores de E 's e destina fases a esses, de modo aleatório ou calculado conforme um mapa de densidade eletrônica aproximada; (4) processo interativo de derivação de novas fases a partir das fases iniciais e (5) seleção do melhor conjunto de fases e cálculo da densidade eletrônica (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011).

Embora não exista ainda uma solução geral para o problema da fase, foram descobertas certas relações matemáticas que possibilitam a obtenção das fases dos fatores de estrutura, a partir dos quais certo conjunto de fases podem ser encontrados diretamente, por meio dos Métodos Diretos. Normalmente a cristalografia de moléculas pequenas é alcançada por meio dos Métodos Diretos e/ou Método de Patterson (SCHWARZENBACH, 1996).

Os Métodos Diretos buscam derivar as fases aplicando cálculos matemáticos dos fatores de estruturas coletados diretamente de um único conjunto de intensidade da amplitude observada; pois para a resolução de uma determinada estrutura cristalográfica é fundamental à construção dos mapas de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, que estão relacionados com a fase dos fatores de estrutura $\varphi(\mathbf{h})$ para cada reflexão medida, sendo as mesmas obtidas por relações matemáticas. No decorrer da solução da estrutura por Métodos Diretos consideram-se todos os átomos iguais e sua vibração isotrópica (STOUT; JENSEN, 1989).

Construindo os mapas de densidade eletrônica para uma molécula mencionada, pode-se averiguar a presença de fragmentos moleculares reconhecíveis ou a ela toda. Uma vez reconhecidos os fragmentos da estrutura, existem procedimentos interativos que apresentam as posições aproximadas dos átomos adicionais, contribuindo para o alcance da estrutura preliminar. Assim, as posições atômicas são equivalentes aos pontos máximos da densidade

eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ (GIACOVAZZO et al., 2011). Os programas geralmente utilizados na resolução da estrutura são SHELXS (SHELDRICK, 1990, 2015) SHELXT e SIR2014 (SVILUPPO et al., 1994) do pacote de programas WinGX, pois ambos, são métodos estatísticos de análise que permitem a resolução da estrutura (FARRUGIA, 2012).

4.3 REFINAMENTO

O refinamento é um procedimento guiado pela convergência e consistência do modelo químico obtido. A estrutura molecular inicial e as posições atômicas foram refinadas utilizando o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ), com o propósito de atingir a melhor coerência das intensidades observadas e calculadas, conforme o modelo da estrutura preliminar, processo denominado refinamento (MÜLLER et al., 2006). Esta etapa, representou-se a minimização da função demonstrada na Equação (4) pelo Método dos Mínimos Quadrados, que se referiu ao ajuste das posições atômicas no modelo para que o mesmo pudesse aproximar do valor encontrado experimentalmente.

$$M = \sum_h w_h \left[|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{h})|_{cal}^2 \right]^2 \quad (4)$$

Conforme a Equação (4), a soma dos erros ao quadrado é minimizada por uma função M , onde w refere-se ao peso individual dado a cada reflexão, inversamente proporcional ao desvio padrão σ_h que está relacionado à medida da reflexão \mathbf{h} . Com isso, tem-se a comparação entre as intensidades medidas experimentalmente $|F(\mathbf{h})|_{obs}$ com as intensidades calculadas de forma teórica $|F(\mathbf{h})|_{cal}$, considerando como modelo adequado, o de melhor minimização da função M . O refinamento é terminado quando os parâmetros atômicos não sofrem mais alterações (GIACOVAZZO et al., 2011).

Por conseguinte, o refinamento pode ser considerado como o processo de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados $|F(\mathbf{h})|_{obs}$, e calculados $|F(\mathbf{h})|_{cal}$, realizando pequenas alterações nos parâmetros atômicos das fases calculadas $\varphi(\mathbf{h})$, determinados para a estrutura aproximada (MÜLLER et al., 2006). Os programas utilizados nesta etapa são o SHELXL (SHELDRICK, 2014) e/ou SIR2014 (SVILUPPO et al., 1994).

No caso da estrutura não convergir de um modo normal, algumas ações podem ser realizadas. Isto pode ocorrer devido aos problemas que aparecem durante o refinamento, ou seja, quando o valor de R cresce de forma incontrolável, ou quando mudanças de parâmetros tornam a estrutura irreconhecível. Na falta de coerência química da estrutura, a retirada de átomos válidos é menos prejudicial que a inserção de átomos falsos (MÜLLER et al., 2006).

Para a utilização do programa SHELXL são necessários dois arquivos de entrada (*input*): o arquivo de instrução *name.ins* que possui os dados do cristal, as instruções da etapa do refinamento e as coordenadas atômicas; e o arquivo com os dados de reflexão *name.hkl* que contém as coordenadas das reflexões medidas no espaço recíproco *hkl* e as intensidades F^2 com suas incertezas associadas $\sigma(F^2)$. Depois de alguns ciclos de refinamento com o SHELXL são gerados dois arquivos principais (MÜLLER et al., 2006).

Um arquivo *name.res* indicando as novas coordenadas fracionárias e os parâmetros de deslocamento atômicos atingidos, juntamente com os índices estatísticos R e *Goodness of Fit* (*Goof*) ou simplesmente S , utilizados na etapa da validação do modelo cristalográfico. O outro arquivo obtido é o *name.lst* que contém as informações mais detalhadas do refinamento. Além disso, novos parâmetros podem ser inseridos ou ajustados no arquivo *name.res*, que poderá ser salvo na extensão *name.ins*, reiniciando todo o ciclo até o alcance do modelo esperado (MÜLLER et al., 2006; SHELDRICK, 2007).

Após a finalização do trabalho de construção do modelo estrutural, todas as informações cristalográficas podem ser armazenadas em um arquivo texto comum respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF) (HALL; ALLEN; BROWN, 1991), adotado em 1991 pela *International Union of Crystallography* (IUCr). Neste período, o autor será reconhecido como detentor intelectual da estrutura resolvida. Dada a construção do modelo construído e possuindo todas as informações no formato CIF, a próxima etapa é a validação.

4.4 VALIDAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA

Na etapa de validação realizou-se a análise dos possíveis erros relacionados ao modelo construído, considerando o grau de exatidão e a precisão dos resultados, fazendo assim, com que os mesmos pudessem apresentar qualidade e confiabilidade acerca das estruturas resolvidas. Contudo, erros podem acontecer ao longo das etapas da determinação

do modelo estrutural pela metodologia cristalográfica. Estes erros podem ser sistemáticos ou randômicos (STOUT; JENSEN, 1989).

Os erros sistemáticos são referentes ao equipamento ou à parte experimental. Os mesmos podem ser detectados e corrigidos. Já os erros randômicos não podem ser corrigidos devido as suas variáveis não controláveis. Todavia, pode-se atingir a qualidade do modelo cristalográfico por meio dos índices estatísticos conhecidos como Figuras de Mérito, pela comparação entre os fatores de estruturas medidos experimentalmente $\Sigma|F(\mathbf{S})|_{obs}$ e aqueles calculados teoricamente $\Sigma|F(\mathbf{S})|_{cal}$ (GIACOVAZZO et al., 2011).

As Figuras de Mérito possibilitam a análise entre os dados observáveis e calculados, pois são índices estatísticos que direcionam a qualidade de uma estrutura cristalográfica. Os critérios analisados na etapa de validação são coerência química da estrutura; conjunto dos dados; distâncias e ângulos de ligação; interações intermoleculares; vibração térmica dos átomos; a qualidade dos índices estatísticos; a desordem no cristal e a completeza do espaço tridimensional no cristal (MÜLLER et al., 2006).

Apesar dos dados estatísticos e cristalográficos serem prioritários na análise, o senso químico é de suma importância na análise da qualidade estrutural do modelo alcançado, sendo que a Figura de Mérito *Goodness of fit* (*Goof* ou *S*) tem a função de ajustar os valores esperados entre a diferença dos conjuntos $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{obs}$ e $\Sigma|F(\mathbf{h})|_{cal}$, devido aos erros randômicos, dessa maneira se realiza o teste X^2 (chi-quadrado) representado pela Equação (5) (GIACOVAZZO et al., 2011).

$$S = \left[\sum w (|F(\mathbf{h})|_{obs}^2 - |F(\mathbf{h})|_{cal}^2)^2 / (m - n) \right]^{1/2} \quad (5)$$

Onde m representa o número de observações, w é o fator peso utilizado no refinamento, n está associado com o número de parâmetros independentes refinados (G ou fator de escala, posições atômicas, vibração e outros), os quais são utilizados no refinamento pelo Método dos Mínimos Quadrados. Aconselha-se colocar o fator peso w no refinamento após a determinação de todos os átomos, uma vez que o mesmo pode interferir no valor do *Goof*.

Os valores do *Goof* maiores que 5 ($S > 5$) apontam discordância entre os conjuntos de dados observados ou calculados, ao passo que um valor inferior a uma unidade expressa que o modelo teórico construído ($\Sigma|F(\mathbf{h})|_{cal}$) é melhor que os dados do modelo experimental (

$\Sigma|F(\mathbf{h})|_{obs}$), isto significa que o *Goof* não apresenta sentido físico. Em vista disso, a unidade é seu valor ideal (MÜLLER et al., 2006).

4.5 TESTES DE VALIDAÇÃO E BANCO DE DADOS CRISTALOGRÁFICO

Para a execução dos testes de validação da estrutura cristalográfica foi utilizado o PLATON (SPEK, 2009), um programa que possui diversas ferramentas, além de procedimentos gráficos e computacionais usados nos trabalhos cristalográficos, voltados para análise dos resultados no processo da determinação e/ou no refinamento da estrutura cristalina. Também é possível efetuar a validação da estrutura *online* www.checkcif.iucr.org. Nesses dois casos, os resultados da validação são apresentados na forma de alertas, que alteram na medida do grau de discordância.

Seguidamente, a validação do modelo cristalográfico, foram realizados mecanismos como as análises da geometria molecular (distâncias e ângulos entre os átomos, e ângulos diedros), estudos supramoleculares que indicam como as moléculas estão organizadas no cristal (estrutura cristalina) e as ligações inter e intramoleculares. As interações intermoleculares (entre moléculas distintas) são mais fracas do que as interações intramoleculares (interações entre átomos na mesma molécula, podendo ser classificadas em iônica, covalente ou metálica) (STEED & ATWOOD, 2009).

Finalizado o trabalho de construção do modelo estrutural, todas as informações cristalográficas foram guardadas em um arquivo texto comum, em conformidade com o padrão *Crystallographic Information File* (CIF), adotado em 1991 (HALL; ALLEN; BROWN, 1991) pela *International Union of crystallography (IUCr)*. Esse formato de arquivo armazena cada informação cristalográfica por meio de um código para o item no formato ASCII (HALL; ALLEN; BROWN, 1991).

O modelo cristalográfico no modelo CIF foi depositado em um banco de dados apropriado, que se tratando de pequenas moléculas, em real é utilizado *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) mantido pelo *Cambridge Structural Database* (CSD) (BATTLE; FERRENCE; ALLEN, 2010). O banco de dados CCDC é mantido pela Universidade de *Cambridge* em Cambridge, Inglaterra. Dessa forma, todas as informações contidas no banco de dados estrutural *Cambridge Structural Database* (CSD) são destinadas

com a finalidade para uso pedagógico, além da aplicação em pesquisas nas diversas áreas do conhecimento, incluindo a área da química, física, biologia estrutural e outros (BATTLE; FERRENCE; ALLEN, 2010).

No banco de dados do CSD podem ser encontradas as mais variadas informações sobre os dados das estruturas cristalográficas, tal como as informações sobre interação intermolecular, geometria molecular e as características da molécula, contribuindo para o avanço dos estudos ambientais e desenvolvimento de novos fármacos. Além do mais, o CSD é importante na análise conformacional, permitindo a observação de moléculas orgânicas em diferentes tipos de empacotamento cristalino e também nos estudos de polimorfismo (BRAMELD et al., 2008).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 ESTRUTURA CRISTALINA DA CHALCONA C₁₈H₁₇FO

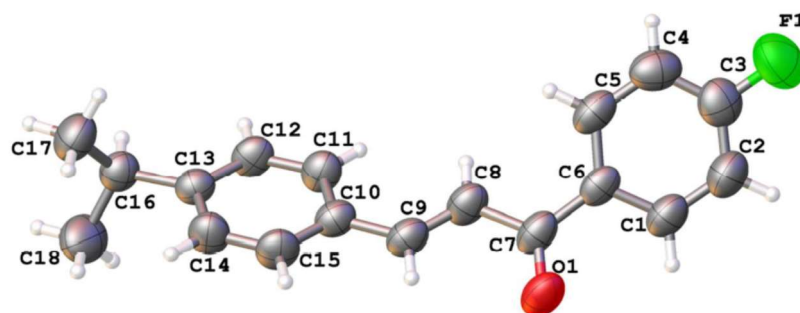
A Tabela 4, mostra os parâmetros cristalográficos do composto (E) -1- (4-fluorofenil) -3- (4-isopropilfenil) prop-2-en-1-ona.

Tabela 4: Dados cristalográficos para o composto C₁₈H₁₇FO

Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₇ FO
Massa Molecular	268.32 u.a
Temperatura	296 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /n
Dimensões da cela unitária	a = 8.4153(6) Å b = 5.8600(4) Å c = 29.727(2) Å
	α = 90° β = 95.656(2)° γ = 90°
Volume	1458.83 Å ³
Z	4
Z'	1
Densidade calculada	1,222 mg m ⁻³
Coefficiente de absorção	0,083 mm ⁻¹
F(000)	568
Reflexões Coletadas/Únicas	17244 / 3006
Goodness-of-fit on F ²	1,071
Final R indexes [I > 2σ(I)]	0,0594
Índices R (Todos os dados)	0,0850

A estrutura tem a presença de anéis 4-fluorofenil 4-isopropilfenil ligadas nas extremidades opostas do grupo –CO–CH=CH–. A figura 6 demonstra a representação Ortep-3 da unidade assimétrica da chalcona (E) -1- (4-fluorofenil) -3-(4-isopropilfenil) prop-2-en-1-ona com elipsóides a 30% de probabilidade.

Figura 6: Representação Ortep da unidade assimétrica, mostrando os elipsóides com 30% de probabilidade da chalcona C₁₈H₁₇FO



Os descritores utilizados para medir a planaridade da molécula são os ângulos diedrais e os ângulos dos planos formados pelos anéis aromáticos. Conforme ilustrado na Figura 7, o ângulo de $53,36^\circ$ entre os planos dos anéis aromáticos A e B indica a não planaridade da estrutura.

Os ângulos diedrais da Tabela 5, mostram que uma conformação sinperiplanar é adotada pelo grupo carbonila em relação ao anel aromático fluorado, como conferido pelo ângulo diedro $24,33^\circ$ para C1-C6-C7=O1. Conseqüentemente, a não linearidade geométrica da estrutura pode ser também verificada pelos grupos C12-C13-C16-C18 e C14-C13-C16-C17 com ângulos de $117,0(3)^\circ$ e $62,3(3)^\circ$, respectivamente. No entanto, a parte correspondente à porção do anel B é predominantemente planar, apresentando um ângulo diedro de $16,7(4)^\circ$ para C11-C10-C9=C8.

Figura 7: Ângulo formado pelos planos dos anéis aromáticos A (vermelho) e B (azul)

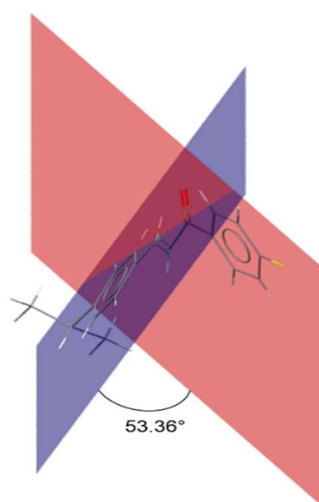


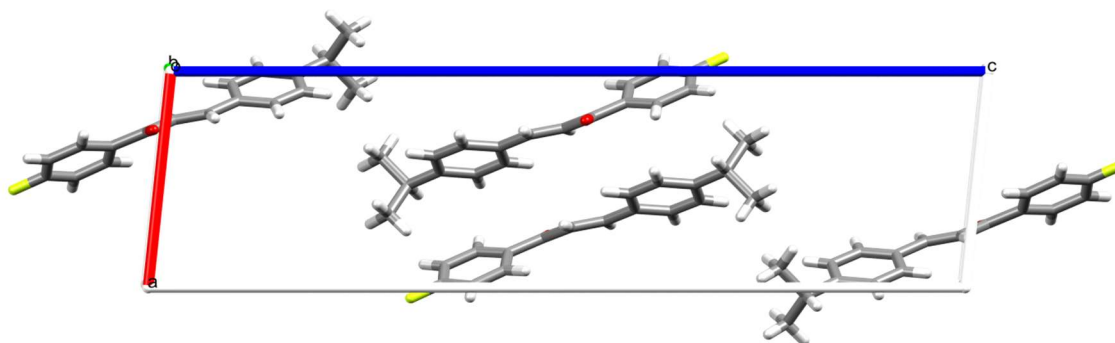
Tabela 5: Ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides do composto C₁₈H₁₇FO

Átomos não hidrogenóides	Ângulos Diedrais (°)	Átomos não hidrogenóides	Ângulos Diedrais (°)
C11—C12—C13—C14	0.0 (4)	C13—C14—C15—C10	1.9 (4)
C11—C12—C13—C16	-178.7 (2)	C11—C10—C15—C14	-1.2 (4)
C13—C12—C11—C10	0.7 (4)	C9—C10—C15—C14	-179.7 (2)
C15—C10—C11—C12	0.0 (4)	C5—C6—C1—C2	-0.1 (4)
C9—C10—C11—C12	178.4 (2)	C7—C6—C1—C2	-177.9 (2)
C15—C10—C9—C8	-164.9 (3)	C10—C9—C8—C7	-176.9 (2)
C11—C10—C9—C8	16.7 (4)	O1—C7—C8—C9	14.1 (4)
O1—C7—C6—C1	24.3 (4)	C6—C7—C8—C9	-165.1 (2)
C8—C7—C6—C1	-156.5 (2)	C1—C6—C5—C4	-1.4 (4)
O1—C7—C6—C5	-153.4 (3)	C7—C6—C5—C4	176.3 (2)
C8—C7—C6—C5	25.8 (3)	C6—C1—C2—C3	1.7 (4)
C12—C13—C16—C17	-119.0 (3)	C6—C5—C4—C3	1.4 (4)
C14—C13—C16—C17	62.3 (3)	C5—C4—C3—F1	179.2 (2)
C12—C13—C16—C18	117.0 (3)	C5—C4—C3—C2	0.2 (4)
C14—C13—C16—C18	-61.7 (3)	C1—C2—C3—C4	-1.7 (5)
C12—C13—C14—C15	-1.3 (4)	C1—C2—C3—F1	179.3 (2)
C16—C13—C14—C15	177.4 (2)		

Para visualizar as características do arranjo supramolecular na cela unitária, na Figura 8, tem-se o resultado do empacotamento cristalino do composto C₁₈H₁₇FO. A estrutura não apresenta nenhum tipo de interação clássica em seu empacotamento, pois as distâncias dos contatos mostrados, são menores que a soma dos raios de vdW dos átomos envolvidos (SPACKMAN; MCKINNON, 2002).

O valor de $Z=4$ definido pelo grupo $P2_1/n$, em que o composto foi classificado, indica que há quatro unidades assimétricas por cela unitária, conforme demonstrado na Figura 8 utilizando o software Mercury (MACRAE et al., 2006, 2008). Enquanto que $Z'=1$ representa uma molécula por unidade assimétrica.

Figura 8: Representação do empacotamento na célula unitária da estrutura C₁₈H₁₇FO

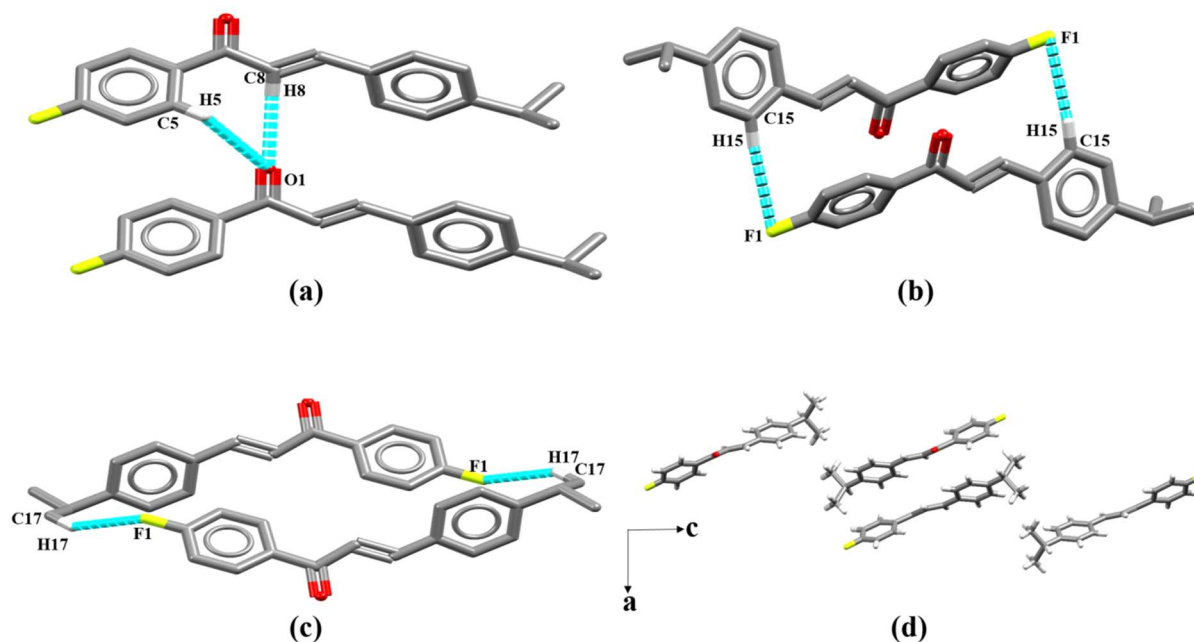


O arranjo supramolecular da estrutura é estabilizado por quatro ligações de hidrogênio não-clássicas. Observa-se a formação de uma cadeia por meio de um agregado de duas moléculas no anel aromático através da interação bifurcada C5-H5...O1...H8-C8 (Figura 9 (a)). Embora, sendo consideradas ligações de hidrogênio fracas, as interações intermoleculares envolvendo o átomo de flúor são responsáveis por estabilizar o empacotamento cristalino da molécula, formando dois dímeros. O primeiro, visto na Figura 9 (b), abrange o átomo de flúor e um hidrogênio aromático, enquanto o outro, envolve a ligação do átomo de flúor com um hidrogênio metílico (Figura 9 (c)). Os parâmetros geométricos das interações intermoleculares responsáveis por estabilizar o empacotamento cristalino da chalcona fluorada (Figura 9 (d)) são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6: Ligações de hidrogênio não clássicas para o composto C₁₈H₁₇FO

D-H...A (Å)	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A(Å)	D-H...A (°)	Códigos de simetria
C15-H15...F1	0.930	2.859	3.713	153.35	1-x,-y,-z
C17-H17C...F1	0.960	2.741	3.567	144.6	1-x,1-y,-z
C8-H8...O1	0.930	2.852	3.754	163.6	x,1+y,z
C5-H5...O1	0.930	2.86	3.608	139	x,1+y,z

Figura 9: Interações intermoleculares da estrutura $C_{18}H_{17}FO$ em (a), (b), (c) e o empacotamento cristalino (d)



5.2 Superfície de Hirshfeld

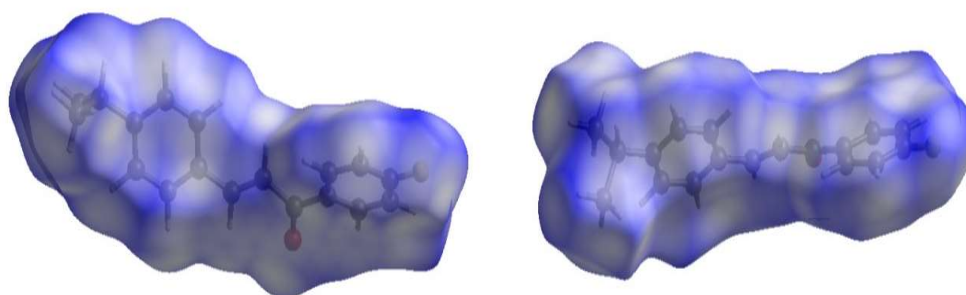
A superfície de Hirshfeld é uma ferramenta complementar na caracterização estrutural, possibilitando a análise da proximidade entre moléculas vizinhas e as interações intermoleculares de um empacotamento cristalino de forma qualitativa (SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Desse modo, as interações intermoleculares na estrutura $C_{18}H_{17}FO$ foram visualizadas e interpretadas por meio da análise da superfície de Hirshfeld. O mapeamento da superfície pode ser representado por vários pontos de superfície geometricamente obtidos e dois parâmetros apresentam informações sobre as distâncias de contato relevantes de cada ponto, que são: d_i (distância da superfície de Hirshfeld até o átomo mais próximo dentro da superfície) e d_e (distância da superfície de Hirshfeld ao átomo mais próximo fora da superfície) (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

Para definir a força dos contatos na superfície do d_{norm} , uma escala de cores é usada. A cor vermelha mostra uma área de contatos interatômicos maiores, enquanto as cores branca e azul apresentam as regiões de interações fracas. A análise de distância geométrica foi realizada pelo software Mercury (MACRAE et al., 2006), e as interações intra e intermoleculares foram analisadas, utilizando o programa Crystal Explorer 3.1 (WOUTERS;

ROME; QUERE, 2007) para a obtenção dos gráficos referentes às superfícies de Hirshfeld, como metodologia adicional de estudo das interações intermoleculares.

Por meio da superfície d_{norm} , verifica-se que na estrutura da chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$ predomina apenas a presença de contatos intermoleculares fracos através das ligações de hidrogênio não-clássicas, localizadas em torno das regiões hidrofóbicas das moléculas e em torno dos átomos de hidrogênio e carbono representados pela cor azul. Por conseguinte, a estrutura $C_{18}H_{17}FO$ não apresenta grupos químicos com interações intermoleculares fortes (Figura 10).

Figura 10: Superfície d_{norm} representando a não ocorrência de interações intermoleculares fortes



A superfície de Hirshfeld descreve as interações entre as moléculas do cristal, além de indicar as características da superfície que representam os contatos entre os diferentes átomos, distâncias atômicas e interações moleculares (SPACKMAN; MCKINNON, 2002). No entanto, outra ferramenta visual foi utilizada para conseguir a projeção das informações contidas na superfície de Hirshfeld em duas dimensões, por meio dos gráficos de impressão digital, denominada *fingerprint*. Os gráficos de impressão digital, conforme ilustrados na Figura 11, são uma excelente ferramenta pois, analisam de forma precisa os contatos intermoleculares individuais dos átomos, sendo únicos para uma determinada molécula (SETH et al., 2011).

O *fingerprint* do composto $C_{18}H_{17}FO$ conforme verificado na Figura 11, detalha por meio de um conjunto de gráficos bidimensionais em função de d_e e d_i . As proporções percentuais dos diversos tipos de interações intermoleculares, ilustram as regiões de contatos mais significativos. Os contatos intermoleculares que podem ser extraídos do gráfico para a estrutura $C_{18}H_{17}FO$ são: C...H, O...H, C...C, H...H, C...O e H...F. A Figura 11(a) indica um valor de 100% que caracteriza no gráfico a região de todas as interações desse composto.

Conclui-se que mediante a análise da superfície de Hirshfeld e os seus *fingerprints* incluem um maior número de informações para compreensão das interações intermoleculares na estrutura cristalina $C_{18}H_{17}FO$.

Entre os contatos O...H (Figura 11 (d)), observa-se que os mesmos são encontrados nas regiões superiores, formando uma cauda fina e pouco alongada inerentes às interações intermoleculares fracas (ligações de hidrogênio não clássicas). Apesar de as ligações de hidrogênio não-clássicas apresentarem energia menor que as ligações clássicas, essas, são de grande relevância para a estabilização do empacotamento cristalino.

Com relação às interações hidrofóbicas, são marcadas por contatos entre as interações C...C, C...H e H...H, que podem ser observadas através do *fingerprint* de maneira genérica. Os contatos C...H (Figura 11 (b)) se localizam na grande maioria em regiões próximas aos anéis A e B com os átomos de carbono do sistema, além de indicarem a presença de interações do tipo C-H... π , que são conhecidas por se apresentarem em forma de "asas". Entretanto, pelo gráfico de impressão digital, os contatos H...H são representados em maior porcentagem, posto que, os átomos de hidrogênio constituem os compostos orgânicos.

Nessa estrutura, embora o flúor não participe de nenhuma interação intermolecular clássica, existe um considerável valor percentual para a interação H...F (Figura 11 (c)), provavelmente devido à alta eletronegatividade do flúor em relação aos demais, além do átomo de flúor estar em uma região próxima aos contatos C...H, sendo inserido ao anel aromático. O último contato é o C...O que apresenta menor porcentagem em relação aos demais, ilustrado na Figura 11 (f), indicando as interações do grupo carbonila presente na molécula.

Além das interações clássicas e não-clássicas já mencionadas, o empacotamento tridimensional cristalino do composto $C_{18}H_{17}FO$ é estabilizado também, pelas interações hidrofóbicas do tipo C-H... π , conforme a Figura 12. Na ligação C-H... π , a distância $d(D\cdots A)$ entre o átomo doador do próton D e o centroide C_g acceptor do próton H foi obtido com o valor de 3,964 Å, e o ângulo que envolve esta ligação C-H... C_g é de 100,12°, obedecendo ao padrão de valores de ângulo para esta ligação. Esta interação também possui caráter hidrofóbico (DESIRAJU, 1997; DESIRAJU; VITTAL; RAMANAN, 2011).

Figura 11: *Fingerprint*, evidenciando a contribuição percentual de cada tipo de interação no total das interações verificadas para estrutura $C_{18}H_{17}FO$

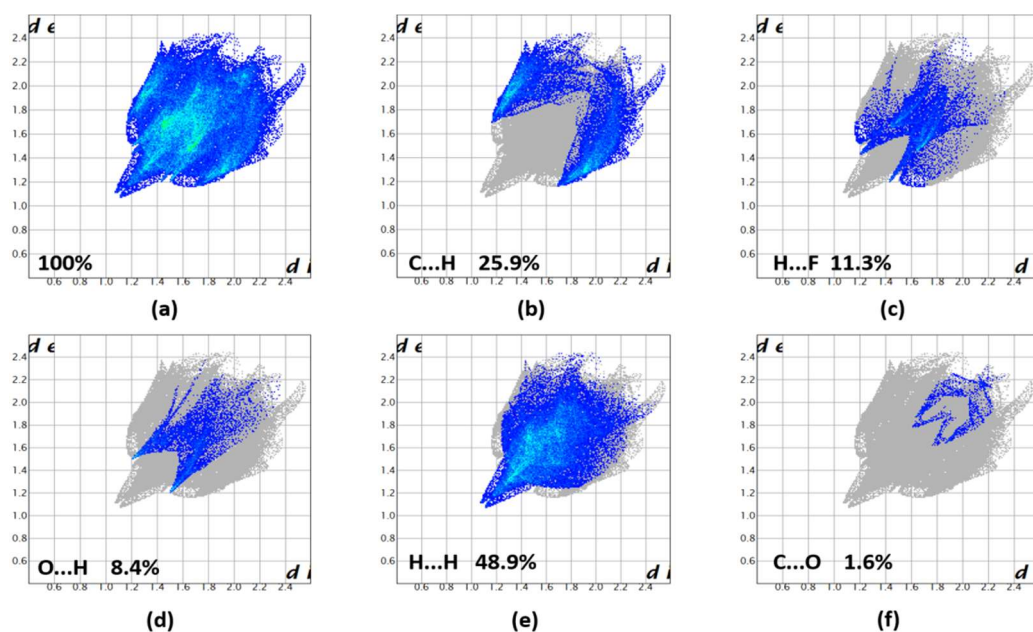
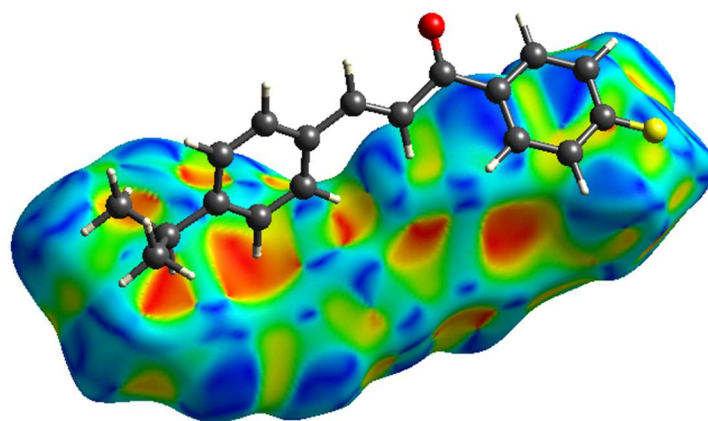


Figura 12: Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares onde ocorrem as interações C-H... π na chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$



O anel aromático envolvido na interação C-H... π é caracterizado por uma mancha vermelha logo acima do centro de gravidade, representado pelos átomos C12-H12...Cg2, com o código de simetria (1-x,1-y,-z). Tais superfícies são uma escala de cores variando da cor azul até a cor vermelha, onde as regiões azuis são de curvatura convexa e as regiões vermelhas apresentam curvatura côncava.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou a elucidação estrutural da chalcona fluorada $C_{18}H_{17}FO$ com interesse biológico e identificou as suas características. O composto estudado cristalizou-se no grupo espacial centrossimétrico monoclinico $P2_1/n$ e os dados foram obtidos por meio da difração de raios X, que possibilitou a determinação da estrutura molecular, assim como, o arranjo supramolecular da chalcona em estudo. Com relação aos aspectos intermoleculares, os parâmetros geométricos de comprimentos e ângulos entre as ligações, foram realizados no programa Mercury. A estrutura do composto $C_{18}H_{17}FO$ teve as suas interações intermoleculares mapeadas por intermédio da superfície de Hirshfeld, e através do *Fingerprint* foi possível o acesso aos tipos de contatos e o percentual de ocorrência das interações na estrutura.

Nesse composto, observa-se apenas interações intermoleculares não clássicas, podendo ser verificado um sistema dimérico sendo estabilizado em especial pelas ligações de hidrogênio do tipo C-H...F, denominada interações fracas e as interações bifurcadas entre C-H...O, além das interações hidrofóbicas C-H... π . Desse modo, as moléculas estão conectadas por meio de contatos intermoleculares C-H...O e C-H...F, formando dímeros responsáveis pelo empacotamento tridimensional cristalino.

Esse trabalho foi relevante para ampliar o conhecimento estrutural do composto no estado sólido cristalino, além de ajudar na compreensão do empacotamento, arranjo supramolecular e para os futuros estudos de estrutura-atividade biológica das chalconas. Em relação às pragas e ao controle de plantas, as atividades biológicas das chalconas com potencial uso na agricultura são bactericida, antifúngica, nematicida e inseticida, além de essa classe de compostos ser alvo de destaque em pesquisas direcionadas para o setor agrícola, em busca de novas formulações de pesticidas com menor toxicidade e impacto ambiental.

REFERÊNCIAS

- ABREU, P. H. B. DE; ALONZO, H. G. A. Trabalho rural e riscos à saúde: uma revisão sobre o “uso seguro” de agrotóxicos no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 10, p. 4197–4208, 2014.
- ÁVILA, H. P. et al. Structure–activity relationship of antibacterial chalcones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 22, p. 9790–9794, 2008.
- AVRAM, S. et al. Quantitative estimation of pesticide-likeness for agrochemical discovery. **Journal of Cheminformatics**, v. 6, n. 1, p. 42, 12 dez. 2014.
- AZEVEDO, A. G. S. Monocristais E Policristais, Uma Avaliação Dos Métodos De Obtenção E Caracterização. **2013-12-23**, v. v. 11, n. n. 2, p. 13, 2014.
- BALSAN, R. Impactos decorrentes da modernização da agricultura Brasileira. **Campo - Território : Revista de Geografia Agrária**, v. 1, n. 2, p. 123–151, 2006.
- BATOVSKA, D. et al. Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 5, p. 2211–2218, 2009.
- BATTLE, G. M.; FERRENCE, G. M.; ALLEN, F. H. Applications of the Cambridge Structural Database in chemical education. **Journal of Applied Crystallography**, v. 43, n. 5 PART 2, p. 1208–1223, 2010.
- BELTRÃO, T. S. DE P. R. S. O uso da inovação como estratégia competitiva no mercado de defensivos agrícolas no Brasil. **Rev. Econ. do Centro-Oeste**, p. v.2, n.1, p. 2–25, 2016.
- BOYLE, P. D. Growing Crystals That Will Make Your Crystallographer Happy. 1981.
- BRAGG, W. The diffraction of short electromagnetic waves by a crystal. **Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, v. 17, p. 43–57, 1913.
- BRAIBANTE, E. M. F.; ZAPPE, J. A. A Química dos Agrotóxicos Química e Sociedade. **Química nova na escola**, v. 34, n. 1, p. 10–15, 2012.
- BRAMELD, K. A. et al. Small molecule conformational preferences derived from crystal structure data. A medicinal chemistry focused analysis. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 48, n. 1, p. 1–24, 2008.
- BRASIL, Lei Nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L7802.htm>. Acesso em: 20 set. 2018.
- BRASIL. Lei no 7.802, de 11 de junho de 1989. Legislação federal de agrotóxicos e afins. Brasília: Ministério da Agricultura, Departamento de Defesa e Inspeção Vegetal, 1989.

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

BURIGO, A. **Impacto dos Agrotóxicos na alimentação , saúde e meio ambiente**. p. 94, 2016.

CALLOWAY, N. O.; GREEN, L. D. Reactions in the Presence of Metallic Halides. I. β -Unsaturated Ketone Formation as a Side Reaction in Friedel—Crafts Acylations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 5, p. 809–811, 1937.

CARACELLI, I. Nobel em Química 2011 : Descoberta dos Quasicristais , uma Nova Classe de Sólidos. **Química Nova Na Escola**, v. 33, p. 2–6, 2011.

CARAPETO, C. **Poluição das águas s: Causas e efeitos**. Lisboa: Universidade Aberta, p. 241, 1999.

CARDONA, M. C. G. **Linguagem dos riscos e sujeitos posicionados : o uso de agrotóxicos no Vale de Quíbor , Venezuela Linguagem dos riscos e sujeitos posicionados : o uso de agrotóxicos no Vale de Quíbor**, Venezuela. 2004.

CASSIANO, M. **Estruturas cristalinas - Reticulado cristalino.** , p. 9, 2010.

CHAI, C. Agrotóxicos ou Defensivos Agrícolas: Estudo Bibliométrico na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações. 2005.

CLEGG, W. **Crystal Structure Analysis: Principle and Practices**. 2^a ed. ed. New York: IUCr, Oxford University Press., 2009.

CLEGG, W.; BLAKE, A. J.; COLE, J. M. **Crystal structure analysis: principles and practice**. [s.l.] Oxford University Press, 2009.

CULLITY, B. D. Elements of X-ray diffraction, 2nd edition. **Addison-Wesley Publishing Co. Reading MA**, p. 100-105-279, 1978.

CULLITY, B. D. **Elements of X-RAY DIFFRACTION**. 2a ed. Addison-Wesley, p. 555, 42 1978.

CULLITY, B. D, S. R. Stock, **Elements of X-Ray Diffraction**. Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ, ed. 3, 2001.

CUNHA, S. Métodos simples de formação de monocristal de substância orgânica para estudo estrutural por difração de raios X. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 906–909, 2008.

D'AMATO, C.; TORRES, J. P. M.; MALM, O. DDT (Dicloro difenil tricloroetano): Toxicidade e contaminação ambiental - Uma revisão. **Química Nova**, v. 25, n. 6 A, p. 995–1002, 2002.

- DAS, A. et al. An efficient synthesis of highly substituted indanones and chalcones promoted by superacid. **RSC Adv.**, v. 4, n. 51, p. 26662–26666, 2014.
- DE SIQUEIRA, S. L.; KRUSE, M. H. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 42, n. 3, p. 584–590, 2008.
- DESIRAJU, G. R. Designer crystals: Intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons. **Chemical Communications**, n. 16, p. 1475–1482, 1997.
- DESIRAJU, G. R.; VITTAL, J. J.; RAMANAN, A. **Crystal Engineering: A Textbook**. [s.l.] World Scientific, 2011.
- DIAS, M.; PEREIRA, M.; BRASIL, B. DO. Manual de impactos ambientais: orientações básicas sobre aspectos ambientais de atividades produtivas. p. 1–297, 1999.
- DÍAZ-TIELAS, C. et al. Biological Activities and Novel Applications of Chalcones. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607–616, 2016.
- DÍAZ-TIELAS, C. et al. The natural compound trans-chalcone induces programmed cell death in *Arabidopsis thaliana* roots. **Plant, Cell and Environment**, v. 35, n. 8, p. 1500–1517, 2012.
- ASSIS, R. L. de; ROMEIRO, A. R. **Agroecologia e Agricultura Orgânica: controvérsias e tendências. Desenvolvimento e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 6, p. 67–80, 2002.
- DINNEBIER, R. E.; BILLINGE, S. J. L. Powder diffraction: Theory and practice. **Theory and practice**, p. 2, 2008.
- FARRUGIA, L. J. *WinGX and ORTEP for Windows* : an update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.
- FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Article 2. Terms and definitions. In: _____. **International code of conduct on the distribution and use of pesticides (Revised Version)**. Rome, 2003. p. 5-8.
- FERMAM, R. K. S. **Os requisitos ambientais no comércio internacional: ferramentas de acesso a mercados para o setor de defensivos agrícolas**. 2009.
- FOLEY, J. A. et al. **Review Global Consequences of Land Use**. v. 8, n. July, p. 570–574, 2005.
- GARCÍA-RUIZ, J. M. **Arcade Games for Teaching Crystal Growth**. v. 76, n. 4, p. 499–501, 1999.
- GHARIB, A. et al. Heteropolyacids accelerated multi-component synthesis of N-phenylquinazolin-4-Amines by using silica-supported Preyssler nanoparticles in green solvent. **Bulgarian Chemical Communications**, v. 46, n. 2, p. 215–222, 2014.

GIACOVAZZO, C. Symmetry in Crystals. **Fundamentals of Crystallography**, p. 1–65, 2011.

GIACOVAZZO, C. et al. **Fundamentals of Crystallography**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.

GLIESSMAN, S. R. et al. Agroecología: promoviendo una transición hacia la sostenibilidad. **Department for Environment Food and Rural Affairs**, v. 16, n. February, p. 1–46, 2013.

GLUSKER, J. P. ; LEWIS, M.; ROSSI, M. **Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists** VCH Publishers, 1994. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed072pA73.9>>

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. **Crystal Structure Analysis: A Primer**. [s.l: s.n.].

GOMES, M. et al. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1210, 2017.

GONZÁLEZ, J. A.; BRAUN, A. E. Effe c t o f (E) -Ch a l c o n e o n P o t a t o -C y s t N e m a t o d e s (G l o b o d e r a p a l l i d a a n d G . r o s t o c h i e n s i s). v. 8561, n. 97, p. 1163–1165, 1998.

HAHN, T. **Volume A: Space Group Symmetry**. 2005.

HALL, S. R.; ALLEN, F. H.; BROWN, I. D. **The crystallographic information file (CIF): a new standard archive file for crystallography**. International Union of Crystallography, 1991. v. 47

HAMEED, A. et al. Anti-HIV cytotoxicity enzyme inhibition and molecular docking studies of quinoline based chalcones as potential non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRT). **Bioorganic chemistry**, v. 65, p. 175–82, abr. 2016.

HAMMOND, C. **The Basics of Crystallography and Diffraction**. 3. ed. ed. New York: Oxford University Press, 2009.

IBAMA. **Portaria normativa nº 84, de 15 de outubro de 1996**. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br>. Acesso em: 10 set. 2018.

JARDIM, I. C. S. F.; ANDRADE, J. DE A.; QUEIROZ, S. C. D. N. DE. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global - um enfoque às maçãs. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 996–1012, 2009.

JIMENEZ, C. M. et al. Isolation, identification and usefulness of antifungal compounds from *Zuccagnia punctata* for control of toxigenic ear rot pathogens. **Natural product communications**, v. 9, n. 10, p. 1461–1464, 2014.

JIOUI, I. et al. Modified fluorapatite as highly efficient catalyst for the synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction. **Journal of Industrial and**

Engineering Chemistry, v. 39, p. 218–225, 2016.

KADI, K. EL; JANAJREH, I. Desalination by Freeze Crystallization : An Overview. v. 15, n. 2, p. 103–110, 2017.

KARTHIKEYAN, C. et al. Advances in chalcones with anticancer activities. **Recent patents on anti-cancer drug discovery**, v. 10, n. 1, p. 97–115, 2015.

KITTEL, C. **Introduction to Solid State Physics** John Wiley and Sons, 2005.

KLUG, H. P.; ALEXANDER, L. E. X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials. 2 ed. New York, p. 992, 1974.

KUMAR, D. et al. Chalcone and curcumin derivatives: a way ahead for malarial treatment. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 13, n. 14, p. 2116–33, dez. 2013.

KUMAR, R. et al. Chalcones as promising pesticidal agents against diamondback moth (*Plutella xylostella*): Microwave-assisted synthesis and structure-activity relationship. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 6, p. 922–931, 2012.

KUTTAN, R. et al. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). **Cancer Letters**, v. 29, n. 2, p. 197–202, 1985.

LADD, M. F. C.; PALMER, A. P. **Structure determination by X-ray crystallography**. 5^o ed. Springer, 2012.

LADD, M.; PALMER, R. Structure determination by X-ray crystallography: Analysis by X-rays and neutrons. Springer US, p. 756, 2013.

LARSEN, P. A.; PATIENCE, D. B. Manipulating crystal size, shape, and structure 70. n. August, p. 70–80, 2006.

LAWRENCE, N. J. et al. Linked Parallel Synthesis and MTT Bioassay Screening of Substituted Chalcones. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 3, n. 5, p. 421–426, 2001.

LONDRES, F. AGROTÓXICOS NO BRASIL um guia para ação em defesa da vida. Rio de Janeiro, p. 188, 2011.

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

MACRAE, C. F. et al. 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.

MAHAPATRA, D. K.; ASATI, V.; BHARTI, S. K. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 839–865, mar. 2015.

MARTINS, R. D. A. A Descoberta dos Raios X : O Primeiro Comunicado de Rontgen. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 20, n. 4, p. 373–391, 1998.

MAZOYER, M.; ROUDART, L. História das agriculturas do mundo: do neolítico à crise contemporânea. Lisboa: Instituto Piaget, 2001.

MCCLINTOCK, J. T.; KOUGH, J. L.; SJOBLAD, R. D. **mcclintock1994.pdf** Washington, 1994.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. **Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals** *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 2004.

MÜLLER, P. et al. **Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL**. New York: IUCr – Oxford University Press, 2006.

MURUGESAN, A.; GENGAN, R. M.; KRISHNAN, A. Sulfonic acid functionalized boron nitride nano materials as a microwave-assisted efficient and highly biologically active one-pot synthesis of piperazinyl-quinolinyl fused Benzo[c]acridine derivatives. **Materials Chemistry and Physics**, v. 188, p. 154–167, 2017.

MYERSON, A. S.; GINDE R. **Crystals, crystal growth and nucleation. In: Handbook of Industrial Crystallization**. St Louis, MO: Butterworth-Heinemann, 1993.

NAPOLITANO, H. B.; VAZ, W. F.; TEJERINA-GARRO, F. L. Inovação e Biotecnologia para o Desenvolvimento Sustentável do Cerrado. **FRONTEIRAS: JOURNAL OF SOCIAL, TECHNOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL SCIENCE**, v. 5, n. 3, 2016.

F

NAPOLITANO, P. H.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, Y. Análise da difração dos Raios X. **Revista Processos Químicos**, v. 1, n. 1, p. 35–45, 2007.

NARDELLI, M. **nardelli1995.pdf**. Parma, Italy: Journal of Applied Crystallography, 1995.

NARENDER, T.; PAPI REDDY, K. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 18, p. 3177–3180, abr. 2007.

NAUHA, E.; NISSINEN, M. Co-crystals of an agrochemical active - A pyridine-amine synthon for a thioamide group. **Journal of Molecular Structure**, v. 1006, n. 1–3, p. 566–569, 2011.

NOWAKOWSKA, Z. **A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007.

NUNES, A. S. et al. Activity of chalcones derived from 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde against *Meloidogyne exigua* and in silico interaction of one chalcone with a putative caffeic acid 3-O-methyltransferase from *Meloidogyne incognita*. **Experimental**

Parasitology, v. 135, n. 4, p. 661–668, 2013.

OLIVEIRA, S. M. DE; CRISTINA, T.; GOMES, C. **Contaminação por Agrotóxico em População de Área Urbana**. v. 1980, n. 1, 1986.

OMS. **Consecuencias Sanitarias del Empleo de Plaguicidas en la Agricultura**. p. 128, 1992.

OPAS, O. P.-A. D. S. Manual De Vigilância Da Saúde De Populações Expostas a Agrotóxicos. **Opas/Oms**, p. 69, 1996.

ORLIKOVA, B. et al. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. **Genes and Nutrition**, v. 6, n. 2, p. 125–147, 2011.

PADILHA, A. F. **Materiais de Engenharia**. 1. ed. : Hemus livraria, Distribuidora e Editora S.A., 2000.

PATIL, C. B.; MAHAJAN, S. K.; KATTI, S. A. **Chalcone: A versatile molecule** *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2009.

PELAEZ, V.; TERRA, F. H. B.; SILVA, L. R. A regulamentação dos agrotóxicos no Brasil: entre o poder de mercado e a defesa da saúde e do meio ambiente. **Revista de Economia**, v. 36, n. 1, p. 27–48, 2010.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. S. **Agrotóxicos , saúde e ambiente** *Agrotóxicos , saúde e ambiente : panorama atual e dilemas*. p. 21–41, 2003.

PICANÇO, M. C. **Departamento de Biologia Animal**. 2012.

PINHEIRO, C. B. **Fragmentos de Cristalografia**. p. 127, 2012.

PIRES, M. O. Programas agrícolas na ocupação do cerrado. **Sociedade e Cultura**, v. 3, n. 1, p. 111–131, 2000.

PIRES, N.L.; Expansão da fronteira agrícola e presença de glifosato e ampa em amostras de água da região de Santarém (Pa): Desafios analíticos para o monitoramento ambiental. Dissertação – Mestrado em Meio Ambiente e Desenvolvimento Rural – Universidade de Brasília – UnB, 2015.

POOJARY, D. M.; CLEARFIELD, A. Application of X-ray Powder Diffraction Techniques to the Solution of Unknown Crystal Structures. **Accounts of Chemical Research**, v. 30, n. 10, p. 414–422, 1997.

RAO, Y. K.; FANG, S.-H.; TZENG, Y.-M. Synthesis and biological evaluation of 3',4',5'-trimethoxychalcone analogues as inhibitors of nitric oxide production and tumor cell proliferation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 23, p. 7909–7914, 2009a.

RAO, Y. K.; FANG, S.-H.; TZENG, Y.-M. Synthesis and biological evaluation of 3',4',5'-trimethoxychalcone analogues as inhibitors of nitric oxide production and tumor

cell proliferation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 23, p. 7909–7914, 2009b.

REBELO, F. M. **Intoxicações por Agrotóxicos e Raticidas no Distrito Federal em 2004 e 2005.**

RECENA, M. C. P.; CALDAS, E. D. Percepção de risco, atitudes e práticas no uso de agrotóxicos entre agricultores de Culturama, MS. **Revista de Saude Publica**, v. 42, n. 2, p. 294–301, 2008.

RIBAS, P. P. **A química dos agrotóxicos : impacto sobre a saúde e meio ambiente** Resumo. 1970.

RIBEIRO M. L et al. Pesticidas: Usos e Riscos para o Meio Ambiente. **Holos Environment**, v. 8, n. 1, p. 53–71, 2008.

RODRIGUES, A. S. DE S. G. “ **Caracterización del perfil polifenólico y de otras características de calidad en variedades regionales de cebolla (Allium cepa L .) portuguesas** ”OurenseUniversidad de Vigo, , 2012.

ROSA, G. P. et al. Chalcone: A Valuable Scaffold Upgrading by Green Methods. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 9, p. 7467–7480, 5 set. 2017.

SCHUMACHER, S. DE O. R.; ANTUNES, A. M. DE S.; CARVALHO, R. R. Panorama dos depósitos de patentes de defensivos agrícolas no brasil. **Cad. Prospec.**, v. 9, n. 4, p. 441–451, 2016.

SCHWARZENBACH, D. **crystallography**. University of Toledo, USA: John Wiley & Sons, 1996.

SETH, S. K. et al. Insight into supramolecular self-assembly directed by weak interactions in acetophenone derivatives: Crystal structures and Hirshfeld surface analyses. **CrystEngComm**, v. 13, n. 22, p. 6728–6741, 2011.

SHELDRICK, G. M. Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures. **Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography**, v. 46, n. 6, p. 467–473, 1 jun. 1990.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2007.

SHELDRICK, G. M. **Crystal structure refinement with SHELXL**. n. Md, p. 3–8, 2014.

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

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 1, p. 35–40, 2002.

SOARES, W. L.; PORTO, M. F. Atividade agrícola e externalidade ambiental: uma análise a partir do uso de agrotóxicos no cerrado brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 131–143, 2007.

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

SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002.

SPADOTTO, C. A. et al. Monitoramento do risco ambiental do agrotóxicos: princípios e recomendações. **Embrapa Meio Ambiente**, v. 42, p. 29, 2004.

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

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L. **Supramolecular chemistry**. 2009.

STENERSEN, J. Chemical Pesticides Mode of Action and Toxicology. CRC Press, p. 296, 2004.

STOPELLI, I. M. DE B. S.; MAGALHÃES, C. P. Saúde e segurança alimentar : a questão dos agrotóxicos Health and food safety : the pesticides issue. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, n. 0, p. 1–10, 2005.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. “**X-Ray Structure Determination**”. (2^a Ed., Ed.)Zürich: The Zürich School of Crystallography. **Anais...Zürich**: New York: Wiley–Interscience, 1989.

SVILUPPO, I. et al. **Istituto di Ricerca per lo Sviluppo** di. n. 1978, p. 8898, 1994.

TRISTÃO, T C. Triagem para atividade antimicrobiana e potencial toxico de uma nova série de chalconas sintéticas e seus derivados analógicos. Itajaí. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmaceuticas)** - Universidade do Itajaí; 2008.

VAZ, W. F. et al. Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. **RSC Adv.**, v. 6, n. 82, p. 79215–79227, 2016.

WAN, Z. et al. Synthesis, Antiviral Bioactivity of Novel 4-Thioquinazoline Derivatives Containing Chalcone Moiety. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 11861–11874, 29 jun. 2015.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature**, v. 171, n. 4356, p. 737–738, 1953.

WILLIAM D. CALLISTER, J.; DAVID G. RETHWISCH. **Materials science and engineering: An introduction**. 2007.

WOUTERS, J.; ROME, S.; QUERE, L. **Monographs of most Frequent Co-Crystal**

Formers. p. 338–382, 2012.

YAZDAN, S. K.; SAGAR, D. V.; SHAIK, A. B. Chemical and Biological Potentials of Chalcones: A Review. **Organic & Medicinal Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2015.

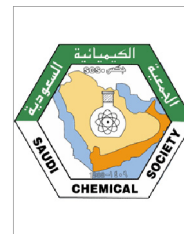
ZARBIN, A. J. G. Química De (Nano)Materiais. **Quim. Nova**, v. 30, n. 6, p. 1469–1479, 2007.

ZHOU, B. Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. **Medicinal Chemistry**, 2015.



King Saud University
Arabian Journal of Chemistry

www.ksu.edu.sa
www.sciencedirect.com



ORIGINAL ARTICLE

Molecular modelling and optical properties of a novel fluorinated chalcone

J.M.F. Custodio^{a,*}, J.J.A. Guimarães-Neto^b, R. Awad^b, J.E. Queiroz^b,
G.M.V. Verde^b, M. Mottin^a, B.J. Neves^{a,c}, C.H. Andrade^a, G.L.B. Aquino^b,
C. Valverde^{b,d}, F.A.P. Osório^{a,e}, B. Baseia^a, H.B. Napolitano^{b,c}

^a Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

^b Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

^c Centro Universitário de Anápolis, GO, Brazil

^d Universidade Paulista, Goiânia, GO, Brazil

^e Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

Received 13 August 2018; accepted 11 November 2018

KEYWORDS

Molecular modeling;
NLO properties;
Fluorinated chalcone

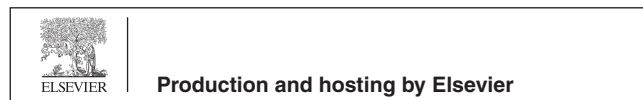
Abstract Chalcones exhibit a broad spectrum of biological activities, mainly due to α,β -unsaturated ketone, and are precursors of the biosynthesis of flavonoids present in plants. These compounds have been shown to be useful in the biological approach, proven by the broad spectrum of biological activities reported, and also in the technological approach, considering their potential as nonlinear optic (NLO) material. In this context, this work aimed to examine the crystallization and characterization of fluorinated chalcone (E)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-isopropylphenyl)prop-2-en-1-one (DFC). A comprehensive structural study of DFC was carried out to understand the process of stabilizing the crystalline lattice through X-ray diffraction, infrared spectroscopy, and molecular modeling studies. Finally, the electrical properties of DFC were calculated by using the supermolecule method (SM). DFC molecules are connected by means of C—H...O and C—H...F intermolecular contacts, forming dimers which play an important role in the stabilization of crystal packing. Molecular modeling studies indicated that this compound could act as an anti-tuberculosis ligand because of its high binding affinity with the *M. tuberculosis* enoyl-acyl carrier protein, InhA. On the other hand, theoretical calculations were performed to evaluate the NLO properties of DFC and indicated that it showed good potential.

© 2018 Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail address: jeanmfcustodio@gmail.com (J.M.F. Custodio).

Peer review under responsibility of King Saud University.



1. Introduction

Chalcones, or 1,3-diphenyl-2-propen-1-one, are important open-chain flavonoids present in the plant kingdom and occur mainly as phenolic compounds colored yellow to orange. Chalcone exist as trans (E) or cis (Z) isomers with two aromatic

<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.11.010>

1878-5352 © 2018 Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article in press as: Custodio, J.M.F. et al., Molecular modelling and optical properties of a novel fluorinated chalcone. Arabian Journal of Chemistry (2018), <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.11.010>

rings joined by an α,β -unsaturated ketone group ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$); the most stable and predominant stereoisomer is the E isomer (Gomes et al., 2017; Rosa et al., 2017). Furthermore, chalcone can be obtained from natural sources (Abu et al., 2013) and synthetic methods. There are several methods for the synthesis of chalcones, including the classical method of Claisen-Schmidt condensation (Murugesan et al., 2017; Jioui et al., 2016), Wittig's reactions (Szczesna et al., 2017; Gharib et al., 2014) and the Friedel-Crafts acylation (Das et al., 2014; Calloway and Green, 1937).

In fact, chalcones are bioactive against virtually all eukaryotes and some prokaryotes, and their molecular targets are numerous (Díaz-Tielas et al., 2016). Considering these aspects, the synthesis and characterization of new chalcone analogues with enhanced properties are continuous fields in research (Díaz-Tielas et al., 2016). Chalcones exhibit a broad spectrum of biological activities, mainly due to α,β -unsaturated ketone and are precursors of the biosynthesis of flavonoids found in plants (Climent et al., 1995) which may act as a Michael acceptor, and also due to the substitution pattern in the aromatic rings, which interfere either positively or negatively in electron delocalization in the molecule. Therefore, the presence of a double bond in conjunction with the carbonyl group is responsible for the biological activities of chalcones (Gonçalves et al., 2014).

Chemically, its molecular skeleton is defined by portions of aromatic rings attached through a three-carbon bridge with a keto-carbonyl group and an α, β unsaturation (Climent et al., 1995). Biological activities include anticancer, anti-inflammatory, antibacterial, anti-tuberculosis, antidiabetic, anti-oxidant, antimicrobial, antiviral, antimalarial, anthelmintic, antiprotozoal, cytotoxic and insecticidal (Nowakowska, 2007; Matos et al., 2015), and neuroprotective effects, among others (Zhou, 2015; Mahapatra et al., 2015; Hameed et al., 2016; Ferreira et al., 2014; Wan et al., 2015). Based on these characteristics, the study of structural issues and the synthetic perspective is an extension and understanding of the applicability of the molecule.

In addition, chalcones also stand out for their efficiency in Second-Harmonic Generation (SHG) and present a remarkable third-order nonlinearity, since they crystallize in a non-symmetrical structure (Mahapatra et al., 2015; Krawczyk et al., 2016). Several papers discuss the nonlinear properties of chalcones (Vaz et al., 2016; Carvalho et al., 2017; Castro et al., 2017), which are related to the delocalization of π electrons in the molecule since they can be easily polarized.

Thus, the present paper focuses on the synthesis and crystallographic characterization of the chalcone (E)-1-(4-fluorophenyl)-3-(4-isopropylphenyl)prop-2-en-1-one (DFC) in terms of bond lengths and angles, molecular interactions and its supramolecular arrangement. Furthermore, the DFC bulk was analyzed to predict its potential biological activities as an anti-tuberculosis agent. The static and dynamic electrical properties of the DFC crystal were theoretically studied using the supermolecule method (SM) to simulate the crystalline environment polarization on a single DFC isolated molecule. Møller-Plesset Perturbation Theory (MP2) was employed to calculate the dipole moment and the linear polarizability and Density Functional Theory (DFT) at CAM-B3LYP level was used to obtain the second hyperpolarizability, both using the 6-311+G(d) basis set. We also present an estimate of the linear refractive index and the third-order susceptibility for the DFC

crystal and study the effect of a solvent medium on the electric parameters of a DFC isolated molecule.

2. Experimental and computational procedures

2.1. Synthesis and crystallization

The melting point was recorded in a MQAPF-301 apparatus and was uncorrected. The chromatogram and mass spectrum were recorded in a GCMS QP2010 Ultra (Shimadzu), equipped with CBP-5 capillary column (30 m \times 0.25 μm \times 0.25 mm), injection volume of 1.0 μL , Split and Helium as carrier gas (1.0 mL/min). The temperature of the injector was maintained at 280 $^{\circ}\text{C}$ and the detector at 310 $^{\circ}\text{C}$. The initial oven temperature was 100 $^{\circ}\text{C}$, maintained for 2 min, followed by a heating ramp to 300 $^{\circ}\text{C}$ at 30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ and maintained for 10 min at 300 $^{\circ}\text{C}$. IR spectra were recorded in a FT-IR Frontier (PerkinElmer) spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were performed on an Avance III (Bruker) spectrometer, operating at 500 MHz (^1H) and 126 MHz (^{13}C), and their chemical shifts are recorded in δ (parts per million) units with respect to tetramethyl silane (TMS) as internal standard. All the reagents and solvents used were of analytical grade and were used as supplied. Progress of the reactions was monitored using TLC, performed on aluminum chromate sheets with silica gel 60, Alugram® Xtra Sil G, with indicator UV254 (Macherey-Nagel) and the spots were visualized by exposure to iodine vapors or UV camera.

Equimolar quantities (1 mmol) of 4-fluoroacetophenone and 4-isopropylbenzaldehyde were mixed and dissolved in a minimum amount (2 mL) of absolute alcohol. For this, powdered KOH was added slowly, and the mixture homogenized until precipitation, at room temperature. Completion of the reaction was identified by TLC. After completion of the reaction, the solid precipitate was filtered and dried. It was purified by recrystallization in hot absolute alcohol. The crystal growth was obtained in methanol under slow evaporation. Mol. formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}$; 268.33 g/mol; white crystals; mp 72.8–74 $^{\circ}\text{C}$; yield 77%.

The structure of the synthesized compound was confirmed by analysis of FTIR spectrum, which the peak at 1650 cm^{-1} of carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) and at 1601 cm^{-1} of double bonded to carbonyl ($-\text{C}=\text{C}-$). Other peaks were $\nu\text{C}-\text{H}$ sp 3 at 2932 cm^{-1} ; $\nu\text{C}-\text{H}$ sp 2 at 3000 cm^{-1} ; $\nu\text{C}-\text{F}$ at 1245 cm^{-1} and $\nu\text{C}-\text{H}$ of propyl at 755 cm^{-1} . Mass spectrum (m/z): 268 ($\text{M} + . + 1$); exact mass of molecular ion = 268.33. ^1H NMR (δ ppm): 8.07 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 2.97 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); and ^{13}C NMR (δ ppm): 189.00; 167.57; 164.45; 152.19; 145.19; 134.76; 132.46; 131.08; 131.00; 128.63; 127.13; 126.26; 120.73; 115.78; 115.61; 34.15; 23.78; 23.71.

2.2. Crystallographic characterization

The X-ray diffraction data of DFC were obtained by a Bruker APEX II CCD diffractometer with graphite-mono chromate $\text{MoK}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), where the DFC crystals were maintained at room temperature (298 K). The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares on F^2 using SHELXL2014 (Sheldrick, 2015).

Molecular representations, tables and pictures were obtained through the programs Ortep (Farrugia, 2012), Mercury (Macrae et al., 2006) and Crystal Explorer (Spackman and Jayatilaka, 2009) using WinGXplatform (Farrugia, 2012). The possible interactions of hydrogen were checked by PARST (Nardelli, 1995). The crystallographic data were deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) (Battle et al., 2010; Allen, 2002) under the number 1844553. Copies of the data can be obtained, free of charge, via www.ccdc.cam.ac.uk.

2.3. Target prediction

The 3D structure of DFC in Mol2 format was submitted to PharmMapper web server, for prediction of potential biological activities by fitting small molecules into structure-based pharmacophore models (Liu et al., 2010; Wang et al., 2017). We performed the prediction, keeping most parameters as default, except the maximum conformations set up to 300, and the number of reserved matched targets set up to 300.

2.4. Ligand and protein preparation

The 3D structure of the DFC was prepared in Marvin Sketch v.6.3.1 software (ChemAxon, Budapest, Hungary, <http://www.chemaxon.com>) at pH = 7.4. Subsequently, up to 2000 conformers were generated using OMEGA v.3.0.0.1, (Hawkins et al., 2010; OMEGA, 2018), and the AM1-BCC charges (Jakalian et al., 2002) were added using QUACPAC v. 1.7.0.2 (QUACPAC, n.d.). In parallel, the protonation states of 3D structures of the predicted protein targets were predicted by H++ server (Anandkrishnan et al., 2012; Gordon et al., 2005) at neutral pH (7.4 ± 1.0).

2.5. Molecular docking

The prepared proteins were then submitted to the grid-generation protocol using two strategies for binding pocket detection. In the first strategy, grids were generated using a molecular probe available on OEDocking suite v.3.2.0.2 (OEDocking, n.d.; McGann, 2011, 2012) for detection of binding pockets around the protein. In the second strategy, co-crystallized ligands were considered geometric centers of the grids. Grid details are available in Supplementary Table S1. Finally, molecular docking calculations were performed using the high-resolution protocol of HYBRID program with the ChemGauss4 score function (McGann, 2011, 2012; McGann et al., 2003), available on OEDocking suite (OEDocking, n.d.; McGann, 2011, 2012).

3. Nonlinear optical property: Computational details

The electrical properties of the DFC crystal were studied using the supermolecule method (SM) to simulate the crystalline environment polarization on one DFC isolated molecule. This approach works with a bulk consisting of a set of $13 \times 13 \times 13$ unit cells. Each unit cell has 4 asymmetric units and each unit has 37 atoms, creating a bulk with 325,156 atoms. Fig. 1 show a schematic representation of one DFC isolated molecule

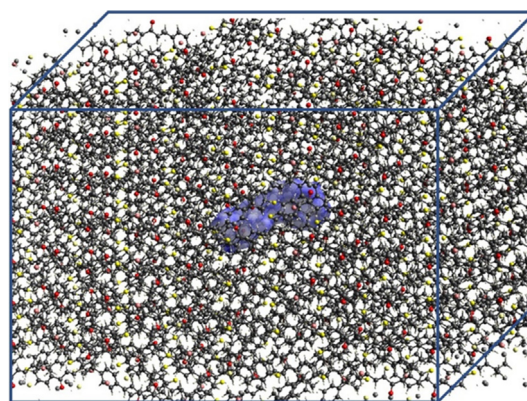


Fig. 1 An outline of the DFC bulk.

(highlighted in blue) inside the DFC bulk. The atoms that surrounded the isolated molecule were considered as point charges, and the molecular electrostatic potential was calculated via CHELPG with the MP2/6-311+G(d). The iterative process of the SM approach continues with the substitution of the partial atomic charges in each calculation step, until the convergence of the electric dipole moment is reached, see Fig. 2. Good results for the electric parameters of organic crystals were obtained with this calculation technique in comparison with experimental data (Castro et al., 2017, 2016; Valverde et al., 2018, 2017a, 2017b, 2012; Almeida et al., 2017; Vaz et al., 2016; Custodio et al., 2018; Baseia et al., 2017; Rodrigues et al., 2017, 2015). More recently, the third-order electric susceptibility of a chalcone derivative crystal calculated via the SM approach and the DFT/CAM-B3LYP/6-311+G(d) calculation model found good agreement with the Z-scan experimental data (Valverde et al., 2018).

The components and the average values of the electric parameters such as the electric dipole moment, (μ_i , $\langle\mu\rangle$), the linear polarizability (α_{ij} , $\langle\alpha\rangle$) and anisotropy of the linear polarizability ($\Delta\alpha$) were calculated using the MP2 theory. Density Functional Theory (DFT) at CAM-B3LYP level was employed for the calculation of the components and the average values of the second hyperpolarizability (γ_{ijkl} , $\langle\gamma\rangle$). The 6-311+G(d) basis set was used in both calculation methods.

The electrical parameters of the DFC embedded molecules were calculated using the following expressions,

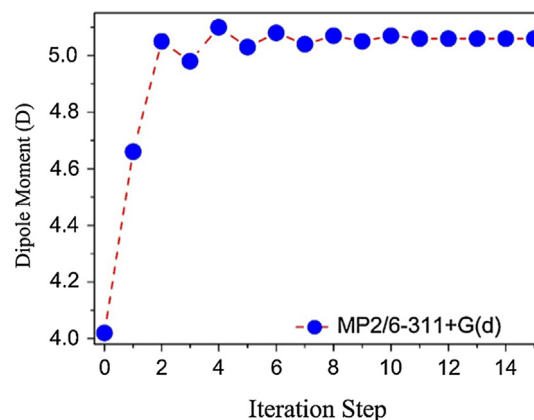


Fig. 2 MP2/6-311+G(d) dipole moment convergence.

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{\frac{1}{2}}, \quad (1)$$

$$\langle \alpha \rangle = \frac{\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}}{3}, \quad (2)$$

$$\Delta\alpha = 2^{-1/2} [(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6(\alpha_{xz}^2 + \alpha_{xy}^2 + \alpha_{yz}^2)]^{1/2}, \quad (3)$$

$$\beta_{total} = [(\beta_{XXX} + \beta_{YY} + \beta_{ZZ})^2 + (\beta_{YY} + \beta_{ZZ} + \beta_{XX})^2 + (\beta_{ZZ} + \beta_{XX} + \beta_{YY})^2]^{\frac{1}{2}}, \quad (4)$$

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{15} \sum_{ij=x,y,z} (\gamma_{ijij} + \gamma_{ijji} + \gamma_{ijji}). \quad (5)$$

Here, the medium optical dispersion was not taken into account; therefore, the mean value (or absolute value) of the static second hyperpolarizability can be simplified by using the Kleinman (1962) approximation and calculated by,

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{5} [\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{yyzz})], \quad (6)$$

The average linear polarizability ($\langle \alpha \rangle$) can be related with the linear refractive index (n) of the crystal by the Clausius-Mossotti relationship, which is given by

$$\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} = \frac{4\pi N}{3} \langle \alpha \rangle, \quad (7)$$

where N is the number of molecules per unit cell volume. The third-order electric susceptibility ($\chi^{(3)}$) is related with the average second hyperpolarizability ($\langle \gamma \rangle$) by the expression,

$$\chi^{(3)} = f^4 N \langle \gamma \rangle, \quad (8)$$

where f is the Lorentz local field correction factor given by $f = (n^2 + 2)/3$. All the numerical results for the tensors polarizability and hyperpolarizability were obtained from the Gaussian 09 (Frisch et al., 2009) output file and converted by electronic units (*esu*).

4. Results and discussion

4.1. Solid state characterization

The compound crystallized into monoclinic centrosymmetric space group $P21/n$, with cell parameters $a = 8.4153(6)$ Å; $b = 5.8600(4)$ Å; $c = 29.727(2)$ Å; $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 95.656(2)^\circ$, $V = 1458.81(18)$ Å³, final indices $R_I = 0.0594$ and goodness-of-fit = 1.071. The crystallographic data for the final structural refinements are shown in Table 1, followed by the ellipsoid displacement plot of the asymmetric unit of DFC in Fig. 3. The angle between the planes of the aromatic rings A and B indicates non-planarity of the structure ($\chi = 53.36^\circ$). A syn-periplanar conformation is adopted by the carbonyl group in relation to the fluorinated aromatic ring, as confirmed by the dihedral angle C1—C6—C7=O1 ($\omega_1 = 24.33^\circ$).

The supramolecular arrangement of DFC is stabilized by four non-classical hydrogen bonds. A chain is observed, formed by two DFC molecules assembled in $R_2^1(7)$ ring motif through the bifurcated interaction C5—H5...O1...H8—C8

Table 1 Crystal data and refinement parameters used for DFC.

Formula weight	268.32 u.a
Temperature	296 (2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P21/n$
Unit cell dimensions	$a = 8.4153(6)$ Å $b = 5.8600(4)$ Å $c = 29.727(2)$ Å $\beta = 95.656(2)$
Volume	1458.83 Å ³
Z, calculated density	4, 1.222 mg m ⁻³
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
F(000)	568
Reflections collected/unique	17,244/3006
Refinement method	Least square
Goodness-of-fit on F2	Least square
Goodness-of-fit on F2	1.065
Final R indexes [$I > 2\sigma(I)$]	0.0594

(Fig. 4a). Although weak, intermolecular interactions involving the fluorine atom stabilize the DFC crystal packing by forming two dimers. The first one, seen in Fig. 4b, involves the fluorine atom and an aromatic hydrogen in a $R_2^2(22)$ ring motif, while the other is composed of two DFC molecules assembled in a $R_2^2(22)$ ring motif by means of the fluorine atom and a methyl hydrogen (Fig. 4c). Geometric parameters of intermolecular interactions stabilizing the DFC crystal packing (Fig. 4d) are given in Table 2.

4.2. Target prediction

The potential biological targets for DFC were predicted using two different approaches. Initially, the DFC compound was fitted against thousands of structure-based pharmacophores using PharmMapper web server. (Liu et al., 2010; Wang et al., 2017) Subsequently, potentially interacting targets with the top 13 ranked Z' -scores were selected for further investigation (see Tables S1 and 3). The Z' -score is a better descriptor for ranked targets generated from the molecule's fit score and a library score matrix calculated beforehand. This score does not only apply to the pharmacophore matching but also considers a normal distribution that a randomly given molecule's fit score may follow.

After the target prioritization, molecular docking was used to investigate the binding affinity and intermolecular interactions for DFC at the binding sites of the predicted targets. As can be seen in Tables S1 and S3, docking scores demonstrate that DFCs have higher affinity to the enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis* (Chem-Gauss4 score of -16.36). InhA is a key enzyme for the type II fatty acid synthesis (e.g. mycolic acids) of *M. tuberculosis*, which catalyzes NADH-dependent reduction of 2-trans-enoyl-acyl carrier protein to yield NAD⁺ and reduced enoyl thioester-ACP substrate (Marrakchi et al., 2000; AIMatar et al., 2018). Due to this excellent docking score, we suggest that DFC could be investigated as a potential antituberculosis agent.

Fig. 5 illustrates the predicted binding mode of DFC into the active site of InhA. The overall binding mode of DFC (Fig. 5a) is similar to the co-crystallized ligand *N*-(4-methylben

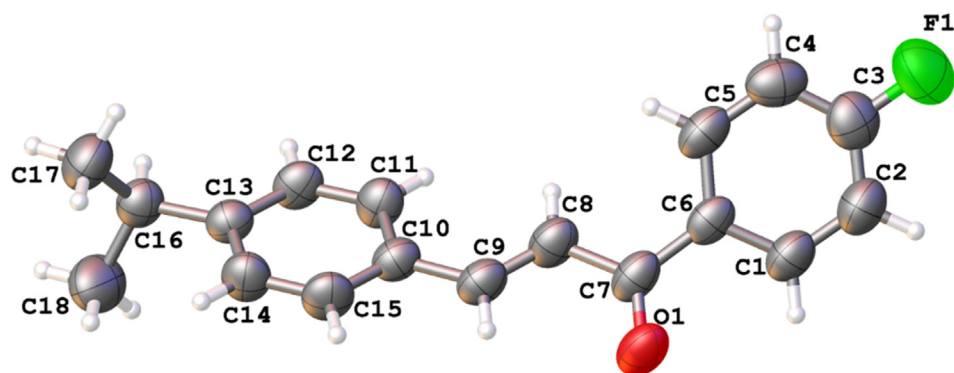


Fig. 3 ORTEP diagram of ellipsoids at the 50% probability level with the atomic numbering scheme for DFC. All bonds are in the normal range, and hydrogen atoms are shown as spheres of arbitrary radii.

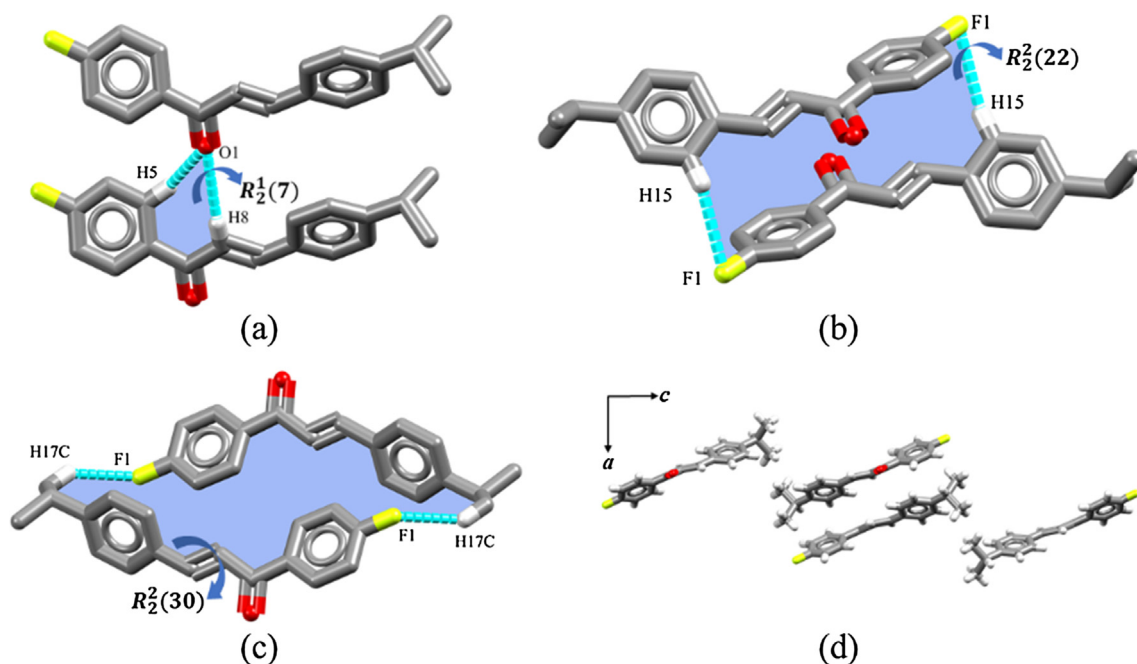


Fig. 4 Intermolecular interactions of DFC in (a), (b), (c) and its crystal packing (d).

Table 2 Intermolecular interactions observed for DFC.

D—H...A (Å)	D—H (Å)	H—A (Å)	D—A (Å)	D—H...A (°)
C15—H15...F1 ⁽ⁱ⁾	0.930	2.859	3.713	153.35
C17—H17C...F1 ⁽ⁱⁱ⁾	0.960	2.741	3.567	144.64
C8—H8...O1 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0.930	2.852	3.754	163.61
C5—H5...O1 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0.930	2.861	3.608	139.52

(i) = 1-x,-y,-z; (ii) = 1-x, 1-y,-z and (iii) = x,1 + y,z.

zoyl)-4-benzylpiperidine in the crystal structure (Fig. 5b) (He et al., 2007). The carbonyl of DFC forms two hydrogen-bond interactions with the 2'-hydroxyl group of NAD (cofactor highlighted in orange), and hydroxyl of Tyr158. In addition, the 4-isopropylphenyl moiety forms a π -stacking interaction with Phe149 and van der Waals interactions with residues Leu218, Trp222, Pro193, Ile215, and Val203. Moreover, structural analysis shows that the predicted binding mode of DFC

with InhA allows for several van der Waals interactions is found between the 4-fluorophenyl moiety of the DFC and Met103, Met161, Ala198, and Ile202.

4.3. DFC optical properties

Table 4 shows the MP2/6-311+G(d) results for the total dipole moment (and its components) for both the isolated

Table 3 Top five predicted targets.

Protein target (organism)	Fit Score	Z'-score	Docking score
InhA (<i>M. tuberculosis</i>)	3.70	3.78	-16.36
Aldose reductase (Homo sapiens)	3.58	3.52	-13.87
Poly (ADP-ribose polymerase 1 (Homo sapiens))	3.42	2.63	-10.47
Palmitoyl-proteinthioesterase 1 (<i>Bostaurus</i>)	3.55	2.60	-10.33
β -lactamase TEM (<i>Escherichia coli</i>)	3.51	2.82	-9.36

and embedded DFC molecules. As can be seen, the effects of the crystalline environment polarization cause an enhancement of the total dipole moment of 25.9%, from 4.02D to 5.06D. The absolute value of the μ_x decreases, while components μ_y and μ_z are enhanced by 38.9% and 10.4% respectively. However, the average linear polarizability is practically insensitive to the environment's polarization effects, as can be seen in Table 4, and the α_{ij} -values present a percentage variation smaller than 3.2%.

The DFT/CAM-B3LYP/6-311+G(d) results for the second hyperpolarizability $\langle\gamma\rangle$ and γ_{ijkl} are shown in Table 5. As can be observed, the environment's polarization effects on the $\langle\gamma\rangle$ -value present an increase of 6.1%, and on the second hyperpolarizability components (γ_{ijkl}) the percentage deviation stands between 2.3% and 7.1%.

4.3.1. Dynamic results

The nonlinear refractive index of the DFC crystal was determined from Eq. (7) of $n = 1.629$ and the third-order electric susceptibility ($\chi^{(3)}$), was done through Eq. (8), using the value of the average second hyperpolarizability of 66.92×10^{-36} esu and the value found was of $\chi^{(3)} = 14,800$ (pm/V)² in the static case, when comparing third-order electrical susceptibility with experimental values of chalcone derivatives measured by the z-scan technique of the crystals 4Br4MSP, 3Br4MSP, 4N4MSP, and CTDMP respectively (Rodrigues et al., 2017), the value for DFC is 64.50, 74.55, 62.60, and 6.23 times higher than

Table 4 MP2/6-311+G(d) results for the dipole moment (D) and linear polarizability (10^{-24} esu) for DFC isolated and embedded molecules.

	Isolated	Embedded	Isolated	Embedded
μ_x	-1.28	-1.19	α_{xx}	23.85
μ_y	3.03	4.21	α_{xy}	-1.90
μ_z	2.30	2.54	α_{yy}	26.86
μ	4.02	5.06	α_{xz}	-10.89
			α_{yz}	5.01
			α_{zz}	41.60
			$\langle\alpha\rangle$	30.77
				30.94

those values, respectively. The typical value of $\chi^{(3)}$ reported in the literature is of the order of $100(\text{pm/V})^2$ (Rodrigues et al., 2015).

The DFT/CAM-B3LYP/6-311+G(d) results for the dc-Second Harmonic Generation function, $\langle\gamma(-2\omega; \omega, \omega, 0)\rangle$, as a function of the electric field frequency, are shown in Fig. 6c and d. As one can see, this function presents a monotonic increase in the region $\omega \leq 0.072\text{a.u.}$ (Fig. 6c), where the $\langle\gamma(-2\omega; \omega, \omega, 0)\rangle$ -values increase from 63.1 to 865.2 (in units of 10^{-36} esu) for the isolated molecule and from 66.9 to 1138.64 (in units of 10^{-36} esu) for the embedded molecule, presenting a factor of increase of 13.7 and 17.0 times the static values respectively. Clearly, a well-defined sharp peak can be observed at the resonant frequency in the vicinity of $\omega = 0.08\text{a.u.}$ (Fig. 6d).

4.3.2. Third-order nonlinear susceptibility

From Eq. (7), the linear refractive index value of the DFC crystal was determined as $n = 1.629$. From Eq. (8), the third-order electric susceptibility ($\chi^{(3)}$) was estimated using the value of the average second hyperpolarizability of 66.92×10^{-36} esu, and the value found was of $\chi^{(3)} = 14,800$ (pm/V)² in the static case. This is compared to the third-order electrical susceptibility with experimental values of chalcone derivatives measured by the Z-scan technique for the crystals 4Br4MSP, 3Br4MSP, 4N4MSP, and CTDMP respec-

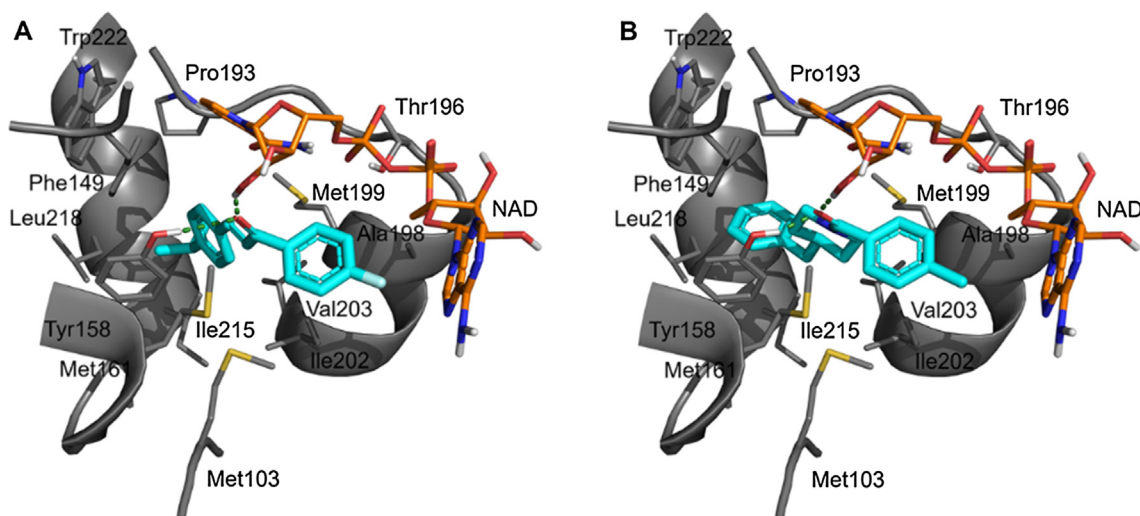
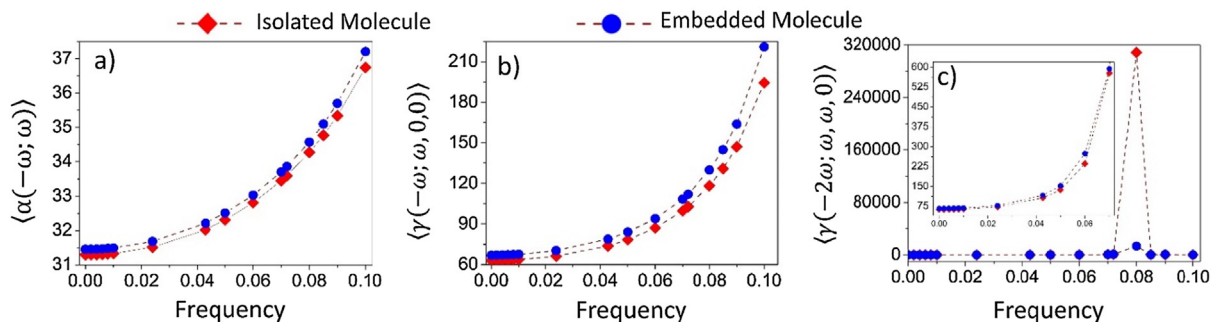
**Fig. 5** Intermolecular interactions of DFC (A) and co-crystallized ligand (B) at the active site of InhA from *Mycobacterium tuberculosis*.

Table 5 DFT/CAM – B3LYP results for the DFC average second hyperpolarizability (10^{-36} esu).

	γ_{xxxx}	γ_{yyyy}	γ_{zzzz}	γ_{xyxy}	γ_{yyzz}	γ_{xxzz}	$\langle \gamma \rangle$
Isolated	23.34	16.24	123.82	10.46	28.30	37.28	63.10
Embedded	23.89	16.95	132.64	11.04	29.97	39.53	66.92

**Fig. 6** Dynamic average linear polarizability $\langle \alpha(-\omega, \omega) \rangle$ and the average hyperpolarizabilities $\langle \gamma(-\omega; \omega, 0, 0) \rangle$ and $\langle \gamma(-2\omega; \omega, \omega, 0) \rangle$ as function of the electric field frequency for the isolated and embedded DFC molecules.

tively (D'silva et al., 2012), and using the equations the value for DFC is 64.50, 74.55, 62.60, and 6.23 times higher than those values, respectively. The typical value of $\chi^{(3)}$ reported in the literature is in the order of $100(\text{pm}/\text{V})^2$ (Günter, 2000).

4.3.3. Solvent results

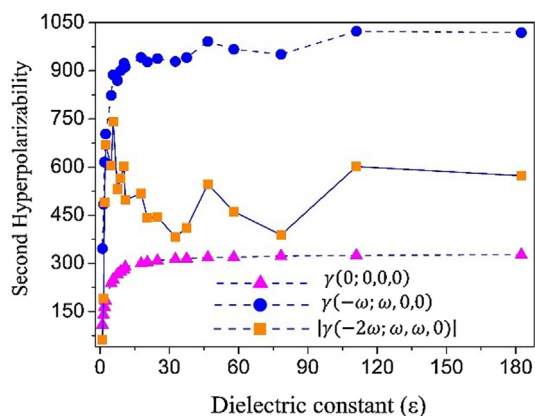
The effects of various solvent media on the static and dynamic electric properties of the DFC isolated molecule are shown in Tables S2 and S3. It is well known that when immersed in a solvent medium the electrical parameters of organic compounds present important changes, and therefore the following solvent media were considered: gas-phase ($\epsilon = 1.00$), argon ($\epsilon = 1.5$), heptane ($\epsilon = 1.9$), toluene ($\epsilon = 2.38$), chloroform ($\epsilon = 4.81$), chlorobenzene ($\epsilon = 5.69$); tetrahydroFuran ($\epsilon = 7.52$); dichloromethane ($\epsilon = 8.93$); dichloroethane ($\epsilon = 10.36$); 2-methyl-2-propanol ($\epsilon = 10.9$); 1-butanol ($\epsilon = 17.8$); acetone ($\epsilon = 20.49$); ethanol ($\epsilon = 24.85$); methanol ($\epsilon = 32.61$); acetonitrile ($\epsilon = 37.5$); dimethyl sulfoxide ($\epsilon = 46.70$); formic acid ($\epsilon = 57.9$); water ($\epsilon = 78.36$); formamide ($\epsilon = 111$) and n-methylformamide-mixture ($\epsilon = 182.4$), where ϵ is the static dielectric constant of the medium.

In Table S2 the CAM-B3LYP/6-311+G(d) static results for the total electric dipole, the average linear polarizability, the z-component of first hyperpolarizability and the average second hyperpolarizability for the isolated DFC molecule in solvent media are presented. The results for the gas-phase are also shown for comparison. Note that the values of all the electrical parameters increase (in absolute value) with the increase in the solvent medium static dielectric constant. From the Argone ($\epsilon = 1.5$) to n-methylformamide-mixture ($\epsilon = 182.4$), the values of the electric parameters μ , $\langle \alpha(0, 0) \rangle$, $\beta_{||z}(0; 0, 0)$ and $\langle \gamma(0; 0, 0, 0) \rangle$ show a percentage increase of 28.2%, 27.9%, 127.4% and 135.3%, respectively. The increase of these parameters with the increase of the dielectric constant value is not linear, as can be seen in Fig. 7, where the static and dynamics average second hyperpolarizability were plotted as a function of the dielectric constant values. As can be seen, the curve presents a saturation for larger dielectric constant values.

In Table S3 we present our results for $\alpha(-\omega; \omega)$, $\beta_{||z}(-\omega; \omega, 0)$, $\beta_{||z}(-2\omega; \omega, \omega)$, $\gamma(-\omega; \omega, 0, 0)$ and $\gamma(-2\omega; \omega, \omega, 0)$ for $\omega = 0.085$ a.u. in several solvent media. At this frequency the values of the linear polarizability are all positive and present an increase of 11% from argon to formamide, which is the solvent medium where $\alpha(-\omega; \omega)$ gives rise to the highest value (51.08×10^{-24} esu). The first hyperpolarizabilities shown in Table S3 present a different signal, and it is noted that the values of $\beta_{||z}(-\omega; \omega, 0)$ are all negative, while the values of $\beta_{||z}(-2\omega; \omega, \omega)$ are all positive. In contrast, the values of the second hyperpolarizabilities, $\gamma(-\omega; \omega, 0, 0)$ and $\gamma(-2\omega; \omega, \omega, 0)$, are positive and negative respectively, as shown in Table S3.

The average value of the Hyper Rayleigh Scattering first hyperpolarizability (β_{HRS}) can be calculated by the following expression and described in Bersohn et al. (1966) and Verbiest et al. (2009):

$$\langle \beta_{HRS} \rangle = \sqrt{\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle + \langle \beta_{XZZ}^2 \rangle} \quad (9)$$

**Fig. 7** Variation of the second hyperpolarizability as function of the dielectric constant of the solvent media.

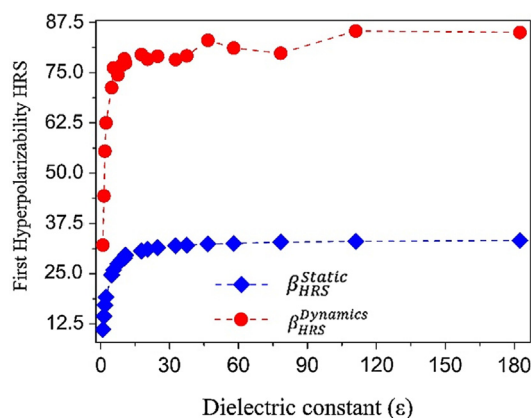


Fig. 8 Variation of the first hyperpolarizability (in 10^{-30} esu) as a function of the dielectric constant of the solvent medium dielectric constant values.

in which $\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle$ and $\langle \beta_{XZZ}^2 \rangle$ are macroscopic averages. The results of the quantum-chemical calculations for the static ($\beta_{HRS}(0;0,0)$) and dynamic ($\beta_{HRS}(-\omega; \omega, \omega)$) first molecular hyperpolarizabilities of the DFC molecule in gas-phase and in several solvent media are displayed in Fig. 8. As can be seen, the β_{HRS} static and dynamic ($\omega = 0.0428 a.u.$) values present an increase following an increase in the ϵ -value.

5. Conclusions

DFC compound was crystallized in the $P2_1/n$ centrosymmetric space group. The molecules are connected by means of C—H...O and C—H...F intermolecular contacts, forming dimers which play an important role in the stabilization of crystal packing. The molecular modeling studies indicated that this compound could act as an anti-tuberculosis hit candidate, because of its high binding affinity with *M. tuberculosis* InhA. Also, theoretical calculations using the MP2/6-311+G(d) and the DFT/CAM-B3LYP/6-311+G(d) were performed to evaluate the NLO properties of DFC isolated and embedded molecules. From the obtained values of the average linear polarizability and of the average second hyperpolarizability, the linear refractive index and the nonlinear third-order susceptibility for DFC crystal were determined. The static value $\chi^{(3)} = 14,800$ (pm/V)² is several magnitude orders greater than the $\chi^{(3)}$ -values reported for other chalcone derivatives, indicating that the DFC crystal has good potential for study as a NLO material. The effects of several solvent media on the DFC electrical parameter (isolated molecule) complete our studies of the NLO properties of DFC. In addition, this work enabled a better understanding of the structural properties of fluoride chalcones, as well as structural and supramolecular characteristics.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the financial support of the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG). We are also grateful

to ChemAxon and OpenEye Inc., for providing us with academic licenses of their software.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.11.010>.

References

- Abu, N., Ho, W., Yeap, S., Akhtar, M., Abdullah, M., Omar, A., Alitheen, N., 2013. The flavokawains: uprising medicinal chalcones. *Cancer Cell Int.* 13, 102. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-102>.
- Allen, F.H., 2002. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* 58, 380–388. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003890>.
- AlMatar, M., Makky, E.A., Var, I., Kayar, B., Köksal, F., 2018. Novel compounds targeting InhA for TB therapy. *Pharmacol. Rep.* 70, 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.09.001>.
- Almeida, L.R., Anjos, M.M., Ribeiro, G.C., Valverde, C., Machado, D.F.S., Oliveira, G.R., Napolitano, H.B., de Oliveira, H.C.B., 2017. Synthesis, structural characterization and computational study of a novel amino chalcone: a potential nonlinear optical material. *New J. Chem.* 41, 1744–1754. <https://doi.org/10.1039/C5NJ03214H>.
- Anandakrishnan, R., Aguilar, B., Onufriev, A.V., 2012. H++ 3.0: automating pK prediction and the preparation of biomolecular structures for atomistic molecular modeling and simulations. *Nucl. Acids Res.* 40, W537–W541. <https://doi.org/10.1093/nar/gks375>.
- Baseia, B., Osório, F., Lima, L., Valverde, C., 2017. Effects of changing substituents on the non-linear optical properties of two coumarin derivatives. *Crystals* 7, 158. <https://doi.org/10.3390/cryst7060158>.
- Battle, G.M., Ferrence, G.M., Allen, F.H., 2010. Applications of the Cambridge Structural Database in chemical education. *J. Appl. Crystallogr.* 43, 1208–1223. <https://doi.org/10.1107/S0021889810024155>.
- Bersohn, R., Yoh-Han, P.A.O., Frisch, H.L., 1966. Double-quantum light scattering by molecules. *J. Chem. Phys.* 45, 3184–3198. <https://doi.org/10.1063/1.1728092>.
- Calloway, N.O., Green, L.D., 1937. Reactions in the presence of metallic halides. I. β -unsaturated ketone formation as a side reaction in friedel—crafts acylations. *J. Am. Chem. Soc.* 59, 809–811. <https://doi.org/10.1021/ja01284a011>.
- Carvalho, P.S., Custodio, J.M.F., Vaz, W.F., Cirilo, C.C., Cidade, A. F., Aquino, G.L.B., Campos, D.M.B., Cravo, P., Coelho, C.J., Oliveira, S.S., Camargo, A.J., Napolitano, H.B., 2017. Conformation analysis of a novel fluorinated chalcone. *J. Mol. Model.* 23. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3245-8>.
- Castro, A.N., Almeida, L.R., Anjos, M.M., Oliveira, G.R., Napolitano, H.B., Valverde, C., Baseia, B., 2016. Theoretical study on the third-order nonlinear optical properties and structural characterization of 3-Acetyl-6-Bromocoumarin. *Chem. Phys. Lett.* 653, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.04.070>.
- Castro, A.N., Osório, F.A.P., Ternavisk, R.R., Napolitano, H.B., Valverde, C., Baseia, B., 2017. Theoretical investigations of nonlinear optical properties of two crystalline acetamides structures including polarization effects of their environment. *Chem. Phys. Lett.* 681, 110–123. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.05.066>.
- Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S., Primo, J., 1995. Base catalysis for fine chemical production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest. *J. Catal.* 151, 60–66.

- Custodio, J.M.F., Santos, F.G., Vaz, W.F., Cunha, C.E.P., Silveira, R. G., Anjos, M.M., Campos, C.E.M., Oliveira, G.R., Martins, F.T., da Silva, C.C., Valverde, C., Baseia, B., Napolitano, H.B., 2018. Molecular structure of hybrid imino-chalcone in the solid state: X-ray diffraction, spectroscopy study and third-order nonlinear optical properties. *J. Mol. Struct.* 1157. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.023>.
- D'silva, E.D., Podagatlapalli, G.K., Venugopal Rao, S., Dharmaprasanth, S.M., 2012. Study on third-order nonlinear optical properties of 4-methylsulfanyl chalcone derivatives using picosecond pulses. *Mater. Res. Bull.* 47, 3552–3557. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2012.06.063>.
- Das, A., Krishna Reddy, A.G., Krishna, J., Satyanarayana, G., 2014. An efficient synthesis of highly substituted indanones and chalcones promoted by superacid. *RSC Adv.* 4, 26662–26666. <https://doi.org/10.1039/C4RA04763J>.
- Díaz-Tielas, C., Graña, E., Reigosa, M.J., Sánchez-Moreiras, A.M., 2016. Biological activities and novel applications of chalcones. *Planta Daninha* 34, 607–616. <https://doi.org/10.1590/S0100-83582016340300022>.
- Farrugia, L.J., 2012. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Crystallogr.* 45, 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- Ferreira, J.V.R., Peckle, B.A., da Silva, A.S., Gomes, A.da.S., Santana, V.M., Direito, I.C.N., 2014. Pesticidas aplicados na lavoura e o risco à saúde pública: uma revisão da literatura, *Cad. UniFOA*, pp. 85–94.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M. A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery Jr., J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, Ö., Foresman, J.B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D.J., 2009. In: *Gaussian 09, Revision A.02*, vol. 4. Gaussian Inc Wallingford CT, Wallingford CT <http://doi.org/10.1159/000348293>.
- Gharib, A., Pesyan, N.N., Jahangir, M., Roshani, M., Scheeren, J.H. W., Bakhtiari, L., Mohadzadeh, S., Lagzian, S., Ahmadi, S., 2014. Heteropolyacids accelerated multi-component synthesis of N-phenylquinazolin-4-Amines by using silica-supported Preyssler nanoparticles in green solvent. *Bulg. Chem. Commun.* 46, 215–222.
- Gomes, M.N., Braga, R.C., Grzelak, E.M., Neves, B.J., Muratov, E., Ma, R., Klein, L.L., Cho, S., Oliveira, G.R., Franzblau, S.G., Andrade, C.H., 2017. QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.* 137, 126–138. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.026>.
- Gonçalves, L.M., Valente, I.M., Rodrigues, J.A., 2014. An overview on cardamonin. *J. Med. Food.* 17, 633–640. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0061>.
- Gordon, J.C., Myers, J.B., Folta, T., Shojja, V., Heath, L.S., Onufriev, A., 2005. H++: a server for estimating pKas and adding missing hydrogens to macromolecules. *Nucl. Acids Res.* 33, W368–W371. <https://doi.org/10.1093/nar/gki464>.
- Günter, P., 2000. *Nonlinear Optical Effects and Materials*. Springer, Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg <http://doi.org/10.1007/978-3-540-49713-4>.
- Hameed, A., Abdullah, M.I., Ahmed, E., Sharif, A., Irfan, A., Masood, S., 2016. Anti-HIV cytotoxicity enzyme inhibition and molecular docking studies of quinoline based chalcones as potential non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRT). *Bioorg. Chem.* 65, 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.02.008>.
- Hawkins, P.C.D., Skillman, A.G., Warren, G.L., Ellingson, B.A., Stahl, M.T., 2010. Conformer generation with OMEGA: algorithm and validation using high quality structures from the protein databank and Cambridge structural database. *J. Chem. Inf. Model.* 50, 572–584. <https://doi.org/10.1021/ci100031x>.
- He, X., Alian, A., Ortiz de Montellano, P.R., 2007. Inhibition of the Mycobacterium tuberculosis enoyl acyl carrier protein reductase InhA by arylamides. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 6649–6658. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.013>.
- Jakalian, A., Jack, D.B., Bayly, C.I., 2002. Fast efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation. *J. Comput. Chem.* 23, 1623–1641. <https://doi.org/10.1002/jcc.10128>.
- Jioui, I., Dânou, K., Solhy, A., Jouiad, M., Zahouily, M., Essaid, B., Len, C., Fihri, A., 2016. Modified fluorapatite as highly efficient catalyst for the synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction. *J. Ind. Eng. Chem.* 39, 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.06.003>.
- Kleinman, D.A., 1962. Nonlinear dielectric polarization in optical media. *Phys. Rev.* 126, 1977–1979. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.126.1977>.
- Krawczyk, P., Pietrzak, M., Janek, T., Jędrzejewska, B., Cysewski, P., 2016. Spectroscopic and nonlinear optical properties of new chalcone fluorescent probes for bioimaging applications: a theoretical and experimental study. *J. Mol. Model.* 22, 125. <https://doi.org/10.1007/s00894-016-2990-4>.
- Liu, X., Ouyang, S., Yu, B., Liu, Y., Huang, K., Gong, J., Zheng, S., Li, Z., Li, H., Jiang, H., 2010. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. *Nucl. Acids Res.* 38, W609–W614. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq300>.
- Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M., van de Streek, J., 2006. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* 39, 453–457. <https://doi.org/10.1107/S002188980600731X>.
- Mahapatra, D.K., Asati, V., Bharti, S.K., 2015. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* 92, 839–865. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.051>.
- Marrakchi, H., Lanéelle, G., Quémard, A., 2000. InhA, a target of the antituberculous drug isoniazid, is involved in a mycobacterial fatty acid elongation system, *FAS-II*. *Microbiology* 146, 289–296. <https://doi.org/10.1099/00221287-146-2-289>.
- Matos, M.J., Vazquez-Rodríguez, S., Uriarte, E., Santana, L., 2015. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011–2014). *Expert Opin. Ther. Pat.* 25, 351–366. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.995627>.
- McGann, M., 2011. FRED pose prediction and virtual screening accuracy. *J. Chem. Inf. Model.* 51, 578–596. <https://doi.org/10.1021/ci100436p>.
- McGann, M., 2012. FRED and HYBRID docking performance on standardized datasets. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 26, 897–906. <https://doi.org/10.1007/s10822-012-9584-8>.
- McGann, M.R., Almond, H.R., Nicholls, A., Grant, J.A., Brown, F.K., 2003. Gaussian docking functions. *Biopolymers* 68, 76–90.
- Murugesan, A., Gengan, R.M., Krishnan, A., 2017. Sulfonic acid functionalized boron nitride nano materials as a microwave-assisted efficient and highly biologically active one-pot synthesis of piperazinyl-quinolinyl fused Benzo[c]acridine derivatives. *Mater. Chem. Phys.* 188, 154–167. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2016.12.039>.
- Nardelli, M., nardelli1995.pdf, *J. Appl. Crystall.*, Parma, Italy, 1995. <https://doi.org/10.1107/S0021889895007138>.

- Nowakowska, Z., 2007. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* 42, 125–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.09.019>.
- OEDocking v.3.2.0, n.d., OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM. <http://www.eyesopen.com>.
- OMEGA 3.0.0.1: OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM. <http://www.eyesopen.com>. Hawkins, P.C.D.; Skillman, A.G.; Warren, G. L.; Ellingson, B.A.; Stahl, M.T., 2018.
- QUACPAC v.1.6.3, n.d., OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM. <http://www.eyesopen.com>.
- Rodrigues, R.F.N., Valverde, C., Baseia, B., de Oliveira, H.C.B., 2015. Hiperpolarizabilidade da L-arginina Fosfatada Monohidratada Considerando o Efeito do Ambiente Cristalino. *Rev. Process. Químicos* 9, 213–215.
- Rodrigues, R.F.N., Almeida, L.R., dos Santos, F.G., Carvalho Jr, P. S., de Souza, W.C., Moreira, K.S., de Aquino, G.L.B., Valverde, C., Napolitano, H.B., Baseia, B., 2017. Solid state characterization and theoretical study of non-linear optical properties of a Fluoro-N-Acylhydrazide derivative. *PLoS One.* 12, e0175859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175859>.
- Rosa, G.P., Seca, A.M.L., Barreto, M. do C., Pinto, D.C.G.A., 2017. Chalcone: a valuable scaffold upgrading by green methods. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 5, 7467–7480. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b01687>.
- Sheldrick, G.M., 2015. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71, 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- Spackman, M.A., Jayatilaka, D., 2009. Hirshfeld surface analysis, pp. 19–32 <https://doi.org/10.1039/b818330a>.
- Szczesna, D., Koprowski, M., Różycka-Sokołowska, E., Marciniak, B., Bałczewski, P., 2017. Selective Horner-Wittig/Nazarov vs Knoevenagel/Nazarov reactions in the synthesis of biologically active 3-aryl-substituted 1-indanones. *Synlett* 28, 113–116. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588599>.
- Valverde, C., Avelar, A.T., Baseia, B., 2012. Quantum communication via controlled holes in the statistical distribution of excitations in a nanoresonator coupled to a Cooper pair box. *Chinese Phys. B* 21, 030308. <https://doi.org/10.1088/1674-1056/21/3/030308>.
- Valverde, C., Vaz, W.F., Custodio, J.M.F., Duarte, V.S., Carvalho-Jr, P.S., Figueredo, A.S., de Aquino, G.L.B., Baseia, B., Napolitano, H.B., 2017a. The solid state structure and environmental polarization effect of a novel asymmetric azine. *New J. Chem.* 41, 11361–11371. <https://doi.org/10.1039/C7NJ00618G>.
- Valverde, C., Rodrigues, R.F.N., Machado, D.F.S., Baseia, B., de Oliveira, H.C.B., 2017b. Effect of the crystalline environment on the third-order nonlinear optical properties of L-arginine phosphate monohydrate: a theoretical study. *J. Mol. Model.* 23, 122. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3274-3>.
- Valverde, C., Osório, F.A.P., Fonseca, T.L., Baseia, B., 2018. DFT study of third-order nonlinear susceptibility of a chalcone crystal. *Chem. Phys. Lett.* 706, 170–174 <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.06.001>.
- Vaz, W., Custodio, J., Silveira, R., Castro, A., Campos, C., Anjos, M., Oliveira, G., Valverde, C., Baseia, B., Napolitano, H., 2016. Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. *R. Soc. Chem.* 6.
- Vaz, W.F., Custodio, J.M.F., Silveira, R.G., Castro, A.N., Campos, C. E.M., Anjos, M.M., Oliveira, G.R., Valverde, C., Baseia, B., Napolitano, H.B., 2016. Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. *RSC Adv.* 6, 79215–79227. <https://doi.org/10.1039/C6RA14961H>.
- Verbiest, T., Clays, K., Rodriguez, V., 2009. Second-Order Nonlinear Optical Characterization Techniques. An Introduction, <http://doi.org/10.1201/9781420070736>.
- Wan, Z., Hu, D., Li, P., Xie, D., Gan, X., 2015. Synthesis, antiviral bioactivity of novel 4-thioquinazoline derivatives containing chalcone moiety. *Molecules* 20, 11861–11874. <https://doi.org/10.3390/molecules200711861>.
- Wang, X., Shen, Y., Wang, S., Li, S., Zhang, W., Liu, X., Lai, L., Pei, J., Li, H., 2017. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database. *Nucl. Acids Res.* 45, W356–W360. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx374>.
- Zhou, B., 2015. Diverse molecular targets for chalcones with varied bioactivities. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000291>.