



Universidade Estadual De Goiás

Campus Central – Sede - Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Recursos Naturais do Cerrado

PATRICIA RAFAELLA SANTANA WENCESLAU

**ESTRUTURA E FUNÇÃO BIOLÓGICA DA SULFONAMIDA CHALCONA**

**$C_{28}H_{19}O_3NBrSCI$**

Anápolis, 2021

PATRICIA RAFAELLA SANTANA WENCESLAU

**ESTRUTURA E FUNÇÃO BIOLÓGICA DA SULFONAMIDA CHALCONA**

**C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NBrSCI**

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.

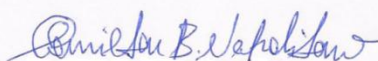
Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Anápolis, 2021

PATRICIA RAFAELLA SANTANA  
WENCESLAU

ESTRUTURA E FUNÇÃO BIOLÓGICA DA  
SULFONAMIDA CHALCONA C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NBrSCI

Dissertação defendida no Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Recursos  
Naturais do Cerrado da Universidade Estadual de Goiás,  
para a obtenção do grau de mestre(a), aprovada em 2 de Julho de 2021, pela  
Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



**Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano**  
Presidente da banca  
Universidade Estadual de Goiás- Campus Sede



**Prof. Dr. Leonardo Luiz Borges**  
Universidade Estadual de Goiás- Campus Sede



**Prof. Dra. Caridad Noda Perez**  
Universidade Federal de Goiás

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Sóstenes Rodrigues e Yonara Rubia, pelos ensinamentos ao longo de minha vida, incentivo e apoio para que eu chegasse até aqui, muito obrigada por tudo!

Agradeço também a namorada Danielle G. T. Santos por ter me apoiado durante o processo de produção deste trabalho. Sua paciência e companheirismo me ajudaram a ter perseverança e a não desistir nos momentos difíceis.

Aos meus irmãos, Larissa Gabriela e Sóstenes Jr., pois cada um, em sua singularidade e gestos de carinho, ajuda, descontração, risadas, tristezas, me educaram sobre aspectos únicos da vida.

Agradeço também a minha família, que sempre acreditou no meu sonho de estudar, me incentivando a seguir em frente, em especial a meu tio Igor, sem você eu não teria essa paixão pelo conhecimento.

Ao meu orientador, Professor Doutor Hamilton Barbosa Napolitano, pela oportunidade concedida, a realizar este trabalho. Muito obrigada pela assistência, amparo, instrução, paciência e confiança, desde o período de graduação. Obrigada por ser presente, me guiando nessa jornada em busca do saber.

Aos professores Leonardo Luiz Borges e Gilberto Lúcio Benedito de Aquino, pelas participações fundamentais durante todo o percurso, especialmente com relação ao estímulo, auxílio e refinamento de dados necessários para esta pesquisa. Vocês foram essenciais para mim.

À Prof. Dra. Caridad Noda Pérez por ceder os cristais estudados neste trabalho.

Aos meus amigos e instrutores, Vitor Santos Duarte e Renata Layse Gonçalves de Paula, peças chave em todo o processo do mestrado, como sua ajuda, amizade e encorajamento. A contribuição de vocês é parte fundamental deste trabalho.

Gostaria de agradecer a Lóide Oliveira Sallum e Wesley Fonseca Vaz. Ambos têm papel imprescindíveis nesta dissertação, seja através da partilha de ricos conhecimentos, assim como pelo amparo na realização da coleta amostral das moléculas aqui utilizadas.

Aos professores do programa de Pós-graduação em Recursos Naturais do Cerrado, pelos ensinamentos, mesmo que áreas distintas, que ao se somarem tornaram possível a execução deste estudo.

Aos meus velhos amigos, que me acompanham desde o início da graduação em Ciências

Biológicas, que sempre contribuíram para meu engajamento e levarei para o resto da vida, em especial a Lucas Matheus, Ruan Junio, Michelly Santos, Isabela Santos, que apesar da distância, principalmente durante esse período de isolamento, me incentivaram, e se tornaram entusiastas desse grande momento de minha vida.

Aos meus novos amigos, que ainda partilham experiências comigo na graduação em Física, onde adquiri muitos saberes substanciais para prosseguir, muito obrigada.

A todos que favoreceram meu desempenho como aluna e a execução deste afazer acadêmico, muito obrigada!

*“A ciência e a vida cotidiana  
não podem e não devem ser separadas”  
- Rosalind Franklin.*

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Estruturas químicas e Classificação de Flavonoides.....   | 17 |
| <b>Figura 2</b> - Núcleo fundamental das Chalconas.....   | 18 |
| <b>Figura 3</b> -Mecanismo de condensação aldólica das chalconas.....   | 20 |
| <b>Figura 4</b> - Representação da Cella unitária e seus parâmetros axiais e angulares.....   | 22 |
| <b>Figura 5</b> - Representação 3D da Rede de Bravais exemplificando duas possibilidades da criação da rede, representada pelos círculos azuis e vermelhos..... | 23 |
| <b>Figura 6</b> - Representação esquemática dos tipos de cela unitária e suas respectivas centragens.....   | 25 |
| <b>Figura 7</b> - Ilustração do padrão de difração produzido pelos feixes difratados por uma amostra cristalina de Sulfato de Cobre.....                        | 27 |
| <b>Figura 8</b> - Representação esquemática da lei de Bragg (equação 2.1) do processo de difração de raios - X.....   | 29 |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| RESUMO .....  | 9  |
| ABSTRACT .....  | 10 |
| 1. INTRODUÇÃO .....                                   | 11 |
| 2. OBJETIVOS .....                                    | 13 |
| 2.1 OBJETIVOS GERAIS .....                            | 13 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                       | 13 |
| 3. CONHECIMENTO ESTRUTURAL DE BIOMOLÉCULAS .....      | 14 |
| 3.1 QUÍMICA ESTRUTURAL .....                          | 14 |
| 3.2 FLAVONOIDES .....                                 | 15 |
| 3.2.1 Chalconas .....                                 | 18 |
| 3.3 SÍNTESE DE CHALCONAS .....                        | 19 |
| 4. CRISTALOGRAFIA .....                               | 21 |
| 4.1 SIMETRIA CRISTALINA .....                         | 21 |
| 4.1.1 A Cella Unitária .....                          | 22 |
| 4.1.2 Simetria Pontual e Translacional .....          | 25 |
| 4.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X .....                         | 26 |
| 4.2.1 História da difração de Raios X. ....           | 26 |
| 4.2.2 Lei de Bragg .....                              | 28 |
| 4.2.3 Fator de Estrutura e densidade eletrônica ..... | 30 |
| 4.2.4 Problema da fase e métodos diretos .....        | 31 |
| 4.3 <i>VIRTUAL SCREENING</i> .....                    | 32 |
| 5. RESULTADOS .....                                   | 34 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                         | 50 |
| 7. REFERÊNCIAS .....                                  | 52 |
| 8. ANEXOS .....                                       | 57 |



## RESUMO

A Cristalografia é uma ciência de caráter interdisciplinar, capaz de contribuir para diversas áreas da ciência, através de sua capacidade de elucidação estrutural molecular, contribuindo para o conhecimento da relação estabelecida entre estrutura-atividade. Como exemplo de biomoléculas aplicáveis a técnica, as chalconas e seus análogos são estruturas com síntese simples e grande potencial biológico, descrito em inúmeros trabalhos atuais, dentre os quais as aplicações ambientais são possibilidades. Por meio da caracterização estrutural das chalconas, através da difração de raios-x é possível conhecer os aspectos estruturais, distâncias interatômicas e interações intermoleculares, possibilitando assim a predição de prováveis atuações biológicas. Aliado a cristalografia, o *Screening Virtual*, metodologia aplicável para construção de modelos *in silico* favorece o conhecimento sob tais características. Neste trabalho, foram avaliadas características estruturais e predições teóricas de uma estrutura inédita de sulfonamida chalcona. Para as análises, metodologias como a Cristalografia, superfícies HS, análise DFT, análise de grupos farmacofóricos e docking molecular foram utilizados. Os resultados demonstraram que o composto apresenta estabilidade cinética considerável e a análise farmacofórica para EGFR sugeriu que a sulfonamida chalcona tem as características espaciais necessárias para atividade potencial como um antagonista do gene EGFR, sugerindo ação antineoplásica. Este resultado propõe que a molécula tem um alinhamento adequado com os cinco antagonistas mais importantes do EGFR, que são LYS745, ALA743, CYS797, LEU718 e VAL726. Com base nestas previsões teóricas, a nova sulfonamida chalcona descrita é um excelente candidato para futuros testes *in vitro* e *in vivo*, para posterior produção de um fármaco específico a este gene.

**Palavras Chave:** Virtual Screening, Difração de Raios X, Estrutura-atividade, chalconas, ciências ambientais, Docking molecular

## **ABSTRACT**

Cristal is an interdisciplinary science capability, capable of contributing to different areas of science, through its ability to elucidate molecular structure, capable of understanding the relationship established between structuration and activity. As examples of large biomolecules in the technique, such as chalcones and their simple potentials and structures with biological synthesis, current works were described, among which environmental applications are possibilities. Through the structural structure of chalcones, through the characterization of x-ray differentiation, it is possible to know the structural aspects, interatomic distances and possible predictions of probable biological actions. Allied to crystallography, the Virtual Screening, applicable methodology for building models in silicon for the knowledge under such characteristics. In this work, the structural characteristics and theoretical predictions of an unprecedented structure of chalcone sulfonamide were presented. For measurements, methodologies such as crystallographic, HS surfaces, DFT analysis, pharmacophoric groups and molecular docking were used. The results demonstrate that the compound has kinetic stability for EGFR activity and analysis that has effective pharmacological characteristics for the potential as a suggestion of EGFR gene antagonist, making antineoplastic action. This result, which is a molecule, has a complementary treatment with the five most important EGFR antagonists, which are LYS745, ALA743, CYS797 and VAL726. Based on these theoretical predictions, the new theoretical chalcone described is an excellent candidate for future in vitro and in vivo tests for further production of a drug specific to this gene.

**Keywords:** Antineoplastic, Virtual Screening, X-Ray Diffraction, Activity-structure, chalcones, environmental sciences, Docking molecular.

## 1. INTRODUÇÃO

A técnica conhecida mais adequada, capaz de descrever a estrutura molecular em compostos no estado cristalino é a difração de raios-X, pois apresenta alta resolução, que permite, através da densidade eletrônica, permite a visualização indireta de um composto químico, não necessitando de conhecimentos prévios acerca do composto (Fernandes et al., 2010).

Contudo, destaca-se que este conhecimento sobre o arranjo tridimensional molecular, juntamente ao ordenamento periódico dos átomos ou moléculas, é extremamente útil para o entendimento das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos para os mais variados ramos da ciência, e devido a essa quantidade de conhecimentos adquiridos pelas análises cristalográficas a técnica pode ser utilizada em diversas áreas para fins de desenvolvimento científico e tecnológico. (Almeida *et al.*, 2014 *apud* Fernandes *et al.*, 2010).

Estudos relacionando síntese, identificação e modificação estrutural de novas moléculas de interesse químico e medicinal, avaliam suas propriedades, estabelecendo uma relação entre estrutura química e atividade biológica para obtenção de compostos com diversas aplicabilidades (Almeida *et al.*, 2013).

Dentre esses compostos, destacam-se as chalconas, que são compostos precursores da via de biossíntese dos flavonoides e isoflavonoides. Quimicamente, elas podem ser definidas como cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas onde tanto a carbonila quanto a porção olefínica estão ligadas a grupamentos aromáticos (Satyanarayana & Rao, 1993).

Durante as últimas décadas, inúmeras investigações foram feitas, em atividades farmacológicas observadas em chalconas naturais e sintéticas, tais como: anti-inflamatória, antioxidante, anti infecciosa (como antileishmania, antimalária e antituberculose), antiviral, e sobretudo atividade anticancerígena e anti tumorais desses compostos (Díaz-Tielas *et al.*, 2016).

Segundo Özdemir (2017), durante o processo de descoberta de novas moléculas, são empregadas estratégias para otimização de atividades biológicas em chalconas, como a manipulação estrutural dos anéis acrílicos, substituição destes por estruturas heterofílicas ou a hibridação destes compostos a moléculas com ação conhecida.

O conhecimento estrutural aliado a técnicas de análise *in silico* são importantes para construção da relação estrutura atividade de uma molécula. Os ensaios virtuais (*Virtual Screening*) consistem na aplicação de modelos computacionais de forma a selecionar ou priorizar compostos para ensaios experimentais, de forma que, é possível pontuar, filtrar ou classificar moléculas contidas em banco de dados de acordo com a sua probabilidade de apresentar alguma afinidade por determinado alvo, oferecendo um direcionamento antecedente ao processo de síntese de uma determinada molécula (Oprea & Matter, 2004).

Portanto, através da enorme variabilidade estrutural observada dentro o grupo químico de chalconas, este trabalho propôs-se a elucidação estrutural e análise de suas potenciais atividades biológicas, por meio de metodologias como a difração de raios-x, cálculos teóricos e ferramentas *in silico*, para uma molécula inédita de sulfonamida chalcona.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

- Elucidação estrutural do derivado de Chalcona através do processo de difração de raios-X.
- Investigação do potencial biológico utilizando o *Screening virtual*.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Através dos estudos de *Screening virtual*, relacionar as propriedades do composto e verificar potencial aplicação no Domínio Cerrado.

### 3. CONHECIMENTO ESTRUTURAL DE BIOMOLÉCULAS

#### 3.1 Química Estrutural

A União Internacional para Química Pura e Aplicada (IUPAC) define a química medicinal como área de estudo baseado na química, envolvendo também aspectos de outras áreas das ciências, como ciências biológicas, médicas e farmacêuticas. A IUPAC possui a missão de invenção, descoberta, design, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, o estudo de seu metabolismo, a interpretação de seu modo de ação no nível molecular e a construção das relações estrutura-atividade.

A química ambiental pode ser vista como complementar a química medicinal, já que segundo a IUPAC ela pode ser definida como uma área de estudo relacionada ao desenvolvimento de novas moléculas bioativas, na qual a invenção, concepção e/ou aplicação de produtos químicos e processos, de forma a reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias perigosas para o meio ambiente (Fernandes 2018; Tundo et al. 2000; Wermuth et al. 1998).

Precedendo o surgimento da síntese orgânica, a obtenção de substâncias orgânicas para os seus diversos fins, ocorria por meio do processo de isolamento e extração de produtos naturais, identificação de seus princípios ativos (Sangi, 2016).

Os Produtos Naturais bioativos geralmente apresentam grande complexidade estrutural, de difícil caracterização, contendo muitas impurezas e com resultados dos ensaios biológicos de difícil interpretação, sendo necessário uma grande quantidade de produto para se obter uma pequena amostra. A complexidade destes compostos dificulta muito a sua obtenção, e a baixa disponibilidade inviabiliza o seu emprego em High-Throughput Screening (HTS) (Sangi, 2016; Yunes, 2007).

Assim, com o passar do tempo, deu-se início ao processo de síntese de algumas moléculas semelhantes às extraídas das plantas em laboratório, para se produzir potenciais compostos sintéticos biologicamente ativos, mimetizando as estruturas naturais de efeitos e propriedades já conhecidas. Derivações dessas moléculas originais também foram produzidas e passou-se a dar destaque aos compostos sintéticos, pois estes são obtidos, na maioria dos casos, mais facilmente que seus análogos naturais, com maior grau de pureza e com custos inferiores de produção (Nogueira *et al.*, 2009).

A estrutura química e a atividade biológica estão diretamente relacionadas ao estudo da química medicinal devido às interações intermoleculares, e reações químicas são fatores determinantes no comportamento de uma substância bioativa (Ferreira, Montanari & Gaudio 2002). A ciência da química continua avançando na capacidade de manipular moléculas e transformações moleculares. À medida que aprendemos mais sobre os perigos dos produtos químicos, o assunto traduz este conhecimento em ferramentas poderosas para relações estrutura-atividade que correlacionam perigo com construção molecular. Armados com esse conhecimento, agora são capazes de projetar e manipular moléculas e aplicar suas descobertas para reduzir o risco. Portanto, do ponto de vista científico, a resposta a "por que agora para a química verde" é porque agora podemos. Agora temos ferramentas científicas para lidar com nossas preocupações ambientais em nível molecular (Tundo *et al.*, 2000).

Em química medicinal, o termo "relação estrutura-atividade" compreende o estudo dos efeitos que a estrutura química de um composto (ligante) pode causar durante sua interação com o receptor biológico e, conseqüentemente, racionalizar os principais fatores que governam esta interação (Arroio, Honório & Silva, 2010). As interações de um fármaco com seu receptor biológico são determinadas por forças intermoleculares, que podem ser, interações do tipo, lipofílicas, polares, eletrostáticas e estéreas, por exemplo. Assim sendo, substâncias que apresentam propriedades biológicas, ao interagirem com um alvo específico (uma enzima, um receptor, um canal de íons, um ácido nucleico ou qualquer outra macromolécula biológica), devem possuir uma estrutura tridimensional de forma que as disposições de seus grupos funcionais favoreçam uma maior complementaridade ao sítio de ligação (Do Amaral & Montanari, 2002).

### **3.2 Flavonoides**

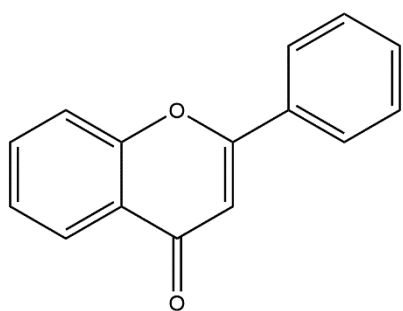
O metabolismo vegetal é constituído de um conjunto de reações químicas que ocorrem constantemente nas células, se tornando indispensável para a síntese e degradação de compostos químicos fundamentais para o crescimento e desenvolvimento vegetal. As plantas produzem uma grande diversidade de produtos químicos que podem ser classificados como metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são aqueles compostos que todas as plantas produzem e que estão diretamente envolvidos no crescimento e desenvolvimento (García & Carril, 2009). Os metabólitos secundários são altamente específicos e desempenham um papel importante na evolução dos vegetais e na interação com os seres vivos. Em geral, pertencem a uma das três principais classes de moléculas:

terpenos, compostos fenólicos e nitrogenados. Esses compostos geralmente estão relacionados com a proteção dos vegetais a estresses bióticos e abióticos além de serem comercialmente utilizados pelas indústrias biofarmacêutica, de corantes e aromas (Borges & Amorim, 2020 *apud* Raskin *et al.*, 2002).

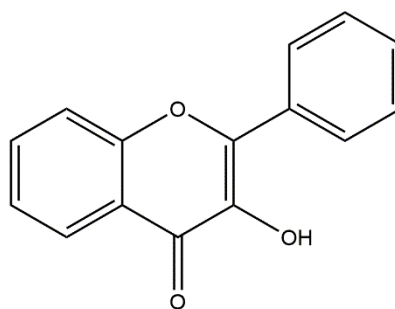
Os flavonoides são classificados como metabólitos secundários, e representam um dos grupos mais importantes e diversificados de origem vegetal que se encontram geralmente em folhas, flores, raízes e frutos das plantas. Os flavonoides exercem diversas funções destacando-se a proteção da radiação Ultravioleta, a proteção contra microrganismos, inibição enzimática, ação antioxidante, entre outras (Cowan 1999; Nijveldt *et al.*, 2012).

Os Flavonoides apresentam uma estrutura básica constituída por 15 carbonos, distribuído em dois anéis fenil, acoplados por um anel heterocíclico 3 carbonados (C6-C3-C6) e no total, tem um esqueleto de 15-C. De acordo com as mudanças no anel de carbono central, que pode conter uma carbonila. Os flavonoides podem ser divididos nas seguintes subclasses; flavonóis, flavanonas, isoflavonas, flavonas, flavanas e antocianidinas, conforme mostrado na Figura 01. As atividades bioquímicas dos flavonóides e de seus metabólitos dependem de sua estrutura química, que podem variar com substituições incluindo hidrogenação, hidroxilações, metilações, malonilações, sulfatações e glicosilações (Cassidy & Minihane, 2017; Birt, Hendrich & Wang, 2001).

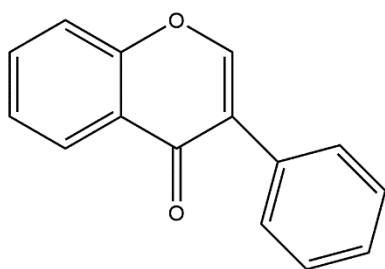




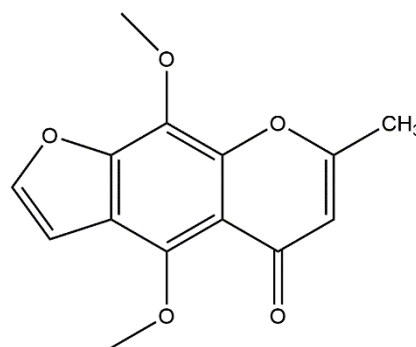
Flavona



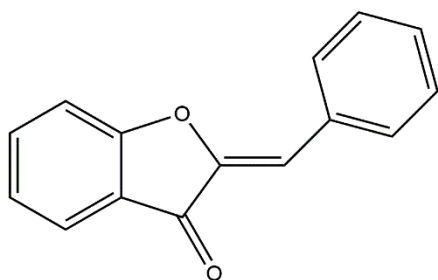
Flavonol



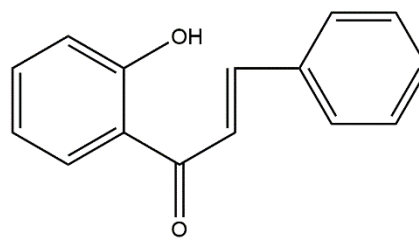
Isoflavona



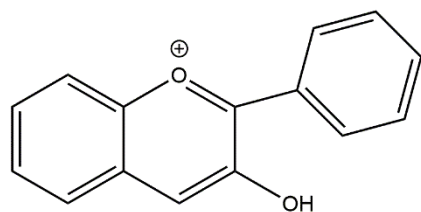
Furanocumarina



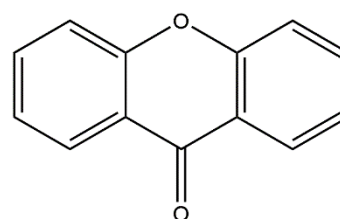
Aurona



Chalcona



Antocianina



Xantona

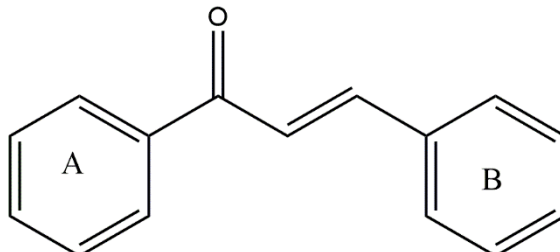
**Figura 1** – Exemplo de alguns representantes da classe dos Flavonoides.

Adaptado: (Carlo *et al.*, 1999).

### 3.2.1 Chalconas

Chalcona é uma cetona aromática que forma o núcleo central de muitos compostos biológicos importantes. Elas são os precursores biogênicos de flavonoides e isoflavonoides, abundantes nas plantas. O núcleo da chalcona é composto por dois anéis aromáticos que estão ligados por um sistema carbonil de três carbonos- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, ou seja, derivado de 1,3-difenil-2-propen-1-ona. A existência de  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado e a porção cetona em chalconas, é uma parte comum encontrada em um grande número de compostos ativos biológicos (Suwito *et al.*, 2015).

Muitas atividades biológicas desse grupo de compostos são descritas, variando de acordo com a quantidade de anéis aromáticos e seus substituintes. As chalconas são estruturalmente um dos mais diversos grupos de flavonoides e facilmente permitem ciclizar formando a estrutura dos flavonoides, que é a etapa chave isomérica para a modificação esquelética de chalconas (Fonseca, 2012).



**Figura 2** – Núcleo fundamental das Chalconas.

As chalconas são uma classe de compostos pertencentes à família das fitoalexinas produzidas durante a biossíntese de flavonoides. A importância das chalconas em sistemas ecológicos deve-se em função das cores que produzem nos vegetais, atribuindo uma contribuição significativa à pigmentação da corola principalmente de membros das famílias Asteraceae, Oxalidaceae, Scrophulariaceae, Gesneriaceae, Acanthaceae e Liliaceae, (Simões *et al.*, 2017). As cores estão implicadas na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros, encontradas em frutos, folhas, raízes de vegetais e pétalas de flores (Nowakowska, 2007). Um exemplo de planta nativa do Bioma Cerrado é a *Campomanesia adamantium* (*Myrtaceae*), conhecida popularmente como gabiroba, que apresenta atividade antioxidante, obtida através da extração da Chalcona 2',4'-diidroxí-6'-metoxichalcona (Pascoal, 2012).

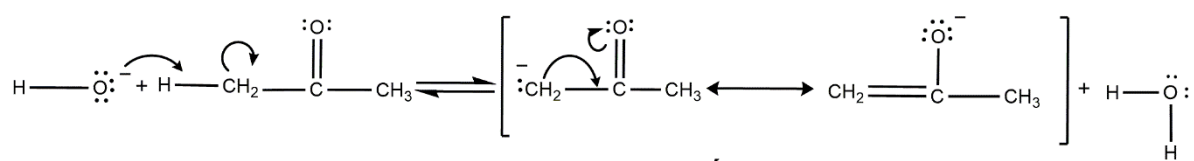
As chalconas apresentam grande interesse químico e farmacológico, e devido às suas numerosas atividades biológicas, novos estudos apontam grande potencial de aplicação em produtos e processos ambientais. As principais atividades biológicas conhecidas das chalconas referenciados são: efeitos antibacterianos (Nielsen, 2004), antifúngicos (Boeck *et al.*, 2005), antivirais, (Dimmock, 1999), antimaláricos (Li *et al.*, 1995), antitumorais (Ni *et al.*, 2004), citotóxicos (Won *et al.*, 2005), antitumorais, anti-inflamatórios, anti-helmíntico, inseticida, e atividades fitotóxicas. (Won *et al.*, 2005),

### 3.3 Síntese de Chalconas

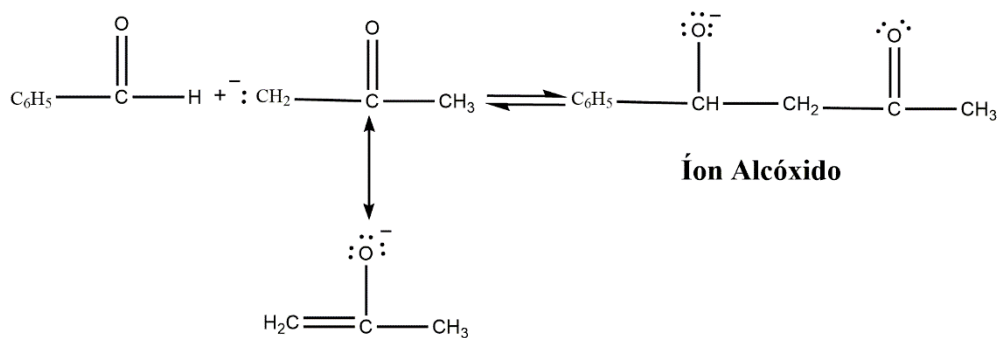
Apesar de se tratar de um produto natural, a primeira chalcona só foi isolada em 1910 por Kametaka e Perkin, mediante manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius*. (Shimokoriyama, 1962). As chalconas e seus derivados são sintetizados em laboratório usando principalmete a reação de Claisen-Schmidt, na qual a acetofenona ou seus derivados é reagida com aldeídos aromáticos usando uma base, como NaOH, KOH ou NaH como catalisador em um solvente polar, como metanol ou etanol (Suwito *et al.*, 2015).

A reação de condensação (Figura 3) se inicia quando o catalisador básico remove um hidrogênio alfa ácido da cetona, formando assim um carbânion, que pode ser estabilizado por ressonância. A reação continua através de um ataque nucleofílico do carbânion ao carbono da carbonila do aldeído, formando assim um intermediário tetraédrico (íon alcóxido). Ao ser protonado por um hidrogênio da água o íon alcóxido é convertido no produto de condensação e o meio básico é regenerado. O produto de condensação sofre desidratação básica e para que isso ocorra, um hidrogênio ácido é abstraído da posição alfa, resultando assim no íon enolato, que por equilíbrio elimina o grupo OH<sup>-</sup>, formando assim a chalcona (Cordeiro, 2010; Solomons *et al.*, 2019).

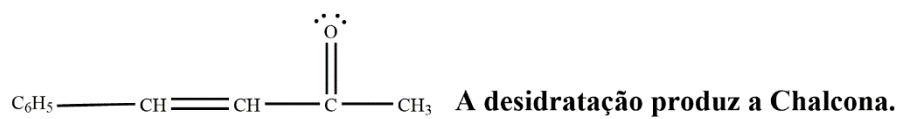
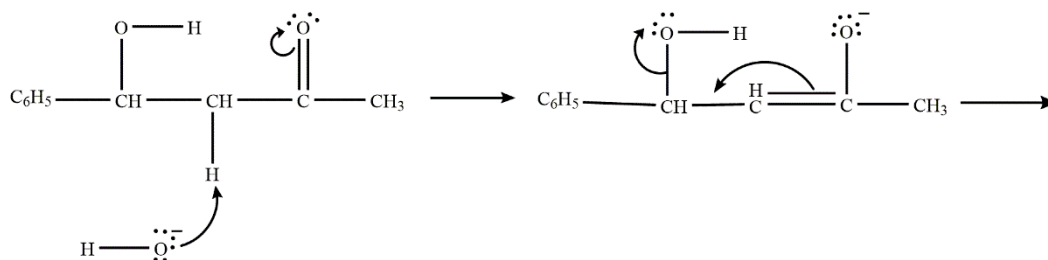
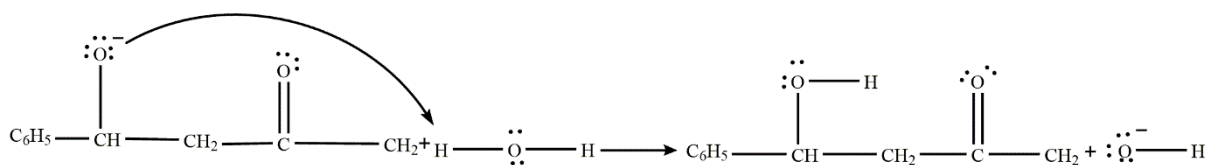
As bibliotecas de compostos, ou coleções químicas, contam com centenas, milhares e até milhões de diferentes substâncias (dependendo da biblioteca), e vêm sendo extremamente úteis na busca por novos compostos biologicamente ativos, uma vez que dispor de grande quantidade de estruturas facilita o trabalho teórico na procura de novos protótipos, além de auxiliar também nos estudos de correlação entre estrutura química e atividade biológica, que são fundamentais para o aprimoramento das moléculas ativas (Yunes, 2007).



**Íon Enolato**



**Íon Alcóxido**



**Figura 3** – Mecanismo de condensação aldólica das chalconas. Adaptado: (Solomons & Fryhle, 2019).

## 4. CRISTALOGRAFIA

### 4.1 Simetria Cristalina

A matéria é geralmente classificada em três estados: gasoso, líquido e sólido. Os gases são compostos por partículas quase isoladas, exceto por colisões ocasionais; eles tendem a ocupar todo o volume disponível, já os líquidos, a atração entre as partículas vizinhas mais próximas são altas o suficiente para mantê-las quase em contato, podendo ser apenas ligeiramente comprimidos. O movimento térmico tem energia suficiente para mover as moléculas para longe do campo atraente de seus vizinhos, de forma que, reduzindo o movimento térmico de um líquido, a ligação entre as moléculas ficará mais estável, e elas começarão a se agrupar para formar o que é macroscopicamente observado como um corpo rígido. Sendo assim no estado sólido as moléculas podem ser divididas em dois grupos amorfo e cristalino, que serão definidos a seguir (Giacovazzo *et al.*, 2011).

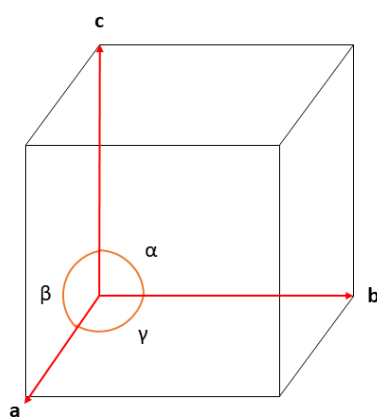
As estruturas cristalinas apresentam disposição dos átomos com periodicidade tridimensional, onde as partículas que oscilam ao redor de uma posição média, em uma posição praticamente constante ao longo do tempo, sendo assim, os cristais são sólidos que possuem ordem de longo alcance, de forma que esse arranjo dos átomos em torno de um ponto qualquer de um cristal é idêntico ao arranjo em outro ponto qualquer equivalente do mesmo cristal (com exceção de possíveis defeitos locais) (Hasbun & Datta 2019; Tilley & de Andrade, 2014).

As estruturas amorfas geralmente são formadas quando há um arrefecimento brusco de substâncias previamente fundidas, fazendo com que os átomos não tenham tempo de voltar ao seu arranjo molecular termodinamicamente estável, formando um estado líquido-super-resfriado, com temperatura inferior à temperatura de fusão ( $T_m$ ). Nesse estado a viscosidade se assemelha à do estado sólido, limitando o movimento atômico e impedindo o rearranjo organizado das moléculas, e conseqüentemente o processo de recristalização. Um material em um estado vítreo se comporta como um sólido quebradiço, mas sem estrutura cristalina e tendo apenas ordem de curto alcance, assumindo uma distribuição caótica dos átomos (Baghel, Cathcart & O'Reilly, 2016).

### 4.1.1 A Cella Unitária

Qualquer cristal pode ser considerado como sendo construído pela continuação tridimensional repetição translacional de algum padrão estrutural básico, que pode consistir em um ou mais átomos, uma molécula ou íon, ou mesmo um complexo montagem de moléculas e íons; o componente mais simples deste tridimensional padrão é chamado de cela unitária. É análogo a uma célula que compõe a estrutura de um organismo multicelular. A palavra "translacional" na definição acima de um cristal. A Cella unitária implica que há uma repetição de um arranjo de átomos em uma direção específica em intervalos regulares; esta distância de repetição define uma medida da dimensão da célula unitária nessa direção. (Glusker & Trueblood, 2010).

A cela unitária é descrita através dos parâmetros lineares, com magnitudes **a**, **b** e **c**, são vetores unitários linearmente independentes não coplanares e os parâmetros angulares  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ,  $\alpha$  (entre **b** e **c**),  $\beta$  (entre **a** e **c**) e  $\gamma$  (entre **a** e **b**). A célula unitária é uma representação completa do conteúdo da unidade de repetição do cristal. Como um bloco de construção, ele deve ser compactado no espaço tridimensional sem quaisquer lacunas. Quando associados, esses valores nos fornecesse os 7 sistemas cristalinos (Glusker & Trueblood 2010; Stout & Jensen, 1989)

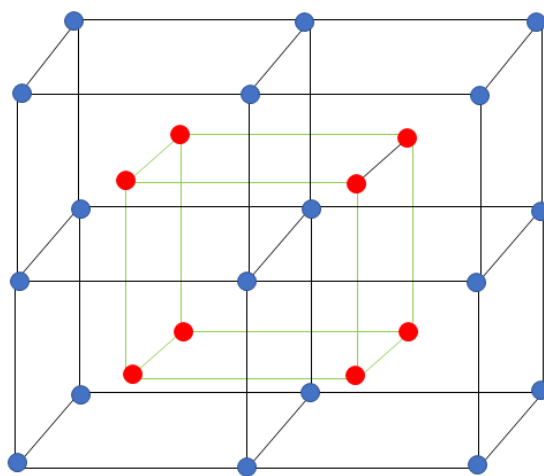


**Figura 4** – Representação da Cella unitária e seus parâmetros axiais e angulares. Adaptado: (Silva, 2014).

A estrutura do cristal destaca a repetição do conteúdo da cela unitária dentro do cristal. Se, em um diagrama de um cristal, cada unidade de repetição completa é substituída por um ponto, o resultado é a rede cristalina. É uma rede tridimensional infinita de pontos

que podem ser gerados a partir de um único ponto de partida (em uma posição escolhida na cela unitária) por uma repetição estendida de um conjunto de translações que são, na maioria dos casos, a cela unitária convencionais vetores recém-descritos. Isso destaca a estrutura interna do cristal que se repete regularmente. A rede, em uma dimensão específica, é um conjunto de pontos indefinidamente estendidos, cada um dos quais cercado de maneira idêntica por seus vizinhos. De definição, a rede é uma abstração matemática. Um ponto de rede é referido como cada ponto que compõem a rede. O grupo de átomos é chamado de base. A base pode ser uma, duas, três, etc. Quando a base é repetida no espaço de acordo com a geometria da rede, o cristal é formado (Giacovazzo *et al.*, 2011; Glusker & Trueblood, 2010).

Os sistemas cristalinos são definidos a partir dos elementos de simetria pontuais ou simetria de Laue, que demonstra que as diferentes combinações possíveis das simetrias de rede primitiva com os tipos de centragem de cela devido a sua topologia, geram 14 possibilidades de redes de Bravais, que levam esse nome em homenagem a *Auguste Bravais* que em 1848 demonstrou ser possível a construção de apenas 14 diferentes tipos de rede (Glusker and Trueblood 2010)(Clegg, Blake & Cole, 2009; Glusker & Trueblood, 2010; Hasbun & Datta, 2019).



**Figura 5** – Representação 3D da Rede de Bravais, exemplificando duas possibilidades da criação da rede, representada pelos círculos azuis e vermelhos. Adaptado: (Giacovazzo *et al.*, 2011; Glusker & Trueblood, 2010).

Os diferentes tipos de celas unitárias são melhor caracterizados pela determinação

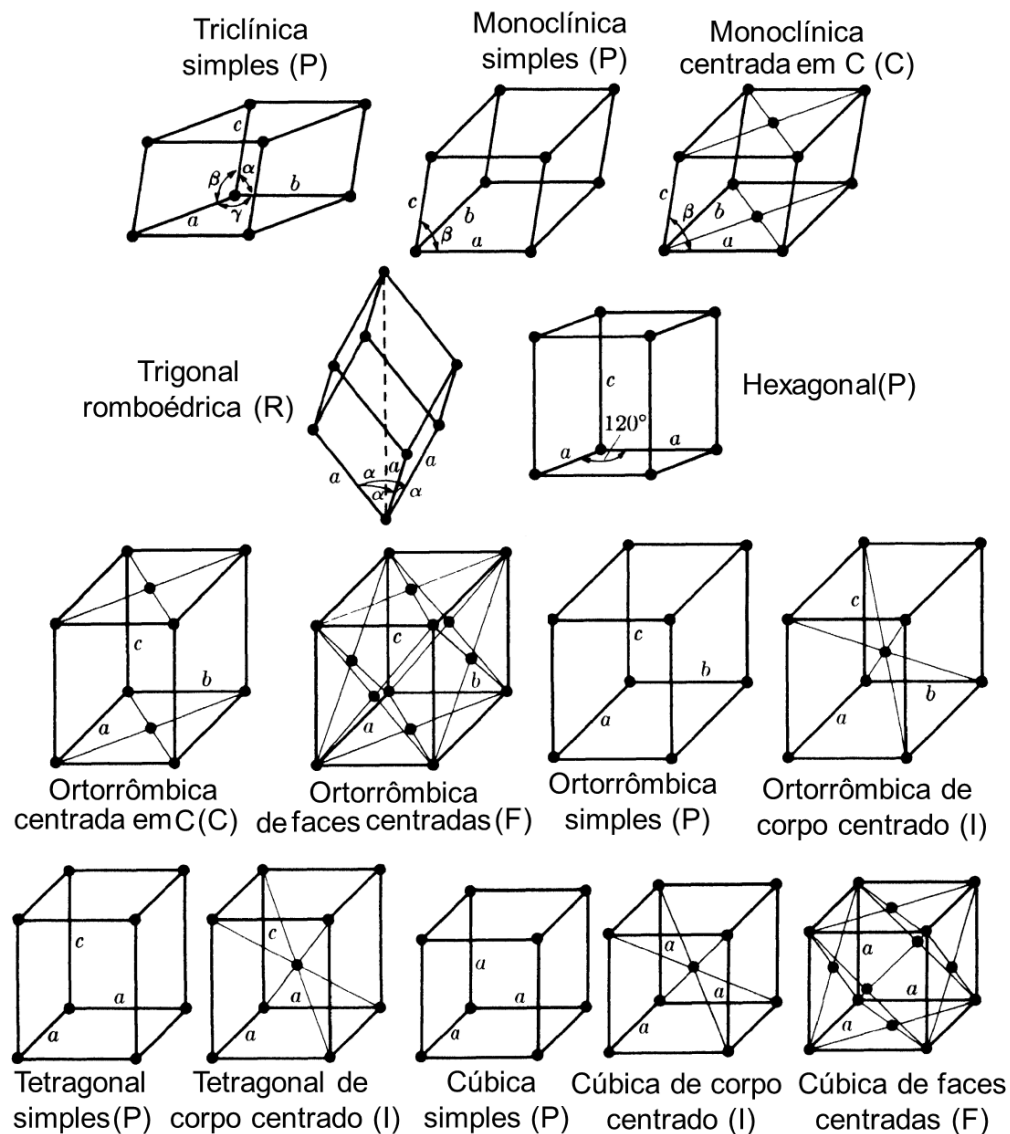
do número de pontos da rede que lhes pertencem, levando em consideração que os pontos nas laterais e nos cantos são apenas parcialmente compartilhados pela cela dada. Elas podem ser:

- Primitivas (P), quando há um ponto associado a cada cela unitária da estrutura e logo não apresentam centragem.
- Face centrada (C), onde há um vetor de translação  $1/2 a$ ,  $1/2 b$  na face C da rede cristalina.
- Face centrada em A e B, sendo essas chamadas face centrada em A e face centrada em B. Teremos a centragem (F), par de faces centradas, quando conter um par de pontos de face centrada nos três eixos.
- Corpo centrado (I) – na qual há um vetor de translação  $1/2 a$ ,  $1/2 b$ ,  $1/2 c$  que fornece um ponto de intersecção nas diagonais do corpo da célula unitária (Woolfson, 1997).

| Sistema cristalino      | Eixo              | Ângulo  | Centragens   |
|-------------------------|-------------------|---|--------------|
| Triclínico              | $a \neq b \neq c$ | $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$     | (P)          |
| Monoclínico             | $a \neq b \neq c$ | $\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$ | (P)(C)       |
| Ortorrômbico            | $a \neq b \neq c$ | $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$              | (P)(C)(I)(F) |
| Tetragonal              | $a = b \neq c$    | $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$              | (P)(I)       |
| Trigonal ou Romboédrico | $a = b \neq c$    | $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$   | (P)          |
| Hexagonal               | $a = b \neq c$    | $\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$   | (P)          |
| Cúbico                  | $a = b = c$       | $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$              | (P)(I)(F)    |

**Tabela 1** - Os 7 sistemas cristalinos com seus parâmetros de cela e suas possíveis centragens. Adaptado: (Giacovazzo *et al.*, 2011).





**Figura 6** – Representação esquemática dos tipos de cela unitária e suas respectivas centragens (Rius, 1912).

#### 4.1.2 Simetria Pontual e Translacional

A simetria pontual é a que acontece dentro da cela unitária, caracterizada pela repetição periódica em torno de um ponto, é definida por operações matemáticas realizadas em torno de um ponto. Essas operações são conhecidas como operações de simetria, sendo classificadas como operações próprias e operações impróprias, definimos as próprias como operações de giro ou simplesmente rotações para uma fração de  $360^\circ$  enquanto que as operações impróprias são uma combinação de uma rotação com um espelho ou um centro

de inversão. Portanto, do ponto cristalográfico existem 32 grupos pontuais, dos quais 21 não apresentam centro de simetria, e apenas 11 são centrossimétricos, e esses são conhecidos como o grupo de Laue (Clegg *et al.*, 2009; Giacovazzo *et al.*, 2011).

A simetria translacional refere-se ao fato de o cristal apresentar uma unidade que se repete no espaço. A fim de obter a rede de uma estrutura cristalina particular, escolha qualquer ponto único em qualquer unidade de repetição da estrutura (por exemplo, um átomo) e marque-o com um ponto. Encontre todos os outros pontos na estrutura que são idênticos a este (ou seja, com arredores idênticos, em exatamente a mesma orientação) e marcá-los também. Agora mantenha os pontos e remova a estrutura. O que resta é apenas uma matriz infinita regular de pontos em três dimensões. Esta é a rede, todos os pontos são idênticos, equivalentes uns aos outros por simetria de translação. A operação de translação é mover-se de um ponto a outro equivalente. A rede mostra a natureza repetitiva da estrutura, mas não a real forma (conteúdo) da unidade de repetição estrutural. É a simetria translacional que permite o fenômeno da difração de raios-x (Clegg *et al.*, 2009; Stout & Jensen, 1989).

Combinando as 14 redes de Bravais com os 32 Grupos Pontuais, e considerando os planos de deslizamento são gerados os 230 grupos espaciais<sup>1</sup>, que descrevem o arranjo interno do cristal, descrevendo uma repetição periódica em intervalos regulares da rede cristalina. Esse conjunto de 230 maneiras diferentes de organização interna de um cristal preenche todo o espaço periodicamente ordenado (Clegg *et al.*, 2009; Giacovazzo *et al.*, 2011; Glusker & Trueblood, 2010).

## **4.2 Difração de Raios-X**

### **4.2.1 História da difração de Raios X.**

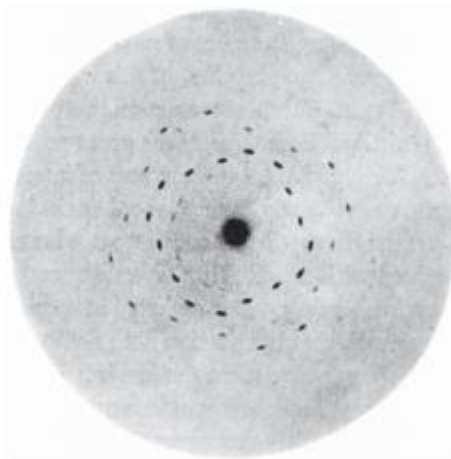
Em 1895, o físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen, então professor de física na Universidade de Würzburg, Bavária, Alemanha, descobriu uma nova espécie de radiação produzida pela passagem de uma corrente elétrica por um tubo de vidro sob vácuo, e que possuía a singular qualidade de, embora invisível a olho nu, produzir fluorescência ao incidir sobre um papel impregnado por cianureto de bário e platina. Mais impressionante era a capacidade destes raios de atravessar corpos sólidos com maior ou menor intensidade,

---

<sup>1</sup> A representação dos 230 grupos espaciais se encontra na *International Tables of Crystallography* Volume A.

dependendo da natureza do material (Arruda, 1996).

A técnica experimental que tem sido da maior importância para revelar a estrutura dos cristais é, sem dúvida, a difração de raios-X. Em Munique 1912, Peter Paul Ewald, juntamente com Max Von Laue, discutiram aspectos teóricos da difração de radiação eletromagnética por ressonadores arranjados tridimensionalmente de uma maneira periódica, e observar a propagação da luz através de um cristal, constituído de pequenos osciladores periodicamente espaçados em três dimensões, distanciados a  $10^{-8}$  cm. Laue suspeitou que um cristal serviria como uma grade ideal para a difração de raios X. Então Laue propôs a Walther Friedrich e Paul Knipping a realização de experimentos, na qual eles incidiram um feixe de raios X em um cristal de sulfato de cobre. Os experimentos realizados por Laue provaram que a natureza dos raios X era ondas eletromagnéticas e também a periodicidade do arranjo dos átomos dentro de um cristal (Clegg *et al.*, 2009; Cruickshank *et al.*, 2015; Glusker & Trueblood, 2010).



**Figura 7** – Ilustração do padrão de difração produzido pelos feixes difratados por uma amostra cristalina de sulfato de cobre.

O desenvolvimento da técnica de difração de raios x foi dado por Willian Henry Bragg e Willian Lawrence Bragg em Leeds e Cambridge em 1912. O trabalho de Bragg consistiu na reinterpretação dos resultados obtidos por Friedrich e Knipping, pressupondo inicialmente explicar os pontos de difração observados como sendo produzidos por raios X corpusculares, que passam através de túneis formados por linhas no cristal. O sucesso do experimento fez com que W. H. Bragg construísse um espectrômetro de raios X, na qual

permite uma medida quantitativa das intensidades de raios X (Filho, 1995; Bragg, 1922). Essa técnica possibilitou a determinação de distâncias interatômicas, ângulos de ligação e vários outros aspectos estruturais que acarretou em importantes consequências, relacionadas ao entendimento das ligações químicas.

#### 4.2.2 Lei de Bragg

O raio X é uma radiação eletromagnética situada na região entre os raios gama e ultravioleta, com intervalo de comprimento de onda de particular interesse para o fenômeno da difração por cristais variando entre 0,4 e 2,0 Å. Experimentalmente, os raios X são produzidos quando um feixe de elétrons acelerados por um campo elétrico colide com um alvo metálico provocando uma rápida desaceleração desse feixe de elétrons (Figura 2.3) (Cullity & Stock, 2001).

Os Raios-X são gerados quando uma partícula de alta energia cinética é rapidamente desacelerada. O método mais utilizado para produzir raios-X é fazendo com que um elétron de alta energia (gerado no cátodo do tubo catódico) colida com um alvo metálico (ânodo). Na figura acima, analisamos o fenômeno a nível atômico. Quando esse elétron atinge o alvo, um elétron da camada K de um átomo do material é liberado na forma de fotoelétron, fazendo com que haja uma vacância nessa camada. Para ocupar o espaço deixado por esse elétron, um outro elétron de uma camada mais externa passa à camada K, liberando energia na forma de um fóton de Raio-X. A energia desse fóton corresponde à diferença de energia entre as duas camadas. O feixe de raios X deve ser colimado e monocromático para incidir na amostra cristalina (Blake & Clegg, 2009; Giacovazzo *et al.*, 2011).

A amostra cristalina na qual os raios X incidem e espalham, é chamado de espaço direto, e seu padrão resultante de difração acontece em um espaço recíproco ao espaço direto. No entanto, é possível definir a localização atômica no espaço direto por um vetor  $\mathbf{r} = x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c}$ , enquanto que no espaço recíproco, teremos um vetor espalhamento  $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ <sup>2</sup> (Cullity & Stock, 2001; Stout & Jensen, 1989; Clegg *et al.*, 2009; Giacovazzo *et al.*, 2011).

De acordo com (Cruickshank *et al.* 2015), a análise de Laue é, com efeito, uma extensão da ideia de uma rede de difração para três dimensões. Ele sofre de grave

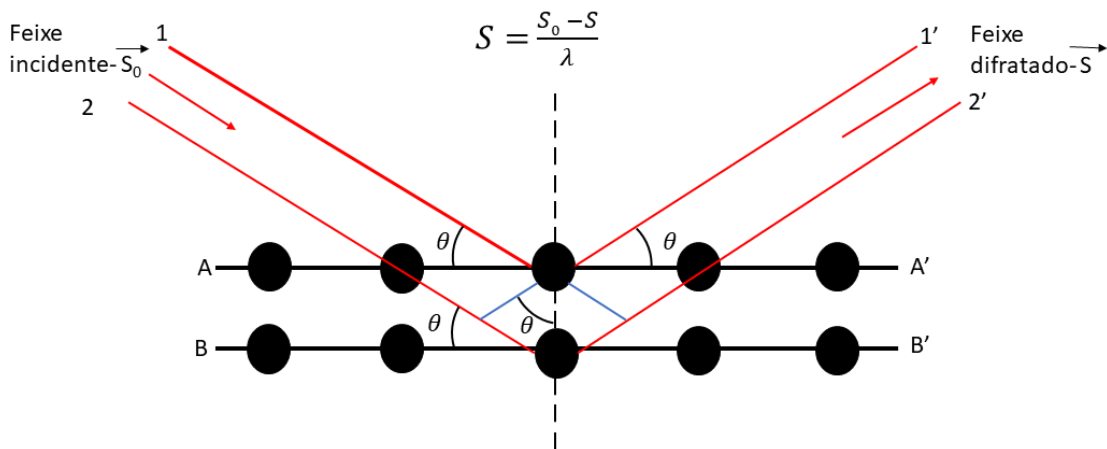
---

<sup>2</sup>  $h$   $k$  e  $l$  são os índices de Miller.

desvantagem prática de que, para calcular as direções dos feixes difratados, um total de seis ângulos  $\alpha_n, \alpha_0, \beta_n, \beta_0$  e  $\gamma_n, \gamma_0$ , três espaçamentos de rede  $a, b$  e  $c$ , e três inteiros  $n_x, n_y$  e  $n_z$  precisam ser determinados.

Já W. L. Bragg considerou a difração em termos de reflexões dos planos de cristal que dão origem à relação simples (equação 2.2), na qual “ $d$ ” é a distância entre dois planos de reflexão, “ $\theta$ ” é o ângulo de incidência e “ $\lambda$ ” é o comprimento de onda do feixe incidente e os três inteiros  $h, k, l$  correspondem às equações de Laue, e dão a ordem da interferência, e com base as equações de Laue define-se um vetor para a diferença de caminho entre o feixe incidente e o feixe difratado (equação 2.1) (Cruickshank et al. 2015).

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta \tag{2.1}$$



**Figura 8-** Representação esquemática da lei de Bragg (equação 2.1) do processo de difração de raios X. Adaptado: (Giacovazzo, H. Monaco, et al. 2011).

Quando um feixe de raios X atinge algum material, seus elétrons são forçados a oscilar devido ao campo elétrico da radiação incidente, tornando-se uma nova fonte espalhadora em todas as direções. Como o comprimento de onda  $\lambda$  dos raios X é da ordem das distâncias entre os átomos que constituem a matéria, ocorrerá a difração desta onda espalhada pelos diversos espalhadores (átomos ou elétrons) no interior da amostra, onde a diferença de caminho entre as ondas espalhadas por átomos de planos de rede adjacentes ( $hkl$ ) de espaçamentos  $d_{hkl}$  é dada pela equação, que demonstra a diferença de caminho entre duas ondas incidentes precisa ser um múltiplo inteiro do comprimento de onda para que haja

a interferência construtiva das ondas e conseqüentemente difração pelo cristal (Stout and Jensen 1989).

#### 4.2.3 Fator de Estrutura e densidade eletrônica

Os átomos apresentam distribuição espacial de carga, sendo que diferentes átomos apresentam diferentes números de elétrons. O espalhamento a partir de uma região com densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  pode ser expresso pelo Fator de Estrutura  $F(\mathbf{S})$ , sendo que cada átomo que é entendido como um espalhador pontual, terá fator de espalhamento atômico  $f_j$  diferente (Stout and Jensen 1989).

$$f_j = f_j \cdot e^{2\pi i \mathbf{r}_j \cdot \mathbf{s}} \quad (2.2)$$

O fator de estrutura  $F(\mathbf{S})$ , é obtido através da soma vetorial das contribuições dos  $N$  átomos da cela unitária. (equação 2.3). O fator de estrutura é, no entanto, um número complexo que representa o espalhamento de raios X por todos os componentes da cela unitária, descrevendo matematicamente o padrão de difração (Clegg et al. 2009).

$$F(\mathbf{S}) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}} \quad (2.3)$$

Experimentalmente, são coletadas as intensidades correspondentes do fator de estrutura  $F(\mathbf{S})$ , e para se obter a distribuição assume-se por hipótese que a inversa da transformada de Fourier representa a densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  da estrutura, onde “V” é o volume da cela unitária,  $F(\mathbf{S})$  é o somatório do espalhamento atômico, quantidade  $\mathbf{S} \cdot \mathbf{r}$  corresponde ao produto escalar entre o vetor espalhamento no espaço recíproco  $\mathbf{S}$  e o vetor posição no espaço direto  $\mathbf{r}$ . (Clegg et al. 2009; Giacovazzo, H. Monaco, et al. 2011).

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{r}) &= \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{S}} |F(\mathbf{S})| e^{-2\pi i \mathbf{S} \cdot \mathbf{r} + i\phi(\mathbf{S})} \\ &= \frac{1}{V} \sum_{hkl} |F(hkl)| e^{-2\pi i [hx+ky+lz + \phi(hkl)]} \end{aligned} \quad (2.4)$$

Nessa expressão o problema da fase é notável, já que o conhecimento da função  $\rho(\mathbf{r})$  para cada posição  $\mathbf{r}$  da cela unitária depende do conhecimento das fases  $\phi(\mathbf{S})$  que são perdidas durante o processo de medida (Clegg et al. 2009; Giacovazzo, H. Monaco, et al.

2011).

#### **4.2.4 Problema da fase e métodos diretos**

A determinação da estrutura emprega radiação de comprimento de onda tão curto que se torna possível “ver” os átomos - raios X são normalmente usados para isso. Isso significa que o comprimento de onda deve ser menor que a distância entre cada átomo. Os raios X que atingem um cristal são desviados e concentrados em diferentes direções, e a intensidade dos raios desviados é medida. Para determinar as posições do átomo em um cristal, entretanto, não basta saber a direção e intensidade dos raios, é necessário também saber a “fase” de cada raio desviado, ou seja, quanto a as ondas nos diferentes raios são deslocadas umas em relação às outras. O fato de a densidade do elétron ser positiva (elétrons existem ou não) limita as possibilidades de deslocamento de fase. Hauptman e Karle construíram sistemas de equações que se baseiam nos valores das intensidades medidas e que descrevem as limitações. Os dois cientistas desenvolveram também um procedimento para resolver as equações: as soluções fornecem conexões diretas entre as fases buscadas. Como a validade de cada equação só é estatisticamente provável, é necessário fazer um grande número de medições e obter muitas vezes mais equações do que o número de incógnitas a serem determinadas. Embora isso torne as determinações de fase mais confiáveis, envolve cálculos abrangentes do tipo que agora são viáveis usando técnicas de computador modernas. (Hauptman Nobel Lecture, 1985).

Os métodos diretos procuram obter diretamente as fases dos fatores de estrutura  $F(\mathbf{S})$  através de relações matemáticas a partir de um conjunto de intensidades medidas experimentalmente. Esse método é baseado na positividade e na atomicidade da densidade eletrônica relacionando a fase e o fator de estrutura. Ele é chamado de métodos diretos pois fornece a estrutura diretamente a partir dos dados coletados. (Blake and Clegg 2009; Giacovazzo, H. L. Monaco, et al. 2011).

Os Métodos Diretos (Hauptman 1986) são utilizados para determinação das fases em para pequenas moléculas, os métodos de Patterson (Patterson 1934) para moléculas que apresentam átomos pesados em sua composição, e métodos conhecidos como dispersão anômala, que são utilizados para determinação das fases para macromoléculas, proteínas, enzimas. (Okaya, Y.; Pepinsky 1956).

### 4.3 *Virtual Screening*

O meio ambiente está continuamente exposto a uma grande variedade de substâncias químicas provenientes de Processos físico-químicos e biológicos industriais, agrícolas, municipais e naturais. Novos compostos são sintetizados e testados como medicamentos, ingredientes de cosméticos, aditivos alimentares, pesticidas, plastificantes ou para uso geral em fins técnicos e industriais, enquanto outros podem ser produzidos como resultado de processos biológicos. As determinações experimentais são muitas vezes muito caras e demoradas, pois vários fatores podem precisar a ser cuidadosamente controlado, a fim de cumprir o estabelecido, protocolo experimental recomendado, por isso Por definição, o VS envolve a análise in silico de grandes bases de dados de compostos com a finalidade de identificar moléculas que possam ser obtidas comercialmente ou por síntese orgânica, para avaliação in vitro da atividade biológica (Hoover et al. 2007).

As estratégias de triagem virtual compreendem, basicamente, duas abordagens principais: a triagem baseada na estrutura do alvo molecular (structure-based virtual screening- SBVS) e a triagem baseada em ligantes (ligand-based virtual screening- LBVS). As técnicas baseadas na estrutura do alvo molecular consideram a estrutura tridimensional (3D) do alvo terapêutico, utilizando como estratégia principal os cálculos de docagem para seleção de ligantes potenciais, com características químicas, eletrônicas e estruturais que favorecem interações com o sítio ligante do alvo molecular. O planejamento de substâncias bioativas com base na estrutura do alvo molecular é uma das estratégias mais robustas de identificação de novos ligantes, capaz de contribuir em todo o processo, desde a análise da estrutura 3D do alvo terapêutico até a otimização das interações moleculares e propriedades farmacocinéticas de compostos candidatos a ensaios clínicos. (Anderson, 2013).

A escolha da estratégia dependerá do objetivo e disponibilidade de informações sobre o sistema biológico em estudo, ou seja, caso a estrutura 3D do alvo molecular de interesse seja conhecida, a estratégia de SBVS é atrativa para identificar pequenas moléculas que apresentem complementaridade estereoquímica e eletrônica com os resíduos de aminoácidos que formam o sítio de ligação na proteína-alvo. Por outro lado, caso a informação estrutural sobre o alvo receptor não esteja disponível, pode-se aplicar os métodos de LBVS para explorar o espaço químico biológico definido pela molécula bioativa, e assim identificar novos compostos que apresentam estruturas similares ou características farmacofóricas atrativas da molécula. Em contraste com as técnicas das triagens de alto



rendimento (High-Throughput-Screening, ou HTS), que são orientadas pela tecnologia utilizada, o VS são métodos orientados pelo conhecimento, ou seja, requerem alguma informação estrutural, sejam elas das moléculas bioativas ou do alvo de interesse (Ekins, Mestres, and Testa 2007).

A predição correta da orientação e conformação de uma molécula, pode ser dividido em duas etapas: onde a primeira (Docking molecular) é a geração da docagem molecular no sítio ativo, e a segunda (Pontuação) que é a avaliação das energias de interação das diferentes posições adotadas pelo ligante ao interagir com o alvo de uma maneira confiável para ordenar/ranquear os compostos de acordo com sua complementaridade estérica e eletrostática com o sítio de interação. funções de pontuação são aptos a reproduzir dados experimentais, como energias de ligação e / ou conformações, como uma soma de várias funções parametrizadas. O design de funções empíricas de pontuação é baseado na ideia que as energias de ligação podem ser aproximadas por uma soma de termos individuais não correlacionados. Os coeficientes de vários termos são obtidos da análise de regressão usando energias de ligação determinadas experimentalmente e, potencialmente, informações estruturais obtidas através do processo de difração de raios X (Kitchen et al. 2004; Tian et al. 2018).

Os resultados alcançados pelo estudo liderado por Lipinski gerou a chamada regra dos cinco de Lipinski, regra dos cinco, ou “rule of five” (RO5). A RO5 tem o intuito de auxiliar os químicos medicinais nas decisões relacionadas às modificações químicas e, assim, reduzir o número de compostos preparados com propriedades físico-químicas indesejadas. De acordo com a RO5 são propriedades moleculares relevantes: o log P, o número de doadores de ligações de hidrogênio, o número de aceptores de ligações de hidrogênio, o peso molecular, bem como, os pontos de interação para os principais alvos de fármacos, como os ligantes de receptores acoplados à proteína G, inibidores de cinases, moduladores de canais iônicos e receptores nucleares. A RO5 propõe que a má absorção ou permeação é mais provável quando a molécula possui mais que 5 doadores de ligação de hidrogênio, mais que 10 aceptores de ligação de hidrogênio, peso molecular maior do que 500 daltons e log P calculado (Clog P) maior do que 5, sendo todos os parâmetros múltiplos de cinco (Lipinski, 2001).

## 5. RESULTADOS

Os resultados das atividades de pesquisa estão agrupados no artigo intitulado “Insights on a New Sulfonamide Chalcone with Potential Antineoplastic Application” (Wenceslau et al., 2021), que aborda a elucidação estrutural cristalográfica da Chalcona designada BBC em processo de publicação no periódico *Journal of Molecular Modeling*.

A elucidação estrutural da nova sulfonamida-chalcona, obtida via síntese orgânica, se apresenta no artigo unido à discussão.... sobre seus parâmetros conformacionais e geométricos. O arranjo supramolecular foi caracterizado pela difração de raios-X e análise topológica da superfície de Hirshfeld (HS), onde os resultados encontrados mostram que a molécula BBC é estabilizada apenas por interações fracas: C – H ... O e C – H ...  $\pi$ , a análise DFT sugeriu que a BBC tem estabilidade cinética e os sítios de oxigênio são suscetíveis a ataques nucleofílicos. Experimentos *in silico* indicam a potencial aplicação antineoplásica do composto BBC. Sete ligações  $\mu$ -alquil parecem contribuir com a energia de ligação na interação BBC com o local de ligação do ligante de EGFR. Isso indica que a BBC tem um alinhamento adequado com os cinco antagonistas mais potentes do EGFR e as ligações  $\pi$ - $\sigma$  e amida  $\pi$  empilhadas parecem desempenhar um papel essencial na estabilização do ligante no local de ligação, conforme observado no mapa MEP.



# Insights on a new sulfonamide chalcone with potential antineoplastic application

Patricia R. S. Wenceslau<sup>1</sup> · Renata L. G. de Paula<sup>1</sup> · Vitor S. Duarte<sup>1</sup> · Giulio D. C. D'Oliveira<sup>2</sup> · Laura M. M. Guimarães<sup>1</sup> · Caridad N. Pérez<sup>2</sup> · Leonardo L. Borges<sup>1,3</sup> · José L. R. Martins<sup>4</sup> · James O. Fajemiroye<sup>4,5</sup> · Chris H. J. Franco<sup>6</sup> · Pal Perjesi<sup>4,7</sup> · Hamilton B. Napolitano<sup>1,4</sup>

Received: 16 March 2021 / Accepted: 7 June 2021 / Published online: 26 June 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

## Abstract

Chalcones (E)-1,3-diphenyl-2-propene-1-ones, a class of biosynthetic precursor molecules of flavonoids, have a wide variety of biological applications. Besides the natural products, many synthetic derivatives and analogs became an object of continued interest in academia and industry. In this work, a synthesis and an extensive structural study were performed on a sulfonamide chalcone 1-Benzenesulfonyl-3-(4-bromobenzylidene)-2-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one with potential anti-neoplastic application. In addition, *in silico* experiments have shown that the sulfonamide chalcone fits well in the ligand-binding site of EGFR with seven  $\mu$ -alkyl binding energy interactions on the ligand-binding site. Finally, the kinetic stability and the pharmacophoric analysis for EGFR indicated the necessary spatial characteristics for potential activity of sulfonamide chalcone as an antagonist.

**Keywords** Sulfonamide chalcone · X-ray diffraction · M06-2X/6–311++G(d,p) · *In silico* experiments

## Introduction

Chalcones, or unsaturated  $\alpha$ - $\beta$  ketones, are precursors of flavonoids molecules being produced by synthetic and natural

routes and have great biological applications. For these reasons, chalcones became an object of continued interest in both academia and industry [1]. As chalcones are known for a broad spectrum of biological activities, understanding the crystalline structure will help in the applicability process as well as in the synthesis of new compounds [2]; besides, chalcones are known for presenting a wide spectrum of biological activities such as antioxidant, antimicrobial [3–8], anti-tumor, anticancer [9–14], anti-inflammatory [15, 16], anti-malarial [17, 18], anti-leishmania [19], Cytotoxic [20–25], anti-parasitic [26, 27], antituberculosis [28], antiviral [29], antiulcerogenic, and anti-diabetic [30, 31]. The *in silico* approach represents an important tool for screening new lead compounds with the most significant potential in future *in vitro* and *in vivo* assays [32, 33].

Recently, the “one drug, multiple targets” paradigm has gained growing popularity [34]. As a result, many researchers have successfully synthesized and evaluated drug-like molecules incorporating chalcone moiety that show potential to serve as multifunctional drugs or multitarget-directed ligands [35]. Earlier, we had synthesized [13] several chalcones with benzenesulfonamide substitution in their cyclic quinolinone analogs, and some derivatives showed promising HCT-116 cell proliferation inhibition [36]. Kinetic results demonstrated

---

This paper belongs to the Topical Collection VIII Symposium on Electronic Structure and Molecular Dynamics – VIII SeedMol

---

✉ Hamilton B. Napolitano  
hbnapolitano@gmail.com

<sup>1</sup> Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

<sup>2</sup> Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

<sup>3</sup> Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

<sup>4</sup> Universidade Evangélica de Goiás, UniEvangélica, Anápolis, GO, Brazil

<sup>5</sup> Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

<sup>6</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

<sup>7</sup> Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Pécs, Pécs, Hungary

no direct correlation between the thiol-reactivity and the anti-proliferative effects of the compounds. Several chalcones were reported to possess inhibitory effect of tyrosine kinases (RTKs) receptors, such as VEGFR, EGFR, and FGFR [37, 38]. RTKs transmit signals that lead to cell growth, survival, differentiation, and cell movement or affect metabolism. In case of inadequate regulation, increased RTK activity can cause malignant transformation, while decreased RTK activity can lead to defects in cell proliferation and development. The epidermal growth factor (EGFR; ErbB1 or HER1), for example, represents an important target for cancer therapy. However, there have been several sulfonamides [39, 40] and quinoline [41–43] derivatives reported among the effective tyrosine kinase inhibitors.

There are three pharmacophores incorporated into the title compounds: (a) chalcone, (b) quinoline, and (c) benzenesulfonamide moieties; each of which possesses a characteristic set of chemical reactivities and biological activities. Chalcones (1,3-diphenyl-2-propene-1-ones) (Fig. 1) are natural  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds from a class of plant polyphenols and precursors of cyclic flavonoids, the largest category of secondary plant metabolites [44]. In this work, we present the synthesis, analysis, and structural characterization through the crystallographic study, Hirshfeld surface (HS), and the calculation of potential biological activities—using *in silico* tools—on chalcone 1-benzenesulfonyl-3-(4-bromobenzylidene)-2-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one (BBC).

## Experimental and computational procedures

### Crystallographic analysis

The synthesis, crystallization, and physical-chemical characterization were related previously by d'Oliveira (2018) [45] using the appropriate reagents. The experimental X-ray diffraction data were obtained using the SuperNova diffractometer, using an AtlasS2 detector and MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å) at

room temperature. The structure was solved using SHELXS [46] and refined using SHELXL [47], found on the WINGX [48] and OLEX2 [49] platforms. Graphics and figures were built using the OLEX2 software [49], CrystalExplorer17 [50], and Mercury [51]. All crystallographic data can be found in the Cambridge Crystallographic Data (CCDC) [52] under code 2070179.

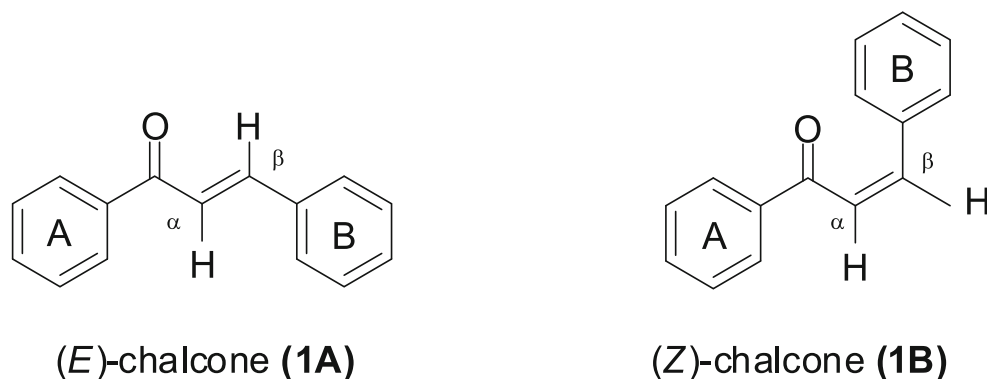
The Hirshfeld Surface (HS) is a tool that allows a more detailed study of the intermolecular interactions of a crystal. From the local electronic density and the atoms closest to the HS, it is possible to obtain information about this environment. The mapping of this surface is possible by calculating the distance between the inner atom closest to the surface ( $d_i$ ) and the nearest outer atom ( $d_e$ ) [53]. From the HS it is also possible to generate *fingerprint* graphics—2D graphics in which it is possible to represent the interactions of a crystal—thus obtaining a the *fingerprint* characteristic of each structure [54]. The software used to generate the HS and fingerprints is CrystalExplorer17 [50].

### Theoretical analysis

The theoretical analysis for BBC was carried out through Density Functional Theory (DFT). X-ray diffraction data (geometrical parameters) have been optimized in the gas phase using the Gaussian09 [55] software, with M06-2X/6-311++G(d,p) theory level [56–58]. This theory level presents satisfactory results and considers the electronic correlation [59, 60], besides being recommended for non-covalent interactions [56, 61]. From the results generated, the Frontier Molecular Orbitals (FMO) were calculated (HOMO, highest occupied molecular orbital, and LUMO, lowest unoccupied molecular orbital) [62, 63]. To investigate the reactive region of BBC, the molecular electrostatic potential (MEP) was also calculated by using the following Eq. 01

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_A}{|r_{\alpha} - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{r_{\alpha} - \mathbf{r}'} d\mathbf{r}' \quad (1)$$

**Fig. 1** Structure of the (*E*) (**1A**) and the (*Z*) isomers (**1B**) of *s-cis*-chalcones



where  $V(\mathbf{r})$  is a potential created at a point  $\mathbf{r}$  and the sum terms are the electrostatic potential created by the nucleus and by electrons, respectively [64].

### In silico bioactivity screening

The pharmacodynamics, pharmacokinetic, and toxicological screening for chalcone were performed using SwissTargetPrediction [65, 66], SwissADME [67], and Protox-II webserver [68–70], respectively. These webserver provided a list of predicted properties for the chalcone screened according to its chemical structure. The target with the highest score was chosen for other analyses.

### Pharmacophore analysis

The Binding DB (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>) was used to identify the compounds with antagonist activity against the epidermal growth factor receptor (EGFR) [71, 72]. The five molecules with the lowest half-maximal inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) were selected to obtain pharmacophore models. PharmaGist webserver (<https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PharmaGist/>) was the tool employed to obtain the 3D pharmacophore model from the set of EGFR antagonists and chalcone. The algorithm investigates possible pharmacophores and selects the highest-scoring ones. The suggested pharmacophores hits were determined after the spatial alignment of the chalcone with the five EGFR antagonists.

Pharmacophore analysis was used to search the possible critical features of EGFR antagonists responsible for the interaction of the binding site. Hydrogen bond acceptors, donors, hydrophobic groups, and aromatic rings were selected to generate the pharmacophore models. A minimum of three to a maximum of six elements was considered. The following weights were adopted: 3.0 for aromatic rings (AR), 1.0 for charges (CG), 1.5 for hydrogen bond donors (HBD) or acceptors (HBA), and 0.3 for hydrophobic groups (HG). The pharmacophore figure was generated in Biovia Discovery Studio 3.5.

### Molecular docking

The target file 2RGP (PDB ID) was selected for docking analysis. The macromolecule was prepared with the addition of hydrogens atoms and the water molecules removed. The chalcone file was saved in mol.2 format and the amino acids of the binding site were selected; coordinates X, Y and Z were used in the grid box. The binding affinity was calculated using GOLD Suite 5.7.0 (Mark Thompson and Planaria Software LLC) [72, 73]. Biovia Discovery Studio 3.5 was used to obtain the 2D interaction figures and PyMOL Molecular Graphics System 2.0 was employed to obtain the 3D interaction images. Redocking with the co-crystallized ligand was performed to validate the models produced. The CHEMPLP score function was used.

## Results and discussion

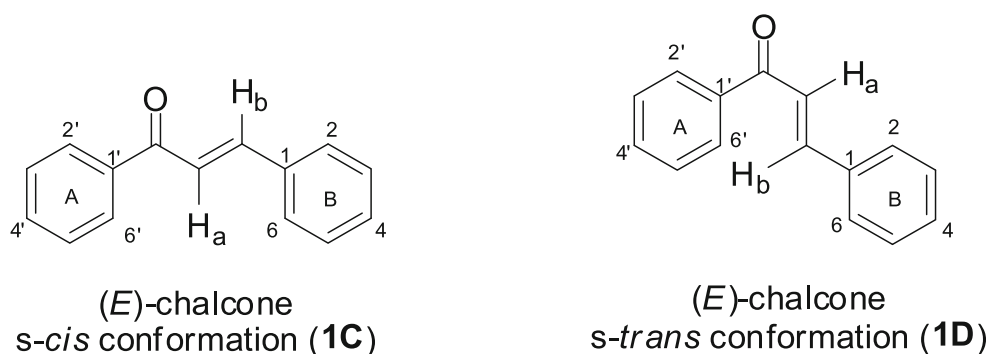
### Sulfonamide chalcone pharmacophores

The chalcone structure incorporates two (substituted) benzene rings and a three-carbon enone moiety (Fig. 1). The compound's double carbon-carbon bond can adopt a (*Z*) (cis) or an (*E*) (trans) configuration. Generally, the (*E*) isomers are the more stable and commonly isolated forms—both as natural or synthetic products. The chalcones with (*E*) geometry are stable in the solid-state; however, they can undergo reversible (*E*)/(*Z*) isomerization in solution upon illumination with light [74, 75]. The isomers have different physicochemical properties [76].

The orientation of the C=O and the  $C_{\alpha}=C_{\beta}$  around the single bond is also an important structural feature. They adopt either the *s-cis* or the *s-trans* conformation [77]. X-ray crystal analysis of many  $\alpha$ -unsubstituted chalcones showed that the compounds prefer the *s-cis* conformation, whereas some  $\alpha$ -substituted chalcones have been reported to adopt the *s-trans* conformation (Fig. 2) [78].

Chalcones have been reported to display a wide range of biological activities. As chemoprotective and chemopreventive

**Fig. 2** The (*E*)-*s-cis* (**1C**) and the (*E*)-*s-trans* (**1D**) conformations of chalcones



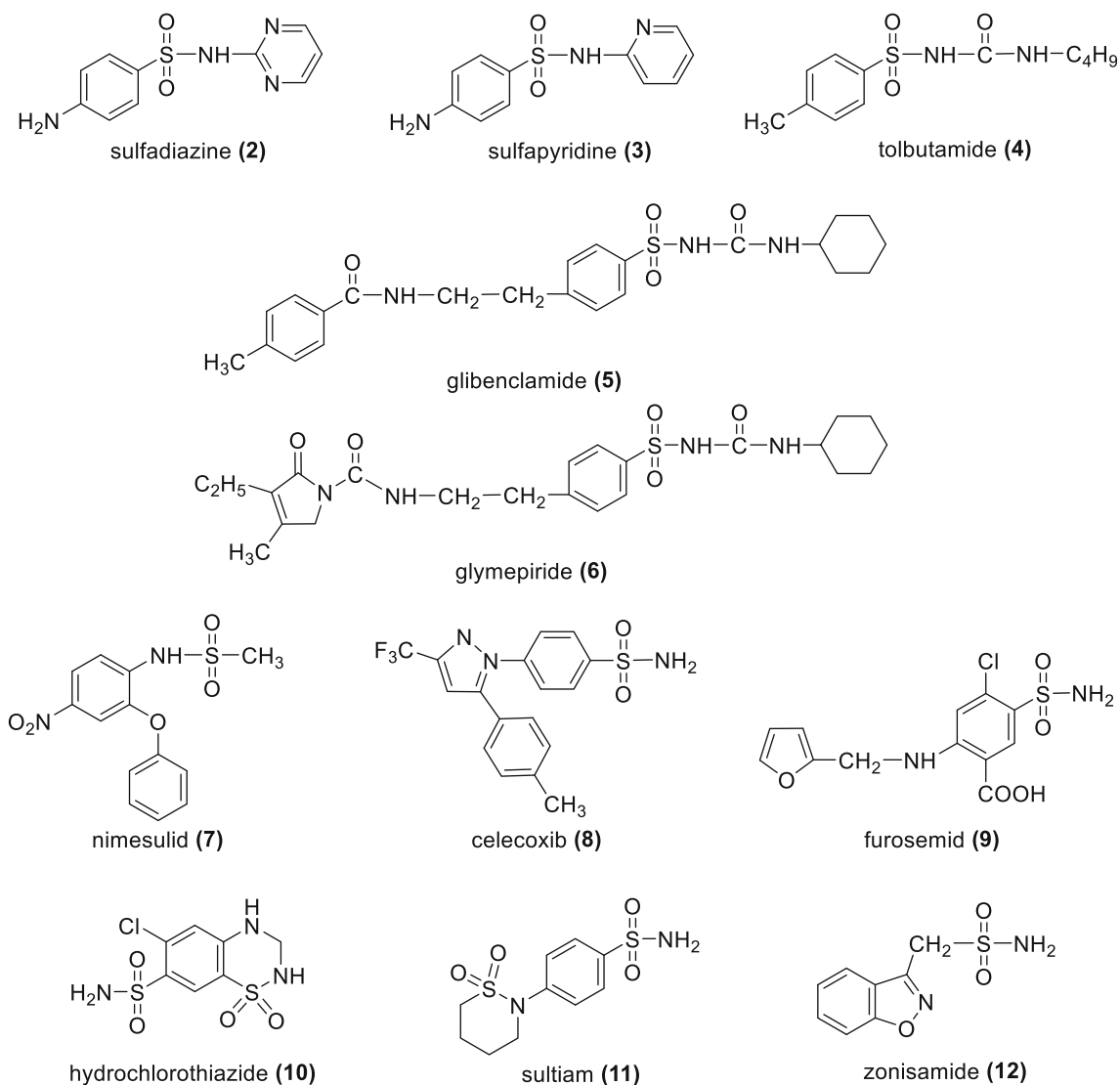
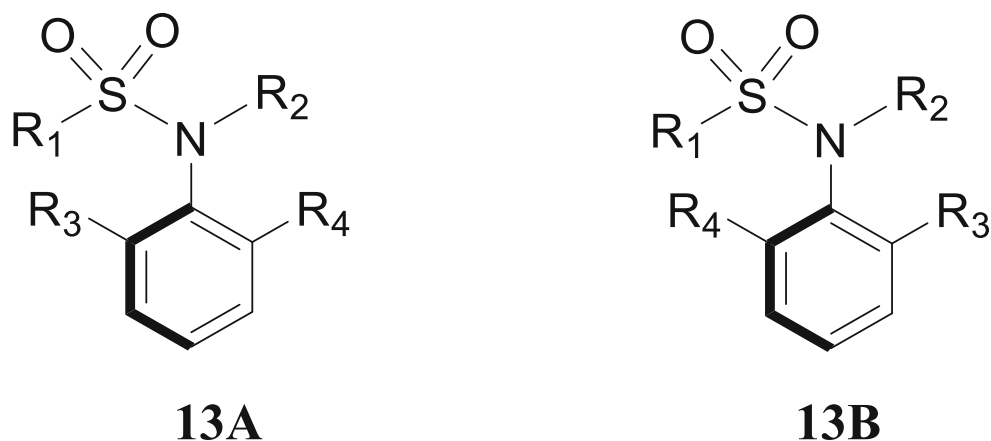


Fig. 3 Structure of some sulfonamide drugs

agents, several chalcones have been reported to possess anti-inflammatory, antioxidative, antimitotic, antibacterial, antifungal, anti-malarial, and antileishmanial activities. Derivatives

with cytotoxic and antiviral properties were also found [30, 37]. Reported biological activities of chalcones are generally considered as a result of their (a) non-covalent interactions

Fig. 4 Enantiomeric forms (13A and 13B) of the axially chiral N-aryl tertiary sulfonamides



**Table 1** The  $pK_a$  values of some sulfonamide drugs [87]

| Name                   | $pK_a$ | Name                     | $pK_a$ |
|------------------------|--------|--------------------------|--------|
| Sulfadiazine (2)       | 6.52   | Glipizide                | 5.07   |
| Sulfamethoxypyridazine | 7.17   | Glimepiride (6)          | 5.32   |
| Sulfamethazine         | 7.37   | Gurosemide (9)           | 10.60  |
| Sulfapyridine (3)      | 8.43   | Chlorothiazide           | 9.70   |
| Glibenclamide (5)      | 5.30   | Hydrochlorothiazide (10) | 10.39  |

with cellular macromolecules [79] or the (b) reaction of the enone moiety with cellular thiols [80]. The latter mechanism depends on its reactivity with the cysteine residues of proteins or soluble peptides (e.g., GSH) during the thiol-mediated processes (Michael-type additions). Accordingly, the three-dimensional structure (configurational and conformational isomerism) of chalcones is an important feature that affects the degree of conjugation, and consequently, both non-covalent interactions and thiol-reactivity of the compounds [81].

A common structural element of sulfonamides is the  $-SO_2NH-$  molecular unit, which can be found in many compounds with different pharmacological effects. From the pharmacological effects point of view, clinically relevant sulfonamides can be divided into the following main groups: (1) antimicrobial antifolic agents (e.g., sulfamethoxazole, sulfadiazine [74], sulfapyridine [75]), (2) antidiabetics (e.g., tolbutamide [76], glibenclamide [77], glimepiride [78]), (3) anti-inflammatory agents (e.g., nimesulide [37], celecoxib [30]), (4) diuretic and anti-glaucoma carbonic anhydrase inhibitors (e.g., furosemide [79], hydrochlorothiazide [80]), (5) anticonvulsants (e.g., sultiam [81], zonisamide [82]), and (6) derivatives belonging to different pharmacological groups (e.g., anti-malarial, antileishmanial, antiviral, anticancer agents) [82].

Characteristic structural differences can be observed between sulfonamides belonging to different pharmacological groups. For example, oral antidiabetics are benzenesulfonyl derivatives of urea; diuretic sulfonamides are primary (non-N-substituted) benzenesulfonamides; similarly, the sulfonamides used in treating  $\sigma$  epilepsy are agents containing a primary sulfonamide function. These compounds are structurally very different from antibacterial sulfonamide derivatives, which have common structural elements attached directly to

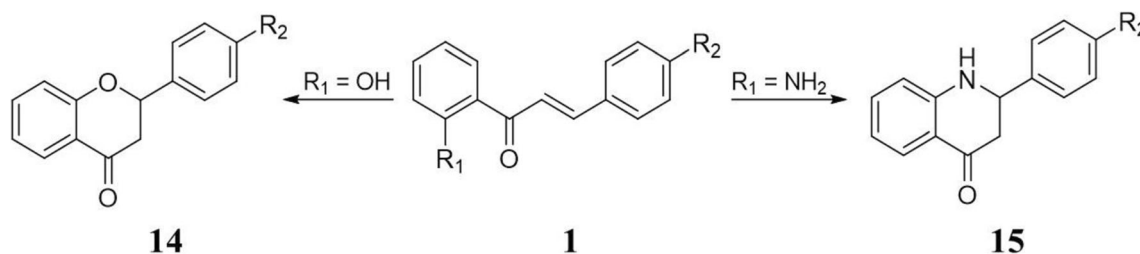
the nitrogen atom (N1) of 4-aminobenzenesulfonic acid amide in most compounds (Fig. 3).

Antibacterial sulfonamides act as competitive inhibitors of the dihydropteroate synthase (DHPS) enzyme and are structurally similar to 4-aminobenzoic acid (PABA), a cofactor in synthesizing folic acid by bacteria (Fig. 4). So, as an analog of PABA, sulfonamides can efficiently compete to prevent the synthesis of proteins and nucleic acid, resulting in the inhibition of various microorganisms [83]. However, the biochemical enzyme or transporter targets of the diuretic primer sulfonamides are different (e.g., carbonic anhydrase enzyme of acetazolamide,  $Na^+K^+-2Cl^-$ -symporter of furosemide, or  $Na^+-Cl^-$  symporter of hydrochlorothiazide). Their biological activity involves the interaction of the sulfonamide moiety with the target macromolecules [84].

The structure of the sulfonamides has long been of interest due to their many uses and chemical properties. It is well known that sulfonamides are moderately acidic. An extensive tabulation of  $pK_a$  values for benzenesulfonamide derivatives,  $PhSO_2NH_2$ , has been made by Dauphin and Kergomard [85]. N-Aryl derivatives proved to be somewhat more acidic, for example,  $PhSO_2NHPh$  ( $pK_a = 9.65$ ) [86]. Later, Caine et al. found that a strongly correlated linear relationship exists between the S-N equilibrium bond lengths of the sulfonamide group and aqueous the  $pK_a$  values [87]. The  $pK_a$  values of some sulfonamide drugs are listed in Table 1.

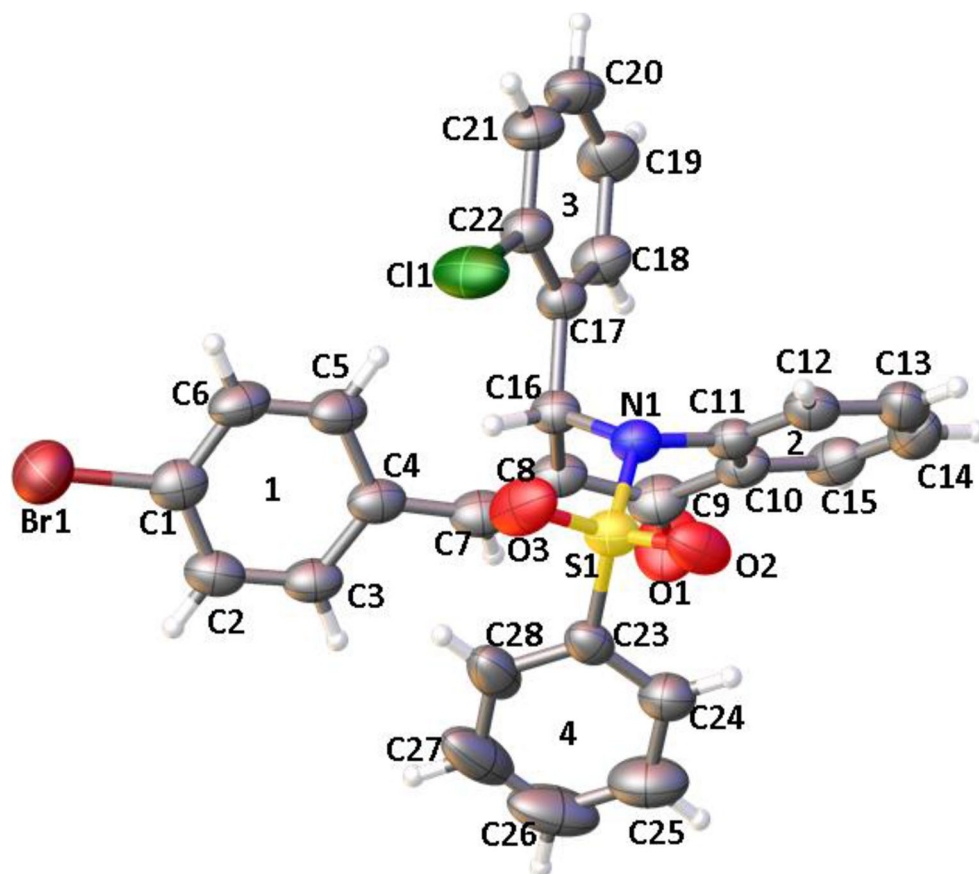
The other structurally (and pharmacologically) important feature of the sulfonamides is the structure and stereochemistry of the S-N bonds. The extent of p-contributions in the S-N bonds, for example, has gained particular attraction with a focus on both the nitrogen inversion and the rotational barriers about the S-N bond [88, 89]. Okbinoglu and Kennepohl used sulfur K-edge X-ray absorption spectroscopy (XAS) in conjunction DFT to explore the role of  $S_{3p}$  contributions to p-bonding in sulfonamides, sulfonamides, and sulfenamides. They found the presence of significant sulfur-carbon pSC contributions in the lowest-energy final states for phenyl substituted sulfenamide, sulfonamide, and sulfonamide [90].

In contrast to the classical central chirality, axial chirality stems from hindered rotation around a bond axis. Axial chirality is most commonly observed in properly substituted 1,1'-biaryls, wherein the rotation about the aryl-aryl bond is restricted. Although atropisomers have long been exemplified

**Fig. 5** Synthesis of 2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-ones (flavanones) (14) and 2-phenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones (aza-flavanones) (15)



**Fig. 6** Ortep representation for BBC (50% of probability). Hydrogen atoms are shown as spheres of arbitrary radii



in small molecule drugs, their impact has only been a focus in the last tens of years [91]. Due to their axial chirality, properly N-aryl-substituted tertiary sulfonamides can exist in two enantiomeric forms. Using commercially available chiral amine catalysts, Lu et al. [92] first synthesized chiral N-aryl sulfonamides (**13A** and **13B**) (Fig. 4) in excellent enantiopurity.

Quinolines are bicyclic six-membered nitrogen heterocycles that have attracted vast attention in pharmaceutical sciences, drug discovery, and development. The ring system is found as a building block in several natural (e.g., quinine) and synthetic (e.g., chloroquine, amodiaquine, mefloquine) anti-malarial drugs [93]. Apart from anti-malarial activities, quinoline derivatives are also known for their antimicrobial, analgesic, cardiovascular, anticancer, and anti-inflammatory activities [94, 95]. Cyclization of 2'-substituted hydroxy- and

aminochalcones (**1**) results in the formation of flavanones (2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-ones) (**14**) [96] and 2-phenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones (aza-flavanones) (**15**) [97], respectively (Fig. 5). Enzyme-catalyzed cyclization of 2'-hydroxychalcones results in the formation of the 2(S) enantiomers. The compounds, however, are configurationally unstable and can readily undergo acid- or base-promoted epimerization [98].

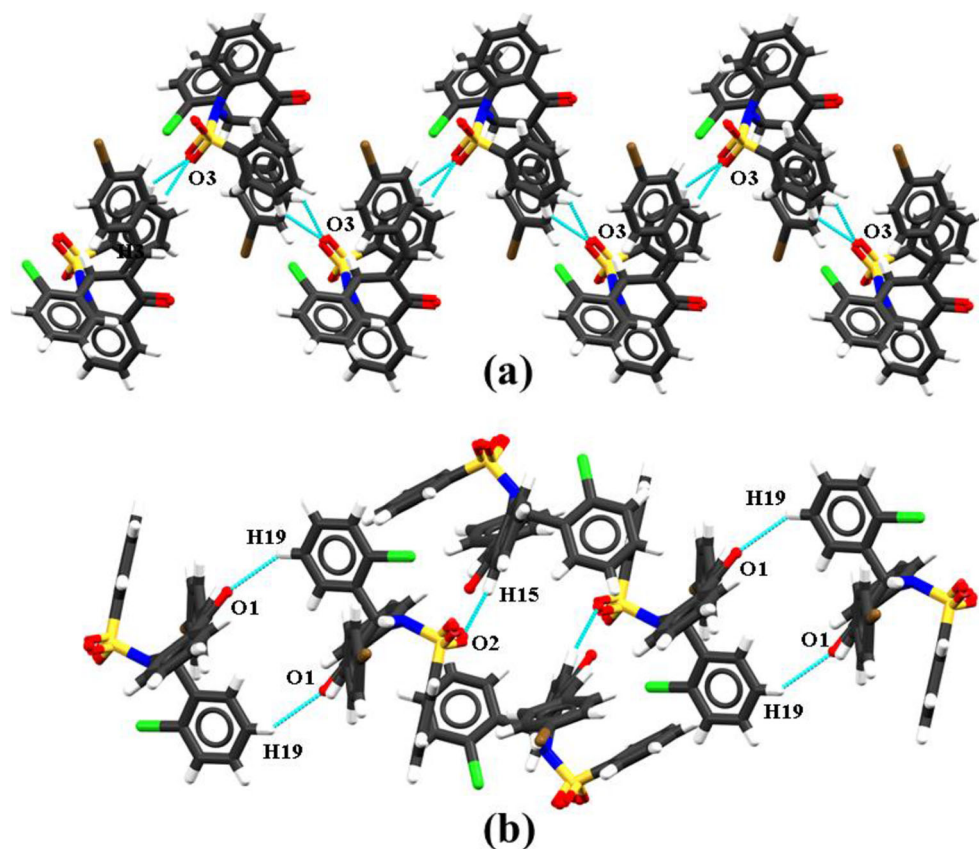
Although flavanones (**14**) are minor chemical constituents of plants, they have attracted a lot of attention from both chemical and biological points of view. Several derivatives have been reported to display cytotoxic, anti-malarial, antifungal, antimicrobial, and antibacterial effects [99]. Due to this wide range of promising activities, flavanones are considered "privileged structures" [97]. Several synthetic flavanones, as

**Table 2** Total interactions for BBC

| D-H...A       | d(D-H) Å | d(H...A) Å | d(D...A) Å | d(D-H...A)(°) | Symmetry code    |
|---------------|----------|------------|------------|---------------|------------------|
| C15-H15...O2  | 0.930    | 2.560      | 3.313      | 138.46        | -x,1/2+y,1/2-z   |
| C27-H27...O3  | 0.930    | 2.488      | 3.698      | 143.98        | 1-x,-1/2+y,1/2-z |
| C19-H19...O1  | 0.930    | 2.615      | 3.403      | 142.92        | -x,-y,-z         |
| C3-H3...O3    | 0.930    | 2.719      | 3.451      | 136.25        | 1-x,-1/2+y,1/2-z |
| C24-H24...Cg3 | 0.930    | 3.059      | 3.864      | 145.90        | x,1/2-y,-1/2+z   |
| C21-H21...Cg3 | 0.930    | 3.251      | 3.501      | 97.77         | -x,-y,1-z        |

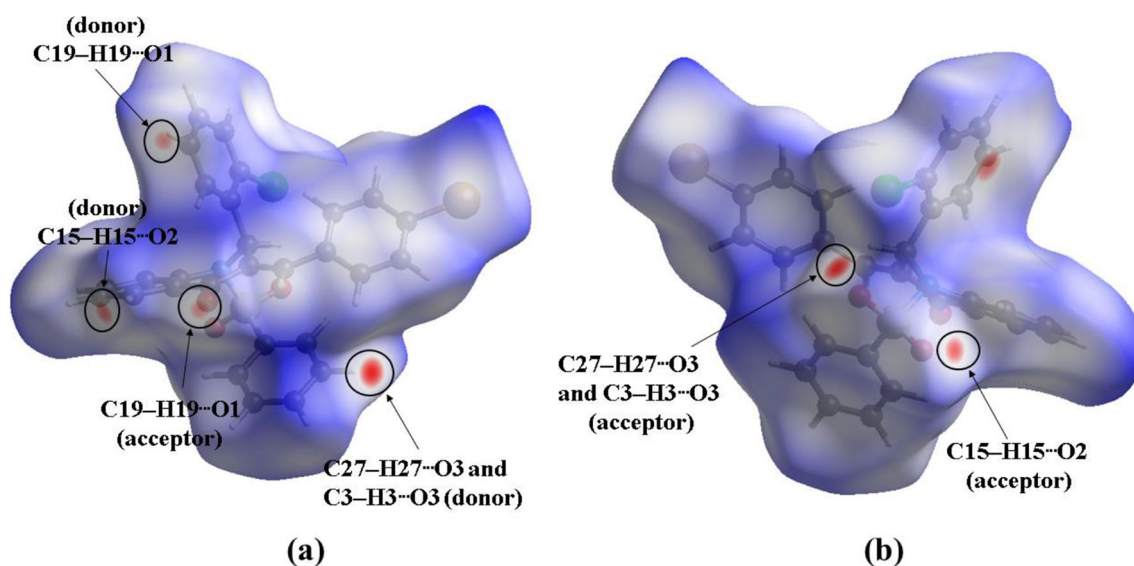


**Fig. 7** Representation of the interactions presents in BBC

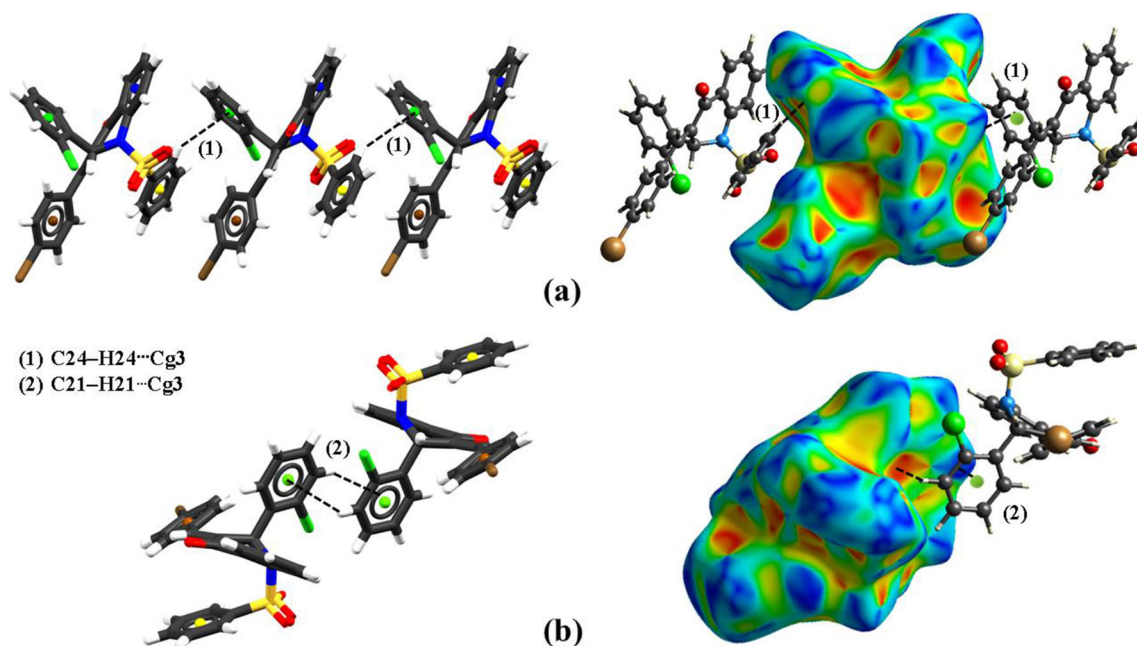


well as their analogous N- and S-heterocyclic derivatives, have been synthesized and tested for their biological activities. The 2-(X-phenyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones (**15**) and 1-aza analogs of flavanones have attracted considerable attention not only as antimetabolic anti-tumor agents [100, 101] but also as building blocks for synthesis of other active

compounds [102, 103]. Stereochemical studies of naringenin (4',5,7-trihydroxyflavanone) showed four different conformations that were characterized by the common equatorial position of the 2-(4'-hydroxyphenyl) substituent [104]. An X-ray study of 2-(4'-chlorophenyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one showed that the heterocyclic ring has a half-chair



**Fig. 8** HS *dnorm* evidencing the C-H...O interactions for BBC (a) and (b)



**Fig. 9** Representation of the C-H... $\pi$  interaction C24-H24...Cg3 (a) and C21-H21...Cg3 (b)

conformation. The dihedral angle between the terminal benzene rings is  $77.53^\circ$ , indicating a significant twist in the molecule [105].

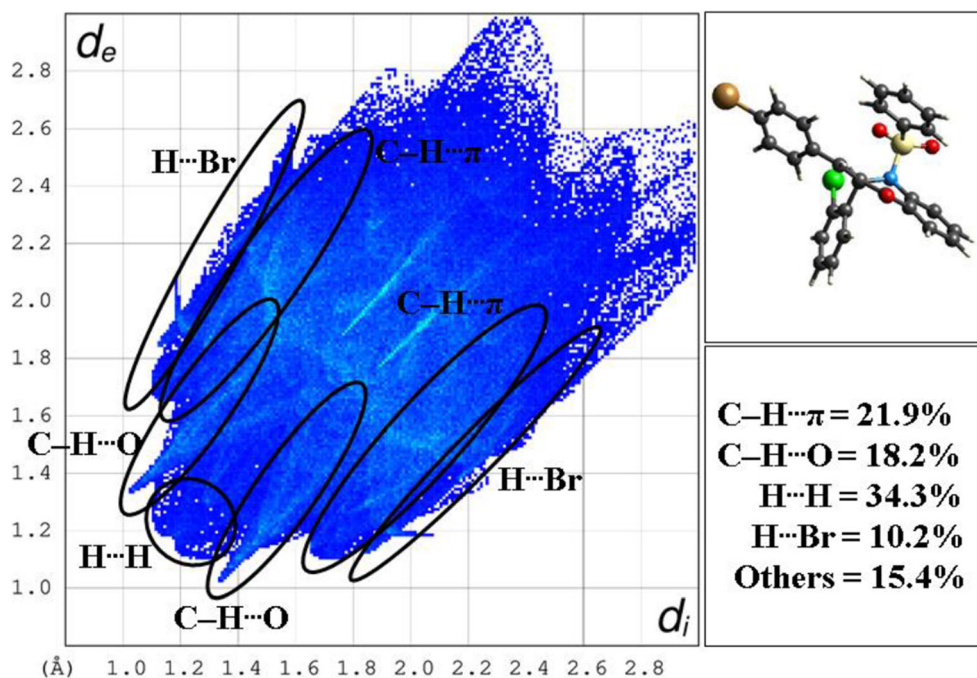
### Solid-state characterization

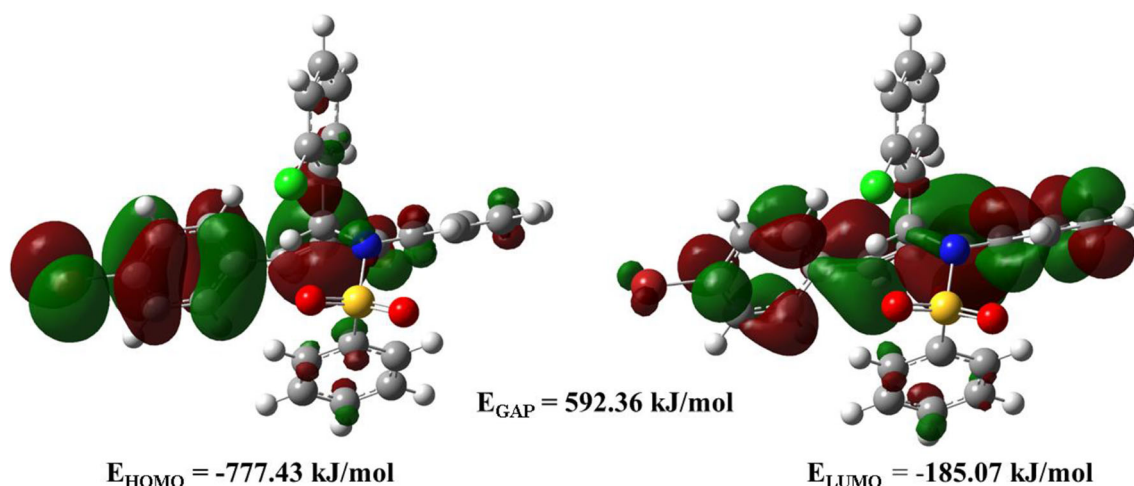
The BBC compound crystallized under the  $P2_1/c$  monoclinic group. All crystallographic data and structure refinement results are shown in Table S1. The BBC has a quinolinone-chalcone core linked to a sulfonamide group, 4 aromatic rings,

and 3 heavy atoms (bromine, chlorine, and sulfur), as shown in Fig. 6.

The supramolecular arrangement of BBC is stabilized by C-H...O and C-H... $\pi$  unconventional hydrogen interactions (Fig. 7). The growth of the BBC crystal has the interactions C15-H15...O2, C27-H27...O3 and C3-H3...O3 contributing for direction [98] while the C27-H27...O3 and C3-H3...O3 bifurcate interactions, contributing for direction [010] and direction [001] the C24-H24...Cg3 and C21-H21...Cg3 interactions. All these interactions (Table 2) were determined from

**Fig. 10** Fingerprints plots with quantitative of the contacts for BBC





**Fig. 11** Molecular Orbitals HOMO, LUMO distribution, and energy band-gaps for BBC

the geometric parameters (distances and angles) with X-ray data and confirmed from the electronic density by HS analysis.

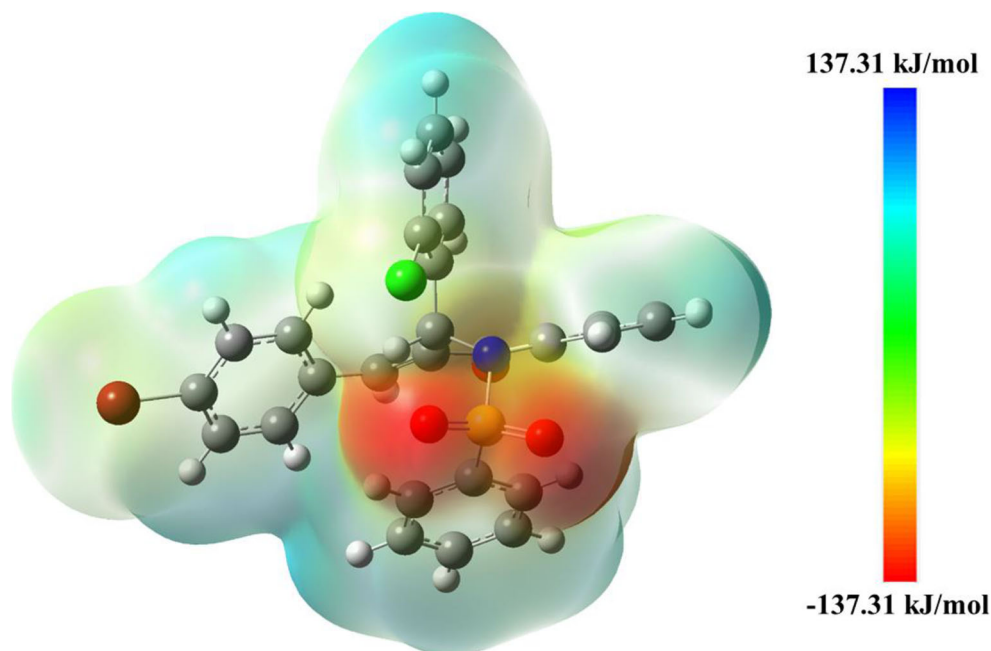
The interactions were confirmed by HS analysis. HS *dnorm* uses red spots to indicate where the intermolecular contacts are more intense and white and blue regions to indicate weak contacts or absence of said contacts. In Fig. 8, the red spots indicate interaction regions (acceptor sites and donor sites). According to the geometric parameters, the C27–H27 $\cdots$ O3 interaction presents the shorter distance [ $d(\text{H}\cdots\text{A}) = 2.488$ ] and the HS analysis the regions indicate stronger interaction.

The C–H $\cdots$  $\pi$  interactions are evidencing with the HS *shape index*, concave red regions over aromatic rings systems, and

convex blue regions over C–H atoms represent these interactions [106, 107]. The interactions C24–H24 $\cdots$ Cg3 [Fig. 9(a)] and C21–21 $\cdots$ Cg3 [Fig. 9(b)] are confirmed by convex and concave regions in the site of interaction.

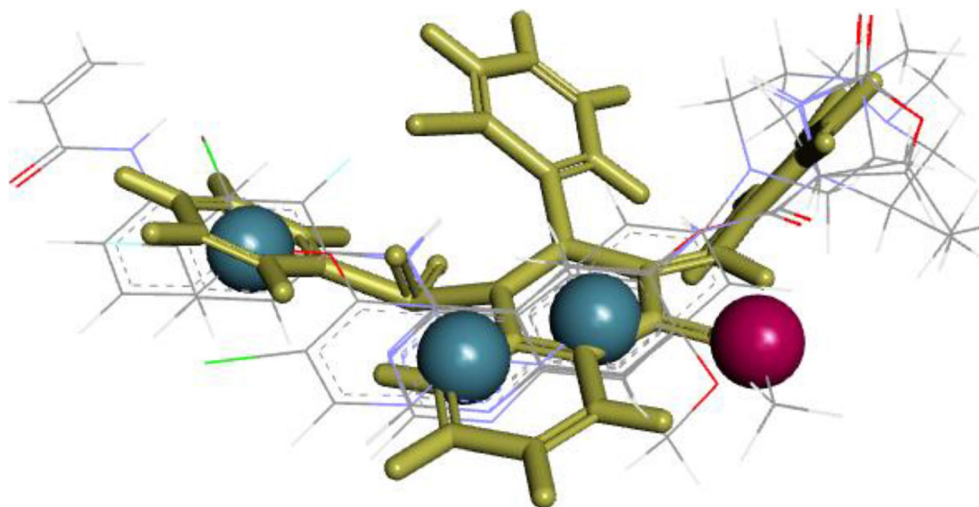
When analyzing the fingerprint plots for the BBC molecule (Fig. 10), it is possible to obtain the percentage of each type of interaction in stabilizing the crystal network. BBC is an organic molecule, so most of the interactions present in the molecule involve hydrogen atoms (H $\cdots$ H, 34.3%), while C–H $\cdots$ O interactions represented by H $\cdots$ O are 18.2% of the interactions and C–H $\cdots$  $\pi$  interactions (H $\cdots$ C) correspond to 21.9%, while contacts involving Br atom represent 10.2% these contacts. These interactions represented 84.6% of the total for structural stability, and other interactions represent 15.4% of the total.

**Fig. 12** MEP map for BBC. Surface calculated at M062-X/6-311++G(d, p). Density range ( $-137.31$  to  $137.31 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )





**Fig. 13** Spatial fitting of BBC compound to the epidermal growth factor (EGFR) antagonist pharmacophore. Hydrogen-bond acceptor and aromatic rings are represented in red and blue, respectively

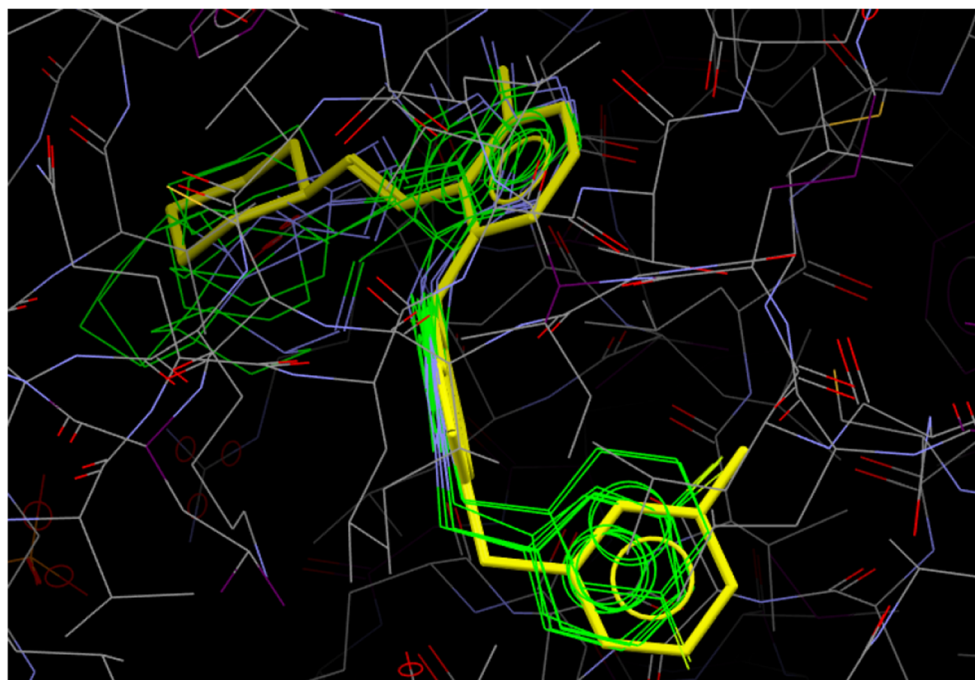


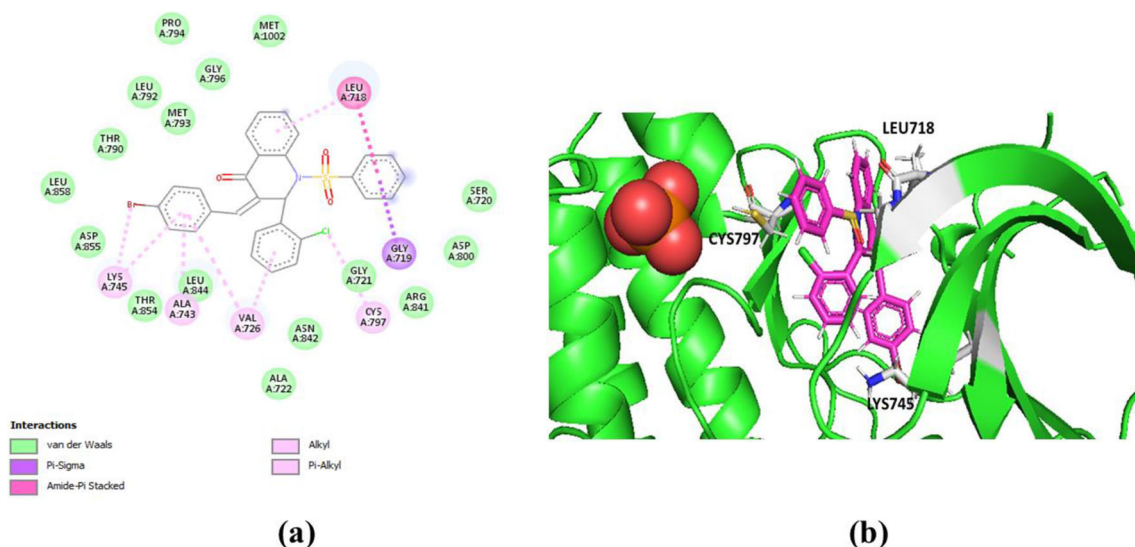
### Theoretical analysis

The LUMO and HOMO orbitals for BBC are similar (Fig. 11) and spread over all molecules except for aromatic rings 3 and 4; these orbitals characterize  $\pi$  antibonding and  $\pi$  bonding, respectively [62, 63]. The energy difference between these orbitals, called energy GAP ( $E_{GAP}$ ), is also an important indicator of the chemical stability and chemical reactivity of the molecule. High GAP values suggest high kinetic stability and low chemical reactivity [62, 108]. The LUMO energy calculated is about  $-185.07 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , HOMO is  $-777.43 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , and  $E_{GAP}$  is  $592.36 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Kavitha et al. [109] assessed fourteen sulfonamide derivatives as antimicrobial, anti-

inflammatory, and antidiabetic activities, and the GAP values found are in range of  $-63.19$  to  $-442.68 \text{ kJ/mol}$ . Meena et al. [110] evaluated thirteen sulfonamide chalcones as potential: antimicrobial, antifungal, and antimalarial agents, and the GAP values are in range of  $305.08$ – $383.24 \text{ kJ/mol}$ —with the exception of one molecule with  $768.89 \text{ kJ/mol}$ . Ozbek et al. [111] carried out a study on antibacterial activity of six sulfonamide derivatives, and the GAP values are in range of  $3.88$ – $356.23 \text{ kJ/mol}$ . In addition, several other works analyzing activities of sulfonamide chalcones with antitumor and antiproliferative activities ( $E_{GAP} = 459.49 \text{ kJ/mol}$ ) [112], tumor cell toxicity ( $E_{GAP} = 356.03$  and  $383.05 \text{ kJ/mol}$ ) [113], and anticancer activities ( $E_{GAP} = 571.19 \text{ kJ/mol}$ ) [10]. These

**Fig. 14** Redocking in an epidermal growth factor receptor (EGFR) structure solved in complex with dual inhibitor - 4-Amino-6-aryl-amino-pyrimidine-5-carbaldehyde hydrazones (PDB ID: 2RGP; RMSD values of the 7 poses were less than 2Å)





**Fig. 15** 2D (a) and 3D (b) representation of interactions of the chalcone with the epidermal growth factor receptor binding site (conformation 1)

results suggest that the BBC has greater kinetic stability than those molecules. The compilation of these values found in the literature is shown in Table S2.

The calculation of MEP indicates regions of the molecule susceptible to nucleophilic or electrophilic reaction. Positive values, represented by blue colors, indicate a low electron density, whereas negative values (red colors) indicate a high electron density [64, 114, 115]. In the MEP map (Fig. 12), electrophilic sites are located over oxygen atoms in the sulfonamide group, while nucleophilic sites are concentrated over hydrogen atoms. According to this interpretation, the oxygen sites of BBC susceptible to nucleophilic attack correspond to C15–H15 $\cdots$ O2, C27–H27 $\cdots$ O3 and C3–H3 $\cdots$ O3 interactions.

### *In silico* bioactivity screening

From the screening analyses, the BBC presented a potential interaction with the EGFR from the SwissTargetPrediction results. Thus, this target was selected to further investigations related to the possible interaction of the BBC with the binding site of EGFR. Regarding the pharmacokinetic properties, the BBC was classified as a non-druglike compound according to the Lipinski's rule of five. This result does not affect the potential of BBC to be a future active compound candidate because the drug-like molecules present convenient features mainly by oral administration [116]. Although the BBC compound is poorly absorbed by oral administration, this chalcone showed the potential to interact with EGFR and other routes of administration. Different ways of administration could be considered, like parenteral administration. Besides, the BBC compound's predicted toxicity was low, classified in class 3, with a high value of LD<sub>50</sub> [68].

### Molecular modeling analysis

From the pharmacophoric analysis for the EGFR, it is suggested that the BBC (Fig. 13) has the spatial characteristics necessary for the potential activity (one hydrogen bond acceptor and three aromatic groups) as the antagonist. The EGFR gene is widely regulated by oncogene, active tyrosine kinases (TK), a transmembrane glycoprotein of the members of the ErbB family of tyrosine kinase receptors [117]. This protein consists of a C-terminal intracellular region and a N-terminal extracellular active site [118].

The EGFR is a widely studied target related to a range of human tumor types, especially tumors with poor prognosis (e.g., breast, lung, ovarian, prostate, and squamous carcinoma of head and neck) [119]. This result suggests that the BBC has a suitable alignment with the five most potent antagonists of the EGFR, rising perspectives for further *in vitro* and *in vivo* experiments to investigate this potential activity.

Molecular docking was successfully validated for the co-crystallized ligand with epidermal growth factor receptor with redocking. The model used in redocking was also employed for chalcone docking in the EGFR. Seven RMSD values were less than 2Å (Fig. 14). After biological and pharmacokinetic predictions, the  $\alpha$ -chalcone was submitted to molecular docking and pharmacophore modeling approaches. *In silico* experiments suggest that the BBC compound fits well in the ligand-binding site of EGFR, illustrating that this compound could be considered a candidate for future *in vitro* and *in vivo* assays (Fig. 15(a)). Seven  $\mu$ -alkyl bonds appear to contribute binding energy to chalcone's interaction with the ligand-binding site (Fig. 15). Residues LYS745, ALA743, CYS797, LEU718, and VAL726 appear to contribute to orienting the ligand within the binding site due to alkyl and  $\pi$ -alkyl interactions. Besides,  $\pi$ - $\sigma$  bonds and amide  $\pi$  stacked

seem to play an essential role in stabilizing the proposed pose of the ligand in the binding site. The best-ranked configuration we found is displayed in Fig. 15.

## Conclusions

Sulfonamide chalcones are a class of molecules with a promising future on biological activity studies. The crystalline state of BBC is stabilized by weak C–H ... O and C–H ...  $\pi$  interactions, which were confirmed by the HS and theoretical calculations. *In silico* experiments indicate the potential antineoplastic application of BBC compound. Seven  $\mu$ -alkyl bonds appear to contribute binding energy in the BBC interaction with the ligand-binding site of EGFR. In addition, BBC has a suitable alignment with five most potent antagonists of the EGFR and the  $\pi$ - $\sigma$  bonds and amide  $\pi$  stacked seems to play an essential role in stabilizing the ligand in the binding site, as observed on MEP map. DFT analysis also suggested that BBC has kinetic stability and the oxygen sites susceptible to nucleophilic attacks.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04818-w>.

**Acknowledgments** This research was developed with the support of the Brazilian agencies Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). The authors thank the High Performance Computing Center of the Universidade Estadual de Goiás (UEG).

**Authors' contributions** *Introduction:* P.R.S. Wenceslau, R.L.G. Paula, V.S. Duarte, G.D.C. D'Oliveira, L.M.M. Guimarães, C.N. Pérez, L.L. Borges, J.L.R. Martins, J.O. Fajemiroye, C.H.J. Franco, P.Perjesi and H.B. Napolitano;

*Crystallographic analysis:* P.R.S. Wenceslau, R.L.G. Paula, V.S. Duarte, D'Oliveira, C.N. Pérez and H.B. Napolitano;

*Theoretical Analysis:* V.S. Duarte, C.N. Pérez, and H.B. Napolitano;

*In silico bioactivity screening:* L.L. Borges, J.L.R. Martins, J.O. Fajemiroye, C.H.J. Franco, P.Perjesi and H.B. Napolitano;

*Pharmacophore analysis:* C.N. Pérez, L.L. Borges, J.L.R. Martins, J.O. Fajemiroye, C.H.J. Franco and P.Perjesi;

*Molecular docking:* P.R.S. Wenceslau, R.L.G. Paula, V.S. Duarte, G.D.C. D'Oliveira, L.M.M. Guimarães, C.N. Pérez, L.L. Borges, J.L.R. Martins, J.O. Fajemiroye, C.H.J. Franco, P.Perjesi and H.B. Napolitano.

*Results and discussion:* P.R.S. Wenceslau, R.L.G. Paula, V.S. Duarte, G.D.C. D'Oliveira, L.M.M. Guimarães, C.N. Pérez, L.L. Borges, J.L.R. Martins, J.O. Fajemiroye, C.H.J. Franco, P.Perjesi and H.B. Napolitano.

*Conclusions:* P.R.S. Wenceslau, R.L.G. Paula, V.S. Duarte, G.D.C. D'Oliveira, L.M.M. Guimarães, C.N. Pérez, L.L. Borges, J.L.R. Martins, J.O. Fajemiroye, C.H.J. Franco, P.Perjesi and H.B. Napolitano.

**Funding** CNPq, CAPES, and FAPEG.

**Data availability** CCDC code 2070179, available at Cambridge Crystallography Data Center.

**Code availability** N/A

## Declarations

**Conflict of interest** No

## References

- Silva WA, Andrade CKZ, Napolitano HB et al (2013) Biological and structure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi. *J Braz Chem Soc* 24:133–144. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532013000100018>
- Valverde C, Osório FAP, Fonseca TL, Baseia B (2018) DFT study of third-order nonlinear susceptibility of a chalcone crystal. *Chem Phys Lett*. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.06.001>
- Doan TN, Tran DT (2011) Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of a novel series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and allylic Chalcones. *Pharmacol Pharm* 02:282–288. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.24036>
- Gupta D, Jain DK (2015) Chalcone derivatives as potential antifungal agents: Synthesis, and antifungal activity. *J Adv Pharm Technol Res Publ by Wolters Kluwer-Medknow J Adv Pharm Technol Res*. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.161507>
- Vásquez-Martínez YA, Osorio ME, San Martín DA et al (2019) Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activities of polyoxygenated chalcones. *J Braz Chem Soc* 30:286–304. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180177>
- Mathew B, Adeniyi AA, Joy M et al (2017) Anti-oxidant behavior of functionalized chalcone-a combined quantum chemical and crystallographic structural investigation. *J Mol Struct* 1146:301–308. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.100>
- Xu M, Wu P, Shen F et al (2019) Chalcone derivatives and their antibacterial activities: current development. *Bioorg Chem* 91:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103133>
- ElSohly HN, Joshi AS, Nimrod AC et al (2001) Antifungal Chalcones from *Maclura tinctoria*. *Planta Med* 67:87–89. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10621>
- Kim TH, Seo WD, Ryu HW et al (2010) Anti-tumor effects by a synthetic chalcone compound is mediated by c-Myc-mediated reactive oxygen species production. *Chem Biol Interact* 188:111–118. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.016>
- Custodio JMF, Michelini LJ, de Castro MRC et al (2018) Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone. *New J Chem* 42:3426–3434
- Abonia R, Insuasty D, Castillo J et al (2012) Synthesis of novel quinoline-2-one based chalcones of potential anti-tumor activity. *Eur J Med Chem* 57:29–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.039>
- Mahapatra DK a, Bharti SK u, Asati V (2015) Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *Eur J Med Chem* 98:69–114
- D'oliveira GDC, Moura AF, De Moraes MO et al (2018) Synthesis, Characterization and Evaluation of in vitro Antitumor Activities of Novel Chalcone-Quinolinone Hybrid Compounds. *Artic J Braz Chem Soc* 29. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180108>
- Solomon VR, Lee H (2012) Anti-breast cancer activity of heteroaryl chalcone derivatives. *Biomed Pharmacother* 66:213–220. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.11.013>
- 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>



16. Hirai S, Kim YI, Goto T et al (2007) Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Life Sci* 81:1272–1279. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.09.001>
17. Syahri J, Yuanita E, Nurohmah BA et al (2017) Chalcone analogue as potent anti-malarial compounds against plasmodium falciparum: synthesis, biological evaluation, and docking simulation study. *Asian Pac J Trop Biomed* 7:675–679. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.07.004>
18. Domínguez JN, León C, Rodrigues J et al (2005) Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Farm* 60:307–311. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.01.005>
19. Iman M, Davood A, Banarouei N (2014) QSAR study of chalcone derivatives as anti-Leishmania agents. *Turk J Chem* 38:716–724. <https://doi.org/10.3906/kim-1307-33>
20. Coskun D, Erkisa M, Ulukaya E et al (2017) Novel 1-(7-ethoxy-1-benzofuran-2-yl) substituted chalcone derivatives: synthesis, characterization and anticancer activity. *Eur J Med Chem* 136:212–222. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.017>
21. Liu Y, Zhang X, Kelsang N et al (2018) Structurally diverse cytotoxic dimeric Chalcones from *Oxytropis chiliophylla*. *J Nat Prod* 81:307–315
22. De Castro MRC, Aragão ÂQ, Da Silva CC et al (2016) Conformational variability in sulfonamide chalcone hybrids: Crystal structure and cytotoxicity. *J Braz Chem Soc* 27:884–898. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150341>
23. Go M, Wu X, Liu X (2005) Chalcones: an update on cytotoxic and Chemoprotective properties. *Curr Med Chem* 12:483–499. <https://doi.org/10.2174/0929867053363153>
24. Sharma V, Chaudhary A, Arora S et al (2013)  $\beta$ -Ionone derived chalcones as potent antiproliferative agents. *Eur J Med Chem* 69:310–315. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.017>
25. Lima RS, Perez CN, Silva CC et al (2016) Structure and cytotoxic activity of terpenoid-like chalcones. *Arab J Chem*. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.02.013>
26. Roussaki M, Hall B, Lima SC et al (2013) Synthesis and anti-parasitic activity of a novel quinolinone–chalcone series. *Bioorg Med Chem Lett* 23:6436–6441. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.047>
27. Wei H, Zhang X, Wu G et al (2013) Chalcone derivatives from the fern *Cyclosorus parasiticus* and their anti-proliferative activity. *Food Chem Toxicol* 60:147–152. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.045>
28. Bukhari SNA, Franzblau SG, Jasamai IJM (2013) Current prospects of synthetic curcumin analogs and Chalcone derivatives against mycobacterium tuberculosis. *Med Chem (Los Angeles)* 9:897–903
29. Wan Z, Hu D, Li P et al (2015) Synthesis, antiviral bioactivity of novel 4-Thioquinazoline derivatives containing Chalcone moiety: 11861–11874. <https://doi.org/10.3390/molecules200711861>
30. Zhuang C, Zhang W, Sheng C et al (2017) Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chem Rev* 117:7762–7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>
31. Rocha S, Ribeiro D, Fernandes E, Freitas M (2020) A systematic review on anti-diabetic properties of Chalcones. *Curr Med Chem* 27:2257–2321
32. Chiu TL, So SS (2004) Development of neural network QSPR models for Hansch substituent constants. 2. Applications in QSAR studies of HIV-1 reverse transcriptase and Dihydrofolate reductase inhibitors. *J Chem Inf Comput Sci* 44:154–160. <https://doi.org/10.1021/ci030294i>
33. Sampitak P, Mujumdar P, Taylor P et al (2015) Panel docking of small-molecule libraries — prospects to improve efficiency of lead compound discovery. *Biotechnol Adv* 33:941–947. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.05.006>
34. Méndez-lucio O, Naveja JJ, Vite-caritino H et al (2016) Review. One drug for multiple targets: a computational perspective. *J Mex Chem Soc* 60(3):168–181
35. Makhoba XH, Viegas Jr. C, Mosa RA et al (2020) Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. *Drug Des Devel Ther* 14:3235–3249. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S257494>
36. Botânica S, Webster SRD, Gomes AS, et al (2016) Iheringia initial growth of sesame, *Sesamum indicum* L., and brachiaria. <https://doi.org/10.21826/2446-8231201873106>
37. Zhou B (2015) Diverse molecular targets for Chalcones with varied bioactivities. *Med Chem (Los Angeles)*. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000291>
38. Sangpheak K, Tabtimmait L, Seetaha S et al (2019) Biological evaluation and molecular dynamics simulation of Chalcone derivatives as epidermal growth factor-tyrosine kinase inhibitors. *Molecules* 24:1092. <https://doi.org/10.3390/molecules24061092>
39. Scozzafava A, Owa T, Mastrolorenzo A, Supuran CT (2003) Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr Med Chem* 10:925–953
40. Gulçin İ, Taslimi P (2018) Sulfonamide inhibitors: a patent review 2013–present. *Expert Opin Ther Pat* 28:541–549. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1487400>
41. Haile PA, Casillas LN, Bury MJ et al (2020) Correction to identification of Quinoline-based RIP2 kinase inhibitors with an improved therapeutic index to the hERG Ion Channel. *ACS Med Chem Lett* 11:1353
42. Aly R, Serya R, El-Motwally A et al (2016) Quinoline-based small molecules as effective protein kinases inhibitors (review). *J Am Sci* 12. <https://doi.org/10.7537/marsjas12051602>
43. Li K, Li Y, Zhou D et al (2016) Synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives as potential anti-prostate cancer agents and Pim-1 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 24:1889–1897. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.03.016>
44. Rozmer Z, Perjési P (2016) Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochem Rev* 15:87–120
45. d'Oliveira G, Moura A, de Moraes M et al (2018) Synthesis, characterization and evaluation of in vitro antitumor activities of novel chalcone-quinolinone hybrid compounds. *J Braz Chem Soc*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180108>
46. Sheldrick GM (1990) SHELXS: program for the solution of crystal structures. University of Göttingen, Germany
47. Sheldrick GM (2015) Crystal structure refinement with SHELXL 71:3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
48. Farrugia LJ (1999) WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *J Appl Crystallogr* 32:837–838. <https://doi.org/10.1107/S0021889899006020>
49. Dolomanov OV, Bourhis LJ, Gildea RJ et al (2009) OLEX2: a complete structure solution, refinement and general all round good thing Olex2. *J Appl Crystallogr*. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
50. Wolff SK, Grimwood DJ, McKinnon JJ et al (2012) Crystal-Explorer17. University of Western Australia, Perth
51. Macrae CF, Bruno IJ, Chisholm JA et al (2008) Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J Appl Crystallogr* 41:466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>
52. Groom CR, Bruno IJ, Lightfoot MP, Ward SC (2016) The Cambridge structural database. *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater*. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>
53. McKinnon JJ, Spackman MA, Mitchell AS (2004) Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallogr Sect B Struct Sci* 60:627–668. <https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>

54. Spackman MA, McKinnon JJ (2002) Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* 4:378–392. <https://doi.org/10.1039/B203191B>
55. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB et al (2009) Gaussian 09, revision a.02. Gaussian Inc, Wallingford CT
56. Zhao Y, Truhlar DG (2008) The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theor Chem Accounts* 120: 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
57. Krishnan R, Binkley JS, Seeger R, Pople JA (1980) Self-consistent molecular orbital methods XX. A basis set for correlated wave functions. *J Chem Phys* 72:650–654. <https://doi.org/10.1063/1.438955>
58. McLean AD, Chandler GS (1980) Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. *J Chem Phys* 72:5639–5648. <https://doi.org/10.1063/1.438980>
59. Wiberg KB, Box PO, Haven N (2004) Basis set effects on calculated geometries: 6–311++ G \*\* vs . aug-cc-pVDZ. <https://doi.org/10.1002/jcc.20058>
60. Sousa SF, Fernandes PA, Ramos MJ (2007) General performance of density Functionals. <https://doi.org/10.1021/jp0734474>
61. Hohenstein EG, Chill ST, Sherill CD (2008) Assessment of the performance of the M05#2X and M06#2X exchange correlation functionals for noncovalent interactions in biomolecules. *J Chem Theory Comput* 4:1996–2000. <https://doi.org/10.1021/ct800308k>
62. Pereira DH, La Porta FA, Santiago RT et al (2016) New perspectives on the role of frontier molecular orbitals in the study of chemical reactivity: a review. *Rev Virtual Química* 8:425–453. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160032>
63. Grant GH, Richards WG (1996) *Computational chemistry*. University Press, Oxford
64. Sjöberg P, Politzer P (1990) Use of the electrostatic potential at the molecular surface:3959–3961. <https://doi.org/10.1021/j100373a017>
65. Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M et al (2014) SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Res* 42:W32–W38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
66. Gfeller D, Michielin O, Zoete V (2013) Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics* 29:3073–3079. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
67. Daina A, Michielin O, Zoete V (2017) SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7:42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
68. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R (2018) ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res* 46:W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
69. Banerjee P, Dehnbostel FO, Preissner R (2018) Prediction Is a Balancing Act: Importance of Sampling Methods to Balance Sensitivity and Specificity of Predictive Models Based on Imbalanced Chemical Data Sets. *Front Chem*:6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00362>
70. Drwal MN, Banerjee P, Dunkel M et al (2014) ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Res* 42:W53–W58. <https://doi.org/10.1093/nar/gku401>
71. Schneidman-Duhovny D, Dror O, Inbar Y et al (2008) Deterministic pharmacophore detection via multiple flexible alignment of drug-like molecules. *J Comput Biol* 15:737–754. <https://doi.org/10.1002/cmb.2007.0130>
72. Schneidman-Duhovny D, Dror O, Inbar Y et al (2008) PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. *Nucleic Acids Res* 36:W223–W228. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn187>
73. Jones G, Willett P, Glen RC et al (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking 1 | Edited by F. E. Cohen. *J Mol Biol* 267:727–748. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
74. KIUCHI F, CHEN X, TSUDA Y (1990) Z-E isomerization of .BETA.-methoxychalcones: Preferred existence of E-isomers in naturally occurring .BETA.-methoxychalcones. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 38:1862–1871. <https://doi.org/10.1248/cpb.38.1862>
75. Shin DM, Song DM, Jung KH, Moon JH (2001) Photochemical transformation of chalcone derivatives. *J Photosci* 8:9–12
76. Perjési P (2015) (E)-2-Benzylidenebenzocyclohexanones: part XIII—(E)/(Z)-isomerization of some cyclic chalcone analogues. Effect of ring size on lipophilicity of geometric isomers. *Monatshefte für Chemie - Chem Mon* 146:1275–1281. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1463-2>
77. Baas P, Cerfontain H (1977) Conformational study on some  $\beta$ -phenyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. *Tetrahedron* 33:1509–1511. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(77\)88013-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(77)88013-7)
78. Lawrence NJ, Patterson RP, Ooi L-L et al (2006) Effects of  $\alpha$ -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. *Bioorg Med Chem Lett* 16:5844–5848. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.08.065>
79. Kozurkova M, Tomeckova V (2020) *Interaction of chalcone derivatives with important biomacromolecules*. Nova Science, New York
80. Rucker H, Al-Rifai N, Rasclé A et al (2015) Enhancing the anti-inflammatory activity of chalcones by tuning the Michael acceptor site. *Org Biomol Chem* 13:3040–3047. <https://doi.org/10.1039/C4OB02301C>
81. Perjési P, Linnanto J, Kolehmainen E et al (2005) E-2-Benzylidenebenzocycloalkanes. IV. Studies on transmission of substituent effects on <sup>13</sup>C NMR chemical shifts of E-2-(X-benzylidene)-1-tetralones, and -benzosuberones. Comparison with the <sup>13</sup>C NMR data of chalcones and E-2-(X-benzylidene)-1-indanones. *J Mol Struct* 740:81–89. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.10.013>
82. Zhao C, Rakesh KP, Ravidar L et al (2019) Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (S)-containing motifs for drug discovery: a critical review. *Eur J Med Chem* 162:679–734. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.017>
83. Fernández-Villa A, Rojo (2019) Folic acid antagonists: antimicrobial and immunomodulating mechanisms and applications. *Int J Mol Sci* 20:4996. <https://doi.org/10.3390/ijms20204996>
84. D’Ambrosio K, Masereel B, Thiry A et al (2008) Carbonic anhydrase inhibitors: binding of Indanesulfonamides to the human isoform II. *ChemMedChem* 3:473–477. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700274>
85. Dauphin G, Kergomard A (1961) The acid dissociation of some sulfonamides. *Bull Soc Chim Fr* 3:486–492
86. Cotton FA, Stokely PF (1970) Structural basis for the acidity of sulfonamides. Crystal structures of dibenzenesulfonamide and its sodium salt. *J Am Chem Soc* 92:294–302. <https://doi.org/10.1021/ja00705a012>
87. Caine BA, Bronzato M, Popelier PLA (2019) Experiment stands corrected: accurate prediction of the aqueous p K a values of sulfonamide drugs using equilibrium bond lengths. *Chem Sci* 10:6368–6381. <https://doi.org/10.1039/C9SC01818B>
88. Speckamp WN, Pandit UK, Korver PK, van der Haak PJ, Huisman HO (1966) Dihydroquinolones-V: hindered inversion in dihydroquinolones and related systems. *Tetrahedron* 22: 2413–2427
89. Morton R, F Jr BJ (1971) The effect of polar substituents on the barrier to rotation about the Sulfenyl sulfur-nitrogen bond in N-alkyl-N- arenesulfonyl-arenesulfenamides. *J Am Chem Soc* 93: 2692–2699



90. Okbinoglu T, Kennepohl PT (2020) The nature of S-N bonding in sulfonamides and related compounds: insights into  $\pi$ -bonding contributions from sulfur K-edge XAS. ChemRxiv Prepr. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.13204985.v1>
91. LaPlante SR, Fader LD, Fandrick KR et al (2011) Assessing Atropisomer axial chirality in drug discovery and development. *J Med Chem* 54:7005–7022. <https://doi.org/10.1021/jm200584g>
92. Lu S, Ng SVH, Lovato K et al (2019) Practical access to axially chiral sulfonamides and biaryl amino phenols via organocatalytic atroposelective N-alkylation. *Nat Commun* 10:3061. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10940-4>
93. Beteck RM, Smit FJ, Haynes RK, N'Da DD (2014) Recent progress in the development of anti-malarial quinolones. *Malar J* 13: 339. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-339>
94. Hussaini SMA (2016) Therapeutic significance of quinolines: a patent review (2013–2015). *Expert Opin Ther Pat* 26:1201–1221. <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1216545>
95. Mukherjee S, Pal M (2013) Medicinal chemistry of Quinolines as emerging anti-inflammatory agents: an overview. *Curr Med Chem* 20:4386–4410. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990170>
96. Marais JPJ, Deavours B, Dixon RA, Ferreira D (2006) The stereochemistry of flavonoids, 1st edn. Springer, New York, pp 1–46
97. Rocha DHA, Vaz PAAM, Pinto DCGA, Silva AMS (2019) Synthesis Chalcones and their isomerization into flavanones and Azaflavanones. *Methods Protocol* 2:70. <https://doi.org/10.3390/mps2030070>
98. Nibbs AE, Scheidt KA (2012) Asymmetric methods for the synthesis of flavanones, Chromanones, and Azaflavanones. *Eur J Org Chem* 2012:449–462. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101228>
99. Brahmachari G (2008) Naturally occurring flavanones: an overview. *Nat Prod Commun* 3:1934578X0800300. <https://doi.org/10.1177/1934578X0800300820>
100. Zhang S-X, Feng J, Kuo S-C et al (2000) Antitumor agents. 199.  $\dagger$  three-dimensional quantitative structure–activity relationship study of the colchicine binding site ligands using comparative molecular field analysis. *J Med Chem* 43:167–176. <https://doi.org/10.1021/jm990333a>
101. Xia Y, Yang Z-Y, Xia P et al (1998) Antitumor agents. 181.  $\dagger$  synthesis and biological evaluation of 6,7,2',3',4'-Substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-phenyl-4-quinolones as a new class of antimitotic antitumor agents. *J Med Chem* 41:1155–1162. <https://doi.org/10.1021/jm9707479>
102. Jiang C, Yang L, Wu W-T et al (2011) De novo design, synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydroquinolin-4-ones and 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones as potent kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. *Bioorg Med Chem* 19:5612–5627. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.029>
103. Mphahlele MJ, Oyeyiola FA (2011) Suzuki–Miyaura cross-coupling of 2-aryl-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ones and subsequent dehydrogenation and oxidative aromatization of the resulting 2,6,8-triaryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ones. *Tetrahedron* 67:6819–6825. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.085>
104. Abbate S, Burgi LF, Castiglioni E et al (2009) Assessment of configurational and conformational properties of naringenin by vibrational circular dichroism. *Chirality* 21:436–441. <https://doi.org/10.1002/chir.20616>
105. Chelghoum M, Bouraiou A, Bouacida S et al (2014) 2-(4-Chlorophenyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* 70:o202–o203. <https://doi.org/10.1107/S1600536814001548>
106. Spackman MA, Jayatilaka D (2009) Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* 11:19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>
107. McKinnon JJ, Jayatilaka D, Spackman MA (2007) Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem Commun* 3814. <https://doi.org/10.1039/B704980C>
108. Zhang G, Musgrave CB (2007) Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. <https://doi.org/10.1021/jp061633o>
109. Kavitha S, Nasarullah Z, Kannan K (2019) Synthesis and biological evaluation of sulfonamide-based 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bull Chem Soc Ethiop* 33:307. <https://doi.org/10.4314/bcse.v33i2.11>
110. Meena LR, Sharma VS, Swarnkar P (2020) Synthesis, biological investigations, QSAR and DFT analysis of sulfonamide chalcones as potential: antimicrobial, antifungal and antimalarial agents. *World Sci News* 147:179–196
111. Özbek N, Özdemir ÜÖ, Altun AF, Şahin E (2019) Sulfonamide-derived hydrazone compounds and their Pd (II) complexes: synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure determination, in vitro antibacterial activity and computational studies. *J Mol Struct* 1196:707–719. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.016>
112. Fahim AM, Shalaby MA (2019) Synthesis, biological evaluation, molecular docking and DFT calculations of novel benzenesulfonamide derivatives. *J Mol Struct* 1176:408–421. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.08.087>
113. d'Oliveira GDC, Custodio JMF, Moura AF et al (2019) Different reactivity to glutathione but similar tumor cell toxicity of chalcones and their quinolinone analogues. *Med Chem Res* 28: 1448–1460. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02384-8>
114. Politzer P, Laurence PR, Jayasuriya K (1985) Molecular electrostatic potentials: an effective tool for the elucidation of biochemical phenomena. *Environ Health Perspect* 61:191–202. <https://doi.org/10.1289/ehp.8561191>
115. Murray JS, Politzer P (2011) The electrostatic potential: an overview. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 1:153–163. <https://doi.org/10.1002/wcms.19>
116. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings IPII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *advanced drug delivery reviews* 23 (1997). *Adv Drug Deliv Rev* 46:3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
117. Singh P, Anand A, Kumar V (2014) Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. *Eur J Med Chem* 85:758–777. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>
118. Yoshida T, Zhang G, Haura EB (2010) Targeting epidermal growth factor receptor : central signaling kinase in lung cancer. *Biochem Pharmacol* 80:613–623. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.05.014>
119. Woodburn J (1999) The epidermal growth factor receptor and its inhibition in Cancer therapy. *Pharmacol Ther* 82:241–250. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(98\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00045-X)

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

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho dedicou-se à elucidação estrutural da molécula BBC, obtida através da rota sintética, pertencente à classe dos Flavonoides. O composto foi estruturalmente elucidado através da metodologia Cristalográfica, utilizando a técnica de difração de Raios X por monocristais, gerando os seguintes depósitos no banco de dados CCDC (). A molécula cristalizou no grupo espacial monoclinico, com arranjo supramolecular estabilizado por interações do tipo C – H ... O e C – H ...  $\pi$ , confirmado pela superfície de Hirshfield e cálculos teóricos. A relação estrutura-atividade da molécula foi realizada utilizando o *Screening virtual* e o *docking* molecular, que indicaram que a BBC apresentou potencial aplicação antineoplásica, apresentando um alinhamento adequado com cinco antagonistas mais potentes do EGFR.

A molécula BBC apresentou atividade farmacológica, mas há trabalhos descritos na literatura especializada que partem do pressuposto de elucidação estrutural e análise *in silico* das atividades moleculares que apresentaram atividade ambiental como por exemplo o artigo intitulado “In silico-driven identification and structural analysis of nitrodihydroquinolinone pesticide candidates with antifungal activity” (Vaz et al. 2021), na qual foram testadas atividades biológicas de três compostos derivados da diidroquinolina que foram caracterizados estruturalmente a partir das técnicas de difração de raios x por monocristais e espectroscopia. Foram realizados ensaios *in silico* que direcionaram a potencial aplicabilidade das moléculas como fungicidas, e partindo disso foram realizados ensaios biológicos que comprovaram a atividade biológica de dois desses compostos contra o fungo *Aspergillus niger*.

Outro trabalho na mesma direção intitulado “Machine learning prediction of the potential pesticide applicability of three dihydroquinoline derivatives: Syntheses, crystal structures and physical properties” (Vaz et al. 2020), mostrou testes para compostos que foram preditos como ativos contra o *vírus do mosaico do tabaco* ( $\cong$  90%) e *Fusarium oxysporum* ( $\cong$  78%). Em relação à correlação entre a atividade dos pesticidas e a estrutura molecular, os derivados da diidroquinolina foram caracterizados estruturalmente por técnicas espectroscópicas e difração de raios-X de monocristais. Sendo assim, os resultados experimentais obtidos indicam que as moléculas de diidroquinolina estudadas são candidatas em potencial para testes de atividade antiviral (contra o mosaico do tabaco) e antifúngica

(*Fusarium oxysporum*), corroborando com o potencial pesticida desta classe de compostos

## 7. REFERÊNCIAS

- Almeida, L. R., Silva, J. J., Duarte, V. S., Santos, T. N. S. dos, & Napolitano, H. B. (2014). Cristalografia: 100 Anos no Caminho da Inovação. *Revista Processos Químicos*, 8(16), 75-86. <https://doi.org/10.19142/rpq.v8i16.224>
- Almeida, C. C., Camargo, A. J., Aquino, G. B., & Napolitano, H. B. (2013). Análise Cristalográfica da Etoxi-Chalcona Fluorada C17H15O2F. *Revista Processos Químicos*, 7(14), 35-45. <https://doi.org/10.19142/rpq.v7i14.198>
- Anon. n.d. “1995 QuimNova. Filho. Breve Histórico Raios X.PDF.”
- Arroio, Agnaldo, Káthia M. Honório, and Albérico B. F. da Silva. 2010. “Propriedades Químico-Quânticas Empregadas Em Estudos Das Relações Estrutura-Atividade.” *Química Nova* 33(3):694–99. doi: 10.1590/s0100-40422010000300037.
- Arruda, Walter Oleschko. 1996. “Wilhelm Conrad Röntgen:100 Years of X-Rays Discovery.” *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 54(3):525–31. doi: 10.1590/S0004-282X1996000300027.
- Baghel, Shrawan, Helen Cathcart, and Niall J. O’Reilly. 2016. “Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105(9):2527–44. doi: 10.1016/j.xphs.2015.10.008.
- Blake, Alexander J., and William Clegg. 2009. *Crystal Structure Analysis: Principles and Practice*. Oxford University Press.
- Bragg, William L. 2014. “The Diffraction of X-Rays by Crystals.” *Zeitschrift Fur Physikalische Chemie* 228(10–12):957–68. doi: 10.1515/zpch-2014-9027.
- Carlo, Giulia Di, Nicola Mascolo, A. Angelo, and Francesco Capasso. 1999. “Bowler, Shaun, David M. Farrell, and Richard S. Katz. 1999. “Party Cohesion, Party Discipline, and.PDF.”” *65(4):337–53*. doi: 10.1016/S0024-3205(99)00120-4.
- Cassidy, Aedín, and Anne Marie Minihane. 2017. “The Role of Metabolism (and the Microbiome) in Defining the Clinical Efficacy of Dietary Flavonoids.” *American Journal of*

*Clinical Nutrition* 105(1):10–22. doi: 10.3945/ajcn.116.136051.

Clegg, W., A. J. Blake, and J. M. Cole. 2009. *Crystal Structure Analysis*. edited by O. U. Press. Reino Unido.

Cowan, Marjorie Murphy. 1999. “Plant Products as Antimicrobial Agents.” *Clinical Microbiology Reviews* 12(4):564–82. doi: 10.1128/cmr.12.4.564.

Cruickshank, D. W. J., H. J. Juretschke, N. Kato, R. L. Snyder, J. Fiala, and H. J. Bunge. 2015. “The Basics of Crystallography and Diffraction: Fourth Edition.” 2:1–519.

Cullity, B. D. (Bernard Dennis), and Stuart R. Stock. 2001. *Elements of X-Ray Diffraction*. Prentice Hall.

Custodio, Jean M. F., Lidiane J. Michelini, Mirian Rita C. de Castro, Wesley F. Vaz, Bruno J. Neves, Pedro V. L. Cravo, Francisco S. Barreto, Manoel O. M. Filho, Caridad N. Perez, and Hamilton B. Napolitano. 2018. “Structural Insights into a Novel Anticancer Sulfonamide Chalcone.” *New Journal of Chemistry* 42(5):3426–34.

d’Oliveira, Giulio D. C., Jean M. F. Custodio, Andrea F. Moura, Hamilton B. Napolitano, Caridad N. Pérez, Manoel O. Moraes, László Prókai, and Pál Perjési. 2019. “Different Reactivity to Glutathione but Similar Tumor Cell Toxicity of Chalcones and Their Quinolinone Analogues.” *Medicinal Chemistry Research* 28(9):1448–60. doi: 10.1007/s00044-019-02384-8.

Do Amaral, Antonia Tavares, and Carlos Alberto Montanari. 2002. “25 Years of Medicinal Chemistry in Brazil.” *Quimica Nova* 25(SUPPL. 1):39–44. doi: 10.1590/s0100-40422002000800008.

Ekins, S., J. Mestres, and B. Testa. 2007. “In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Methods for Virtual Ligand Screening and Profiling.” *British Journal of Pharmacology* 152(1):9–20. doi: 10.1038/sj.bjp.0707305.

Fahim, Asmaa M., and Mona A. Shalaby. 2019. “Synthesis, Biological Evaluation, Molecular Docking and DFT Calculations of Novel Benzenesulfonamide Derivatives.” *Journal of Molecular Structure* 1176:408–21. doi: 10.1016/j.molstruc.2018.08.087.

Fernandes, João Paulo S. 2018. “The Importance of Medicinal Chemistry Knowledge in the

Clinical Pharmacist's Education.” *American Journal of Pharmaceutical Education* 82(2):106–14. doi: 10.5688/ajpe6083.

Fernandes, W. B.; Napolitano, H. B.; Pérez, C. N.; Martins, F. T.; Lariucci, C. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. *Revista Processos Químicos*, Goiânia, v. 4, n. 7, p. 19-32, 2010

Ferreira, Márcia Miguel Castro, Carlos Alberto Montanari, and Anderson Coser Gaudio. 2002. “Seleção de Variáveis Em QSAR.” *Química Nova* 25(3):439–48. doi: 10.1590/s0100-40422002000300017.

Fonseca, Pâmela da Silva. 2012. “Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas Contendo Unidades 1,2,3-Triazólicas.” 214.

Giacovazzo, Carmelo. 2011. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press.

Giacovazzo, Carmelo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti, and M. Catti. 2011. *Fundamentals of Crystallography*. Italy.

Giacovazzo, Carmelo, Hugo Monaco, Gilberto Artioli, Davide Viterbo, Marco Milanesio, Gastone Gilli, Paola Gilli, Giuseppe Zanotti, Giovanni Ferraris, and Michele Catti. 2011. *Fundamentals of Crystallography*.

Glusker, Jenny Pickworth., and Kenneth N. Trueblood. 2010. *Crystal Structure Analysis : A Primer*. Oxford University Press.

Hasbun, Javier E., and Trinanjan Datta. 2019. *Introductory Solid State Physics with MATLAB® Applications*.

Hauptman, Herbert. 1986. “Direct Methods of X-Ray Crystallography.” *Science* 233(4760):178–83.

Hoover, Kaci R., Kelly B. Flanagan, William E. Acree, and Michael H. Abraham. 2007. “Chemical Toxicity Correlations for Several Protozoas, Bacteria, and Water Fleas Based on the Abraham Solvation Parameter Model.” *Journal of Environmental Engineering and Science* 6(2):165–74. doi: 10.1139/S06-041.

Kavitha, S., Z. Nasarullah, and K. Kannan. 2019. “Synthesis and Biological Evaluation of Sulfonamide-Based 1,3,4-Oxadiazole Derivatives.” *Bulletin of the Chemical Society of*

*Ethiopia* 33(2):307. doi: 10.4314/bcse.v33i2.11.

Kitchen, Douglas B., Hélène Decornez, John R. Furr, and Jürgen Bajorath. 2004. "Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications." *Nature Reviews Drug Discovery* 3(11):935–49. doi: 10.1038/nrd1549.

Meena, Lakshman R., Vinay S. Sharma, and Pawan Swarnkar. 2020. "Synthesis, Biological Investigations, QSAR and DFT Analysis of Sulfonamide Chalcones as Potential: Antimicrobial, Antifungal and Antimalarial Agents." *World Scientific News* 147:179–96.

Nijveldt, Robert J., Els van Nood, Danny EC van Hoorn, Petra G. Boelens, Klaske van Norren, and Paul AM van Leeuwen. 2012. "Flavonoids a Review of Probable Mechanisms of Action." *Am J Clin Nutr* 74(4):418–25.

Nogueira, Luciano José, Carlos Alberto Montanari, and Claudio Luis Donnici. 2009. "The History, Evolution and Importance of Lipophilicity in Medicinal Chemistry: From Hippocrates and Galeno to Paracelsus and the Contributions of Overton and Hansch." *Revista Virtual de Química* 1(3):227–40. doi: 10.5935/1984-6835.20090023.

OKAYA, Y.; PEPINSKY, R. 1956. "New Formulation and Solution of the Phase Problem in XRay Analysis of Noncentric Crystals Containing Anomalous Scatterers." 103(6):1645–47.

Özbek, Neslihan, Ümmühan Özmen Özdemir, Ahmet Fazıl Altun, and Ertan Şahin. 2019. "Sulfonamide-Derived Hydrazone Compounds and Their Pd (II) Complexes: Synthesis, Spectroscopic Characterization, X-Ray Structure Determination, in Vitro Antibacterial Activity and Computational Studies." *Journal of Molecular Structure* 1196:707–19. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.016.

Patterson, a L. 1934. "A Fourier Series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals." *Phys. Review* 46(1929):372–76.

Rius, Jordi. 1912. "Revista de La Sociedad Geológica de España 25 ( 3-4 ) MINERALOGY AND GEOLOGY : THE ROLE OF CRYSTALLOGRAPHY SINCE THE DISCOVERY OF X-RAY DIFFRACTION IN 1912." 25(2012):133–43.

Sangi, D. P. 2016. "Estratégias De Síntese Na Descoberta De Fármacos: O Emprego Da Síntese Orientada Pela Diversidade Estrutural #." *Quim. Nova* 39(8):995–1006.

Satynarayana, K. & Rao M. N. A.; Anti-inflammatory Analgesic and Antipyretic Activities of 3-(4-dimethylaminophenyl)-1-oxo-2-propenyl)phenyl) sydmone. *Ind. Drugs* , 30, 313-318, 1993

Silva, Cameron Capeletti. 2014. “Novas Formas Cristalinas Do Fármaco Anti-HIV Lamivudina Com Ácidos 1,2-Dicarboxílicos: Preparação, Caracterização e Solubilidade.” 82.

Stout, George H., and Lyle H. Jensen. 1989. *X-Ray Structure Determination : A Practical Guide*. Wiley.

Tian, Wei, Chang Chen, Xue Lei, Jiuling Zhao, and Jie Liang. 2018. “CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of Proteins.” *Nucleic Acids Research* 46(W1):W363–67. doi: 10.1093/nar/gky473.

Tilley, Richard J. D., and Fábio R. D. de Andrade. 2014. *Cristalografia - Cristais E Estruturas Cristalinas*. 1st ed. edited by oficina de textos. São Paulo.

Tundo, Pietro, Paul Anastas, David Stc Black, Joseph Breen, Terrence Collins, Sofia Memoli, Junshi Miyamoto, and William Tumas. 2000. “[13653075 - Pure and Applied Chemistry] Synthetic Pathways and Processes in Green Chemistry. Introductory Overview.” 72(7):1207–28.

YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V. Novas perspectivas dos produtos naturais na química medicinal moderna. In: YUNES, R. A.; CECHINELFILHO, V. (orgs.). *Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 1 ed. Itajaí: Editora UNIVALI, 2007. Cap 1.

Wermuth, C. G., C. R. Ganellin, P. Lindberg, and L. a. Mitscher. 1998. “Glossary for Chemists of Terms Used in Medicinal Chemistry.” *Pure & Appl. Chem.* 70(5):1129–43.



## 8. ANEXOS

Material Suplementar do artigo “Insights on a New Sulfonamide Chalcone with Potential Antineoplastic Application”

**Table S1.** Crystallography data and structure refinement for BCC.

|   |   |
|---|---|
| Chemical formula                                    | C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> NBrSCI           |
| Temperature   | 264 K   |
| Wavelength  | 0.71073 Å   |
| Crystal system, Space group                         | Monoclinic, P21/c   |
| Unit cell dimensions                                | a = 12.3972(5) Å  |
|   | b = 11.9151(3) Å  |
|   | c = 17.6341(6) Å  |
|   | α = 90.000°<br>β = 103.918(4)°<br>γ = 90.000°                   |
| Crystal size  | 0.45 × 0.363 × 0.238 mm   |
| Volume  | 2528.33(15)   |
| Density (calculated)                                | 1.4839 Mg/m <sup>3</sup>  |
| Absorption coefficient                              | 1.845 mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)  | 1144.4  |
| Theta range for data collection                     | 4.76 to 52.74   |
| Limiting indices                                    | -16 ≤ h ≤ 16, -16 ≤ k ≤ 16, -23 ≤ l ≤ 23                        |
| Reflections collected / unique                      | 51552 / 5171 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0447]                |
| Refinement method                                   | Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>              |
| Data / restraints / parameters                      | 5171 / 0 / 316  |
| Goodness-of-fit                                     | 1.027   |
| Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )] | <i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0380, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0832 |
| <i>R</i> indices (all data)                         | <i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0515, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0905 |

**Table S2.** Energy Gap (*E*<sub>GAP</sub>) for molecules found in the literature. All *E*<sub>GAP</sub> values were converted to kJ/mol to make the comparison easier. We keep the original codes of the works, to facilitate the comparison of the reader with the original article

| Author   | Codes | <i>E</i> <sub>GAP</sub> (kJ/mol) |
|--|-------|----------------------------------|
| Kavitha et al.<br>(Kavitha,<br>Nasarullah, and<br>Kannan 2019) | 5a    | -63.19                           |
|  | 5b    | -124.63                          |
|  | 5c    | -132.69                          |
|  | 5d    | -148.28                          |
|  | 5e    | -146.89                          |
|  | 5f    | -275.54                          |
|  | 5g    | -273.65                          |

|   |                              |         |
|---|------------------------------|---------|
|   | 5h                           | -171.55 |
|   | 5i                           | -207.25 |
|   | 5j                           | -442.68 |
|   | 5k                           | -218.44 |
|   | 5l                           | -225.00 |
|   | 5m                           | -123.81 |
|   | 5n                           | -324.74 |
| Meena et al. (Meena, Sharma, and Swarnkar 2020) | 2a                           | 382.17  |
|   | 2b                           | 324.09  |
|   | 2c                           | 365.67  |
|   | 2d                           | 383.24  |
|   | 2e                           | 305.08  |
|   | 2f                           | 379.95  |
|   | 2g                           | 382.17  |
|   | 2h                           | 379.38  |
|   | 2i                           | 768.89  |
|   | 2j                           | 382.27  |
|   | 2k                           | 380.05  |
|   | 2l                           | 379.28  |
|   | 2m                           | 330.17  |
| Ozbek et al. (Özbek et al. 2019)                | afpsh                        | -302.51 |
|   | 5-Clafpsh                    | -320.32 |
|   | 3,5tbsalpsh                  | -356.23 |
|   | Pd(afpsh) <sub>2</sub>       | -3.88   |
|   | Pd(5-Clafpsh) <sub>2</sub>   | -14.23  |
|   | Pd(3,5tbsalpsh) <sub>2</sub> | -23.14  |
| Fahim & Shalaby (Fahim and Shalaby 2019)        | 6a                           | 459.49  |
| Custodio et al. (Custodio et al. 2018)          | BSC                          | 571.19  |
| d'Oliveira (d'Oliveira et al. 2019)             | Compound 2                   | 356.03  |
|   | Compound 5                   | 383.05  |

## 2. References

1. Kavitha S, Nasarullah Z, Kannan K (2019) Synthesis and biological evaluation of sulfonamide-based 1,3,4-oxadiazole derivatives. Bull Chem Soc Ethiop 33:307. doi: 10.4314/bcse.v33i2.11
2. Meena LR, Sharma VS, Swarnkar P (2020) Synthesis, biological investigations, QSAR and DFT analysis of sulfonamide chalcones as potential:

antimicrobial, antifungal and antimalarial agents. *World Sci News* 147:179–196

3. Özbek N, Özdemir ÜÖ, Altun AF, Şahin E (2019) Sulfonamide-derived hydrazone compounds and their Pd (II) complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure determination, in vitro antibacterial activity and computational studies. *J Mol Struct* 1196:707–719. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.016

4. Fahim AM, Shalaby MA (2019) Synthesis, biological evaluation, molecular docking and DFT calculations of novel benzenesulfonamide derivatives. *J Mol Struct* 1176:408–421 . doi: 10.1016/j.molstruc.2018.08.087

5. Custodio JMF, Michelini LJ, de Castro MRC, et al (2018) Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone. *New J Chem* 42:3426–3434

6. d'Oliveira GDC, Custodio JMF, Moura AF, et al (2019) Different reactivity to glutathione but similar tumor cell toxicity of chalcones and their quinolinone analogues. *Med Chem Res* 28:1448–1460. doi: 10.1007/s00044-019-02384-8

SPRINGER NATURE LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Jun 07, 2022

---

This Agreement between Miss. Patricia Rafaella Santana Wenceslau ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number 5323750642250

License date Jun 07, 2022

Licensed Content Publisher Springer Nature

Licensed Content Publication Journal of Molecular Modeling

Licensed Content Title Insights on a new sulfonamide chalcone with potential antineoplastic application

Licensed Content Author Patricia R. S. Wenceslau et al

Licensed Content Date Jun 26, 2021

Type of Use Thesis/Dissertation

Requestor type academic/university or research institute

Format electronic

Portion full article/chapter

Will you be translating? no

Circulation/distribution 500 - 999

|  |  |
|--|--|
| Author of this Springer Nature content | yes  |
| Title                                  | Estrutura e função biológica da sulfonamida chalcona<br>C28H19O3NBrSCl   |
| Institution name                       | Universidade Estadual de Goiás   |
| Expected presentation date             | Jun 2022   |
| Order reference number                 | JMMO-D-21-00185R1  |
| Requestor Location                     | Miss. Patricia Rafaella Santana Wenceslau<br>Avenida Federal, 14<br>Avenida Federal, 14<br>Anápolis, GO 75045-085<br>Brazil<br>Attn: Miss. Patricia Rafaella Santana Wenceslau |
| Total                                  | 0.00 USD   |

Terms and Conditions

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

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

#### **1. Grant of License**

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

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

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

## 2. Scope of Licence

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

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

2. 3. Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to [Journalpermissions@springernature.com](mailto:Journalpermissions@springernature.com)/[bookpermissions@springernature.com](mailto:bookpermissions@springernature.com) for these rights.

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

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

## 3. Duration of Licence

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

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

## 4. Acknowledgement

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

## 5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of

format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

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

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

## 6. Ownership of Rights

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

## 7. Warranty

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

## 8. Limitations

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

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

## 9. Termination and Cancellation

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

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

## **Appendix 1 — Acknowledgements:**

### **For Journal Content:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **For Book content:**

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

## **Other Conditions:**

Version 1.3

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

---

---



