

Câmpus
Anápolis de Ciências
Exatas e Tecnológicas
Henrique Santillo



Universidade
Estadual de Goiás



ESTADO
DE GOIÁS

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

**Efeito Estrutural do Substituinte *Metil* no Derivado de Chalcona
(*E*)-1-(fenil)-3-(4- butilfenil)prop-2-ona**

Anápolis–Goiás
2022

PABLO GUTEMBERG MOREIRA DIAS

**Efeito Estrutural do Substituinte *Metil* no Derivado de Chalcona
(*E*)-1-(fenil)-3-(4- butilfenil)prop-2-ona**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, comoparte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano.

Coorientador: Dr. Lucas Danilo Dias

Anápolis–GO

2023



ESTADO DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS – UEG
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

**EFEITO ESTRUTURAL DO SUBSTITUINTE METIL NO DERIVADO DE CHALCONA
(E)-1-(FENIL)-3-(4- BUTILFENIL)PROP-2-ONA**

PABLO GUTEMBERG MOREIRA DIAS

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

Aprovada em 13/02/2023 por:

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira

Prof. Dr. Lucas Danilo Dias



Documento assinado eletronicamente por **HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO, Docente de Ensino Superior**, em 11/04/2023, às 11:16, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Danilo Dias, Usuário Externo**, em 11/04/2023, às 13:25, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **SOLEMAR SILVA OLIVEIRA, Docente de Ensino Superior**, em 20/04/2023, às 10:09, conforme art. 2º, §2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador **46589295** e o código CRC **C88746CC**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES
RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL - ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.



Referência: Processo nº 202200020015942



SEI 46589295

RESUMO

Este trabalho objetiva avaliar o efeito dos grupos substituintes $-\text{CH}_3$ e $-\text{Br}$ nas estruturas molecular e eletrônica, e no arranjo supramolecular da chalcona. Dessa forma, as duas moléculas foram analisadas e comparadas para verificar os mapas de potencial eletrostático, o potencial químico e a superfície de Hirshfeld, para se definir de fato qual a diferença científica (parâmetros topológicos energéticos), que a mudança dos substituintes ocasionou, para verificar se houve diferença nos orbitais desta molécula, devido a troca de substituintes, por fim os resultados obtidos demonstraram que os parâmetros nos quais a caracterização estrutural do estado sólido do sistema cristalino ortorrômbico no grupo espacial $Pbca$ e é estabilizado por $\text{C} - \text{H} \cdots \pi$, $\text{C} - \text{O} \cdots \pi$ e $\pi \cdots \pi$ interações intermoleculares, com não -conformação molecular planar, indicando uma possível solubilidade aquosa melhorada.

Palavras-chave: Chalconas, arranjo supramolecular, superfície de Hirshfeld, mapa de potencial eletrônico, orbitais moleculares.

ABSTRACT

This work aims to evaluate the effect of substituent groups –CH₃ and –Br on the molecular and electronic structures, and on the supramolecular arrangement of chalcone. In this way, the two molecules were analyzed and compared to verify the electrostatic potential maps, the chemical potential and the Hirshfeld surface, in order to define in fact the scientific difference (energy topological parameters), that the change of substituents caused, for to verify if there was a difference in the orbitals of this molecule, due to the exchange of substituents, finally the results obtained demonstrated that in the parameters in which the structural characterization of the solid state of the orthorhombic crystalline system in the space group Pbc_a and is stabilized by C — H ••• π, C - O ••• π and π ••• π intermolecular interactions, with planar molecular non-conformation, indicating a possible improved aqueous solubility.

Keywords: Chalcones, supramolecular array, Hirshfeld surface, electronic potential map, molecular orbitals

AGRADECIMENTOS

A Deus, por fortalecer as minhas determinações.

A minha querida esposa Mônica P. Soares. Minha parceira na ciência e na vida. Ao meu filho, João P. Soares, que me mantém firme na minha determinação pessoal.

Ao Prof. Dr. Hamilton B. Napolitano, que me recebeu rapidamente, devido à troca de orientador. Me abasteceu de informações necessárias ao novo trabalho, de maneira entusiasta, no qual fez-me apaixonar pela Cristalografia.

Ao co-orientador Dr. Lucas D. Dias, que ministrou pacientemente aulas para mim, mesmo em tempo reduzido.

Ao colega discente Antônio S. N. de Aguiar, conhecido como “Toninho”, que de forma impressionante ajudou-me na pesquisa computacional deste trabalho.

À Secretaria de Educação, Desporto e Cultura do Estado de Goiás (SEDUC-GO), em especial o Colégio Estadual Manuel Libânio, pelo afastamento remunerado. Ao Centro de Ensino e Aprendizagem em Rede (CEAR), da Universidade Estadual de Goiás (UEG), pelo apoio financeiro durante a realização do mestrado.

Aos colegas (discentes e docentes) do laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA), em especial aos colegas Alice Cristina B. Moraes e Igor D. Borges.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares da UEG, pela oportunidade oferecida e os conhecimentos gerados.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. ESTADO SÓLIDO CRISTALINO	13
2.1 Simetria cristalina	13
2.2 Difração dos raios X	16
2.3 Transformada de Fourier.....	18
2.4 Interações intermoleculares e superfície de Hirshfeld.....	19
3. PROCEDIMENTOS CRISTALOGRAFICOS	24
3.1 Metodologia cristalográfica	24
3.2 Estrutura eletrônica	24
3.3 Arranjo Supramolecular.....	25
4. RESULTADOS	27
4.1 Caracterização Estrutural	27
4.2 Modelagem molecular	31
4.3 Características do arranjo supramolecular.....	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
7. ANEXO I	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fórmula estrutural dos compostos “BRB” e “BMB”	12
Figura 2 - Os tipos de sistemas de eixos cristalógrafos, presentes na simetria cristalina.	15
Figura 3 - Modelo de Bragg em duas dimensões.	17
Figura 4 - Detecção da molécula em difração de Raio X.....	19
Figura 5- Curvas de energia versus distância	20
Figura 6- Gráficos de dispersão comparando valores experimentais de comprimentos de ligação e ângulos de ligação nas chalconas BRB e BMB.....	29
Figura 7- Estruturas moleculares das chalconas BRB e BMB sobre-postas.....	29
Figura 8- Gráficos de dispersão comparando valores experimentais e teóricos dos comprimentos de ligação e ângulos de ligação nas chalconas BRB e BMB.	31
Figura 9 - Gráficos HOMO e LUMO para (a) BRB e (b) BMB	32
Figura 10- Superfície MEP da densidade eletrônica total	35
Figura 11- Nucleofílicos durante processos químicos.....	37
Figura 12 - Anel E das moléculas	39
Figura 13 - Região eletrônica das moléculas.....	39
Figura 14- Dados estatísticos da região eletrônica das moléculas.	40

1. INTRODUÇÃO

O estado sólido cristalino é definido como um sistema com estrutura interna ordenada, inicialmente, usado para descrever o mineral quartzo (SiO_2), etimologicamente, seu nome é originado da palavra grega *khrytallos* (gelo) (BALZUWEIT, K., 2013). Vale ressaltar que os diferentes tipos de cristais possuem uma característica em comum, a dificuldade de visualizá-los. Logo, para se “enxergar” os cristais, há diferentes técnicas para construção de modelos visuais das estruturas cristalinas, como visualização de modelos de moléculas, difração de raios X, tabelas de energias orbitais dos átomos e moléculas (MARTINS, R.A., 1998).

Neste âmbito, a cristalografia possui um papel fundamental no avanço do conhecimento da estrutura dos materiais e suas propriedades em escala atômica (PECHARSKY, V., 2005). Ademais, a cristalografia apresenta-se como uma área de conhecimento dinâmico, ou seja, está em constante transformação, possuindo um papel importante na Biologia, Química, Ciência e Tecnologia dos Materiais, Mineralogia, Física e Engenharia (TILLEY, R.J.D., 2006).

Não é possível visualizar a molécula tal como um material qualquer (do cotidiano humano), pois ela é muito menor que o comprimento de onda do espectro de luz visível a olho nu. Deste modo, a visualização dos cristais se dá por difração de raio X, nele é possível projetar a “sombra” da molécula num detector específico, associado à uma série de programas de computador e da transformada de Fourier, é possível se obter dados sobre o contorno da densidade eletrônica e os orbitais de fronteira, que são definidas nas siglas em língua inglesa, o HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) (GOPAKUMAR, T. G, 2009).

Assim, utilizando um **mapa**, é possível se obter dados

gráficos qualitativos da nuvem de elétrons das moléculas dos cristais, este mapa se chama MEP (mapa de potencial eletrostático) mostra distribuições de cargas elétricas em espaço tridimensional e mede a interação dos núcleos e elétrons de uma molécula.

Neste sentido, a densidade de negatividade da molécula é demonstrada com tabela de cores, ao longo de uma superfície eletrônica. (BRENEMAN, C. M., 1990). Os mapas de potencial eletrostático molecular (MEP) são usados para identificar características-chaves responsáveis pela atividade nas moléculas. Logo, a forma geométrica do potencial é constituída de figuras tridimensionais analíticas, com as prováveis posições dos elétrons na molécula, proporcionando uma visibilidade ao átomo (MICHA, D. A., 2020). O estudo de seus mapas de potencial eletrostático molecular é eficaz para descrever o comportamento dos elétrons, fazendo uma análise qualitativa da reatividade da molécula.

No MEP, é possível observar a densidade eletrônica dos orbitais de fronteira, que são os níveis de energia que se encontram nas extremidades dos MEP (FURTINI, I.V. 2011). Essas extremidades são o HOMO, que é o orbital molecular ocupado mais alto, e o LUMO, que é o orbital molecular não ocupado mais baixo, respectivamente (CLEGG, W., 2009). A diferença de energias do HOMO e LUMO é denominada salto de banda, que mede a excitabilidade da molécula e a menor energia, ou seja, a banda mais potencialmente excitada. (distância do maior nível de energia para a menor energia). Esses orbitais de fronteira deprezem as reações químicas na teoria FMO (frontier molecular orbitals) orbitais moleculares de fronteira (AGUIAR, A. S. N., 2020)

O material de estudo dessas bandas de níveis de energias (HOMO e LUMO) apresentado, neste trabalho de pesquisa, são as *chalconas*, elas possuem a capacidade de reduzir as espécies reativas de oxigênio gerada,

sendo de grande importância terapêutica no tratamento e de doenças relacionadas a radicais livres (WIJEKOON, M. M. J. O., 2011).

Posto isso, dentro dessa diversidade de moléculas orgânicas que podem constituir os cristais, destacam-se as chalconas, que são moléculas provenientes de Fontes naturais ou processos sintéticos e apresentam uma ampla aplicação como agentes antimicrobianos, larvicidas, antitumorais, antioxidantes, fotoprotetores e entre outras.

Desta forma, o estudo da relação estrutura atividade é fundamental para a síntese e design de moléculas com estruturas definidas de acordo com uma determinada aplicação. Neste sentido, o estudo comparativo das estruturas moleculares é fundamental para entender a influência dos grupos funcionais nas diversas aplicações, sendo elas medicinais e/ou tecnológicas.

No presente estudo, o composto (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-butilfenil)prop-2-en-1-ona (BRB) a estrutura molecular do BRB foi comparada com a estrutura (E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-butilfenil)prop-2-en-1-ona (BMB) (Figura 1). As informações geométricas teóricas dos resultados foram comparados entre as duas moléculas. Os resultados foram analisados adequadamente para descrever as chalconas BRB e BMB, os valores e dados dos mapas de potencial eletrostático foram interpretados em relação ao comprimentos de ligação das duas moléculas, comparando valores teóricos com os gráficos que mostram seus devidos desvios.

Por conseguinte, o cálculo do potencial químico das duas moléculas forneceram dados como o potencial de ionização de HOMO, a A(E) e a afinidade eletrônica de LUMO. Todos os dados, ponderações e objetos de estudos, foram interpretados para verificar as diferenças características entre as duas moléculas, os parâmetros topológicos calculados para as interações moleculares no ponto crítico de ligação (BEZERRA, A. F., 2009)

Com o uso do MEP, das posições do HOMO e LUMO foi possível

analisar os ataques eletrofílicos, que causam a minimização da densidade de carga desses átomos e tornando-os eletrofílicos. A Superfície de Hirshfield foi usada para analisar a densidade eletrônica do cristal, bem como para montar as impressões digitais (gráficos 2D). Esses dados foram usados na comparação dos arranjos supramoleculares das chalconas BRB e BMB .

Figura 1. Fórmula estrutural dos compostos (*E*)-1-(4-bromophenyl)-3-(4-butylphenyl)prop-2-en-1-one (BRB) e (*E*)-1-(4-metilfenil)-3-(4-butilfenil) prop-2-en-1-ona (BMB). **Fonte: Próprio autor.**

2. ESTADO SÓLIDO CRISTALINO

2.1 SIMETRIA CRISTALINA

Na cristalografia são usadas as chalconas, que podem ser definidas, quimicamente, como cetonas α - β -insaturadas a quem a carbonila olefínica está ligada de forma aromática. As características das chalconas dependem do tipo de ligação molecular, que mantêm suas estruturas cristalinas estáveis. Elas são compostos que se destacam devido à sua diversidade estrutural e praticidade sintética, definidas como cetonas α e β , insaturadas, em que a carbonila e o fragmento olefínico estão ligados a agrupamentos aromáticos. Estudos sobre características das chalconas continuam sendo desenvolvidos na busca de moléculas potencialmente ativas (LIU, X., 2011).

Para que as estruturas cristalinas e as ligações moleculares se mantenham estáveis, é necessário conhecer os tipos de ligações entre as moléculas. Pelo tipo de ligação química, a estrutura cristalina pode estabilizar ou não estabilizar o nível de energia dos átomos. As uniões moleculares, por sua vez, podem ser ligações primárias (iônicas, covalente e metálica) ou secundárias (dipolos permanentes, induzidos, flutuantes e pontes de hidrogênio) (VELARDEZ, G. F., 2019).

A cristalografia tem ampla aplicação, não só no entendimento de cristais naturais (mineralogia e gemologia), como também nos cristais sintéticos (KLEIN & HURLBUT, 1993). O estado sólido ou estado condensado da matéria é constituído por átomos, moléculas e íons ligados fortemente entre si, de forma que os seus movimentos no espaço sejam restritos e, como resultado, eles apresentam uma estrutura rígida. A natureza e as propriedades dos sólidos dependem do tipo de forças que unem os átomos, moléculas. Os sólidos são classificados em cristalinos ou amorfos (TORRIANI, I., 2014).

Os cristais, que se apresentam organizados em estruturas regulares e

definidas, apresentam agrupamentos que se repetem nas três direções do espaço (Figura 2). As estruturas amorfas distribuem-se de maneira aleatória e irregular. Do ponto de vista estrutural, as substâncias amorfas assemelham-se aos líquidos. Amorfo é definido como o oposto da estrutura cristalina. Esta substância pode ser rígida, no entanto, não possui a estrutura de uma substância sólida (TORRIANI, I., 2014).

O termo cristal é aplicado a sólidos que possuem seu arranjo atômico bem definido, se repetem no espaço (x, y, z). A aparência externa do cristal pode ser: arranjo bidimensional e tridimensional. Uma das representações mais comuns é pela cela unitária, que é a menor unidade do arranjo tridimensional que permite a descrição da estrutura completa do sólido a partir de sua repetição no espaço.

Nela, pode-se identificar o nó, ponto ou posição de uma partícula, e três arestas e ângulos, não necessariamente iguais, sendo eles a, b, c e α , β , γ , respectivamente. (TILLEY, R. J. D., 2006). A classificação dos cristais é realizada por meio dos sete sistemas cristalinos, usando a relação entre três retas imaginárias, os eixos cristalográficos a, b, c e os ângulos entre eles α , β , γ , conforme figura 2.

Os cristais de uma mesma substância têm formas e número de faces variadas. Há diferentes formas cristalinas com relações estabelecidas por leis fundamentais, que são:

- Lei da constância dos ângulos;
- Lei da racionalidade ou lei dos parâmetros;
- Lei das zonas;
- Lei da simetria.

Os cristais da mesma espécie apresentam sempre a mesma simetria, independentemente das formas que os constituem (GAMBARDELLA, M. T. do P., 2009).

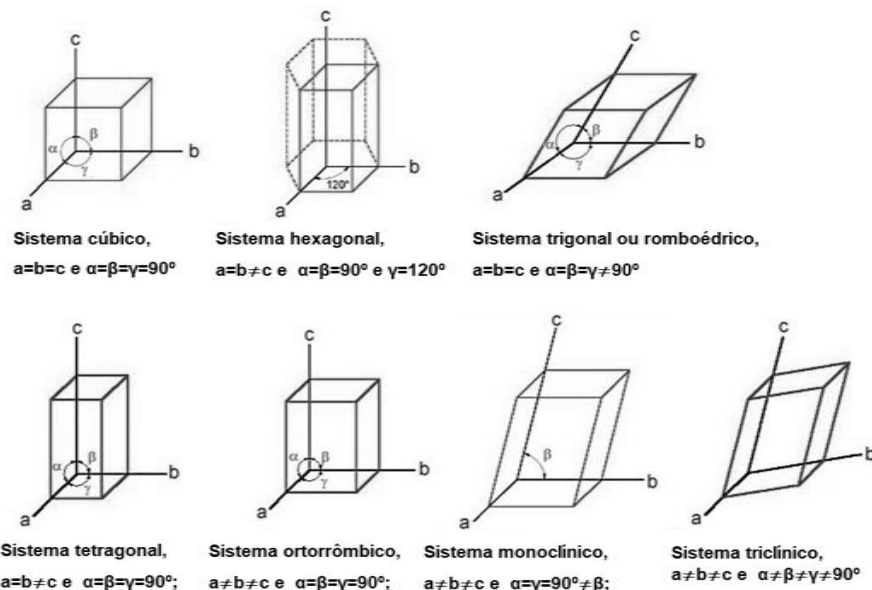


Figura 2. Os tipos de sistemas de eixos cristalógrafos, presentes na simetria cristalina, grupos espaciais são gerados pela adição de dois novos tipos de operações de simetria, àquelas encontradas nos grupos pontuais. Os elementos de simetria complementares são os eixos helicoidais e os planos de deslizamento. **Fonte: Isabela Cristina de Araújo, conclusão de curso, 2015, CEFET-MG.**

Os eixos cristalográficos (figura 2) são as linhas imaginárias que passam pelo centro do cristal, essas “linhas” são os eixos de referência, são paralelas às arestas das faces do cristal, chamadas de simetria dos cristais. A rede de Bravais especifica a ordem da rede periódica dos cristais. Duas definições são equivalentes:

- Uma rede de Bravais é um conjunto infinito de pontos discretos com um arranjo e orientação que aparece exatamente a mesma, independente dos pontos pelo qual a rede é observada.
- Uma rede (tridimensional) de Bravais consiste em todos os pontos com vetores de posição \mathbf{R} .

A cela unitária primitiva preenche todo o espaço do cristal sem se superpor, contém apenas um ponto da rede. Cela unitária convencional: é uma cela unitária que preenche todo o espaço sem se superpor quando transladada por um subconjunto de vetores da rede de Bravais. Em geral, é maior que a cela unitária primitiva e escolhida de forma a ter a simetria da rede. Já a Cela primitiva de Wigner-Seitz é a cela primitiva que mantém a simetria completa da rede de Bravais (HAMMOND, C., 2009).

A ordem do arranjo atômico resulta em uma simetria externa dos cristais. Seu estudo é realizado a partir de uma operação de simetria (repetições ordenadas) com eixo, plano e centro. Classificadas como rotação, translação, inversão, reflexão, demonstrado na figura 4.

O eixo de simetria é uma reta imaginária a qual passa pelo centro do mineral, através da rotação, num giro de 360° , que divide o mineral em duas metades simétricas, ou seja, um cristal apresenta centro de simetria quando uma linha imaginária une um ponto qualquer sobre a superfície do mineral e seu centro a uma mesma distância do lado oposto (LIANG, J., 2019). Planos de simetria de repetições ordenadas, o plano divide uma molécula em duas metades simétricas ele é chamado de plano de simetria (σ). A simetria σ é o plano especular que passa através da molécula de maneira que a reflexão dos átomos no plano forme um arranjo tridimensional indistinguível do original.

As faces dos cristais é atribuída pelo parâmetro de Weiss e do índice de Miller. A face de um cristal pode ser definida pelo seu ponto de cruzamento com os eixos cristalográficos - parâmetro de Weiss. Os números inteiros que representam esses parâmetros são os chamados de índices de Miller (GUIDO, R. V., 2010).

2.2 DIFRAÇÃO DOS RAIOS X

A pesquisa de W.H. Bragg e W.L. Bragg é bastante útil na cristalografia e na Física do estado sólido, pois a interpretação da difração, como reflexões ordinárias de planos numa rede, permite quantificar as direções geométricas de interferências construtivas (NAPOLITANO, H. B., 2007). A Figura 3 mostra um feixe de raios X incidindo sobre plano d , com um ângulo θ . Os dados descritivos para os efeitos da difração observada, em especial, os átomos do material. Quando os raios X atingem um átomo, o campo elétrico \vec{E} na nuvem eletrônica acelera os elétrons livres. A radiação

incidente é considerada idêntica, esse padrão de difração, no espaço, que pode ser medido em um filme ou detector. Os trabalhos destes cientistas desenvolveram a técnica difratométrica para os raios X e da Cristalografia Estrutural (GLUSKER J. P., 2010).

A lei de Bragg, formulada pelo físico Sir William Henry Bragg, seu filho Sir William Lawrence Bragg, foi apresentada na Sociedade Filosófica de Cambridge em 1912, nessa lei, verificou-se a existência de partículas reais na escala atômica, sendo essa uma eficaz maneira de se analisar e estudar cristais, através de raios X (MICHA, D. A., 2020).

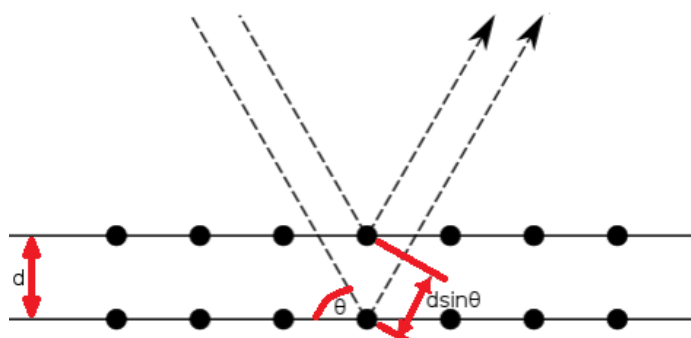


Figura 3– Modelo de Bragg em duas dimensões determinados ângulos de incidência θ , para os quais os campos de onda espalhados por todos os planos estejam em fase, ou seja, na condição de interferência construtiva. Fonte: Próprio autor.

A difração nos sólidos cristalinos produz padrões de reflexão de raios X, que não eram observados em um meio líquido. Nesses cristais de comprimentos de onda e ângulos determinados, a radiação refletida causou picos de energia (picos de Bragg). Essas investigações com raios X estudam redes cristalinas de comprimentos aproximados de $15 \cdot 10^{-13} m$, logo, constituem uma excelente ferramenta para se explorar dimensões muito pequenas (WASEDA, Y., 2011). A rede cristalina possui periodicidade na distância que separa os planos de átomos, sendo esta uma distância fixa no plano do espaço. Logo, a difração de Bragg ocorre quando as ondas obedecem ao postulado de De Broglie (a relação entre as grandezas corpusculares e grandezas ondulatórias), assim temos:

$$\lambda = \frac{h}{p} \quad (1)$$

Onde: λ é o comprimento de onda da radiação incidente, p é momento linear, h é a constante de Planck ($6,62607015 \times 10^{-34} \text{ m}^2 \text{ kg} / \text{ s}$). Sendo a diferença de fase entre dois raios igual a 2π radianos, temos:

$$2d \sin\theta = n\lambda \quad (2)$$

Onde: n é um número natural qualquer, d é a distância entre planos dos átomos, θ é o ângulo de incidência no plano (WOOLFSON, M., M., 1970).

2.3 DENSIDADE ELETRÔNICA

A visualização de complexos arranjos de átomos dentro das moléculas tem exatamente o problema de não ser visível à “olho nu” (nenhum microscópio é capaz de visualizar as moléculas). Para contornar o problema, há técnicas de modelação computacional, para se calcular a aparência de uma molécula isolada. Os dois métodos mais comumente usados na investigação de estruturas moleculares cristalinas (também chamada difração de raios X) são a espectroscopia e a ressonância magnética nuclear (STOUT, G. H., 1989).

Grande parte das proteínas foram determinadas usando a cristalografia de raios X. O processo consiste em incidir um potente feixe de raios X sobre um cristal que contém grande quantidade de moléculas idênticas. Os raios X são espalhados sob um detector sensível (figura 4), que se obtém vários dados importantes (com a ajuda de programas computacionais específicos), como a três dimensões cartesianas, o modo como o cristal, o nível de dispersão e de difração (LADD, M., 2003).

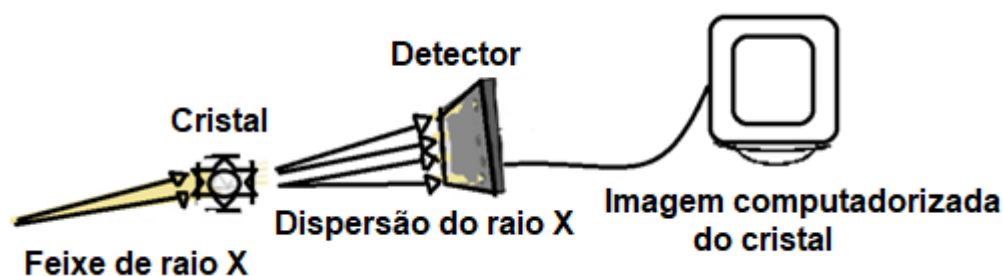


Figura 4– Como não é possível enxergar um cristal, mesmo com microscópio, pois a molécula é muito menor que a luz visível, logo, é incidido um raio X no cristal, a “sombra” do cristal é incidido no detector sensível à raio X, os programas de computador processam a informação que resultam na imagem computadorizada da molécula (com a ajuda da transformada de Fourier).**Fonte: Próprio autor.**

A intensidade dos raios difratados é catalogada num computador, este por sua vez, usa a transformada de Fourier, para verificar cada posição da molécula estudada. A transformada de Fourier é uma ferramenta matemática usada para representar, graficamente, uma molécula em questão. As funções definem uma operação de reversão, a síntese de Fourier combina as frequências da função temporal original (SCHWARTZBACH, C., 2017). A transformada de Fourier de uma função $f(x)$ é definida como:

$$F[f(x)] = F(\omega_x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x)e^{-2i\pi\omega_x x} dx \quad (3)$$

A transformada inversa, que recupera a função original é definida como:

$$F^{-1}[F(\omega_x)] = f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega_x)e^{2i\pi\omega_x x} d\omega_x \quad (4)$$

O conjunto de equações, acima, resulta numa imagem digital da molécula a três dimensões, que representa as propriedades físicas e químicas da substância sob forma de computação gráfica (TAKAHASHI, R. H., 2002)(WOOLFSON, M., M., 1970).

2.4 SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

Para que as estruturas cristalinas se mantenham estáveis, é necessário se conhecer o tipo de ligação que mantém as moléculas coesas. As ligações iônicas primária resultam da força de atração eletrostática entre os íons positivos (cátions) com os íons negativos (ânions). Quanto maior for essa

diferença de eletronegatividade, maior será a característica da ligação iônica.(GONÇALVES, A. M., 2021). A ligação metálica resulta da interação de átomos metálicos, que possuem de um a três elétrons na camada de valência, que se comportam como elétrons livres não direcional, formando uma nuvem eletrônica nos átomos vizinhos.

A variação de energia total de energia expressa as forças de atrações e repulsões:

$$\Delta E = [(E_1 + E_2) - (E_3 + E_4 + E_6)] \quad (5)$$

A curva de energia de repulsão e de atração é a relação da aproximação dos dois átomos, assim sendo:

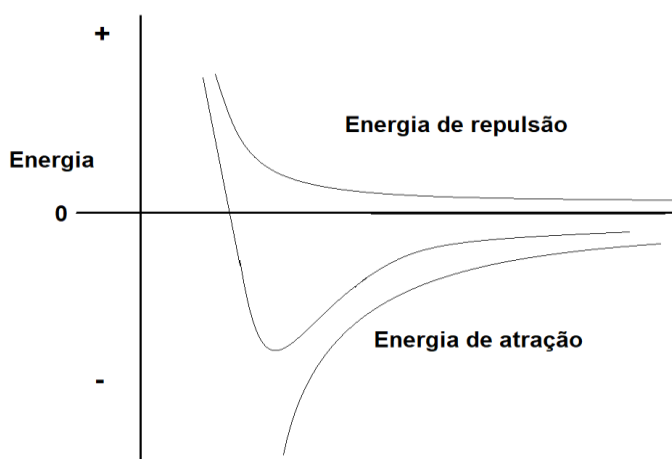


Figura 5– Curvas de energia versus distância. A energia potencial de uma molécula diatômica (um sistema de dois átomos) sendo um esboço para a curva de energia potencial para o estado fundamental e os estados excitados. A energia da molécula é mínima na distância de equilíbrio, que não necessariamente é a mesma para os estados excitados. Nem todos os estados são estáveis, podem existir apenas por um curto período, pois o sistema nunca chega ao equilíbrio. **Fonte: Phillipe Wilhem Courteille, Tiago Gualberto Bezerra de Souza, Um Curso de Mecânica Quântica.**

A curva da energia potencial mostra dois átomos com aproximação (um do outro), e a distância intermolecular é influenciada por ligação química e tende a distância de equilíbrio. Esse é o ponto de equilíbrio da energia livre entre as duas superfícies (plano x y dos átomos). As forças intermoleculares de Van Der Waals são subdivididas em três tipos: (1) Interação de Keesom; (2) Interação de Debye; e (3) Interação de London. A interação Keesom é a energia de interação dipolo-dipolo entre

duas moléculas polares:

$$V = \left\{ \frac{(\mu_1^2 \mu_2^2)}{[3 \cdot (4\pi\epsilon_0) KTr^2]} \right\} \quad (6)$$

Onde: V é a Energia potencial (J); μ é o Momento dipolo; ϵ_0 é constante de permissibilidade (no vácuo); K é a Constante de Boltzmann; T é a temperatura (K) e r é a distância entre os dois átomos (ou moléculas). A interação de Debye ocorre entre uma molécula polar e uma molécula neutra, realizando um dipolo-dipolo induzido do tipo indução:

$$V = \left\{ \frac{(\alpha\mu^2)}{[(4\pi\epsilon_0)^2 r^6]} \right\} \quad (7)$$

A interação de London ocorre em moléculas neutras, realizando um dipolo-dipolo induzido do tipo dispersão:

$$V = \left\{ \frac{(3\alpha^2 h\nu)}{[4 \cdot (4\pi\epsilon_0)^2 r^6]} \right\} \quad (8)$$

Onde: h é a Constante de Planck ; ν é a frequência de flutuação. Deste modo, a ligação química pode ser realizada por covalência (compartilhamento de pares de elétrons entre átomos que se interagem). A ligação iônica ocorre com intermédio da atração eletrostática entre íons (átomos que perderam elétrons (cátions) ou receberam elétrons (ânions)), com base da teoria dos orbitais moleculares desenvolvida pelo químico estadunidense Linus Carl (TREMAYNE, M., 2004).

Todas essas ligações entre as moléculas (uma ou mais moléculas), os orbitais, as regiões de interação entre os elétrons, níveis de energias, precisam ser analisadas (SMAALEN, S. V., 2007), a fim de se obter todas as diferenças características entre as duas moléculas estudadas neste trabalho.

Assim, para esta análise, é usada uma ferramenta bastante útil na exploração das interações moleculares, a *superfície de Hirshfeld*. O estudo

da densidade eletrônica de uma molécula com relação às demais moléculas dentro da estrutura cristalina. A superfície de Hirshfeld permite analisar as interações intermoleculares entre elas. A distribuição das moléculas no cristal preenche grande parte do espaço do volume do cristal (SETH, S. K., 2013).

Os mapas dessas regiões (da densidade eletrônica) são obtidos pela triangulação de pontos na superfície considerando as distâncias em relação ao núcleo dentro e fora da superfície. O mapa descreve todas as interações ao redor da molécula, permitindo identificar interações de Van Der Waals. Cada ponto no gráfico, representado por uma cor específica, indica a distância entre os contatos. O sistema de cores, que variam da cor azul, indicando contatos menos intensos, a verde, uma frequência intermediária, e o vermelho, indicando contatos intermoleculares mais intensos, indicando os locais onde a molécula atua como doadora ou receptora de contatos intermoleculares mais fortes. A escala de cores varia da seguinte forma: vermelho>laranja>amarelo>verde>azul.

Para realizar análise de superfície de interações cristalinas moleculares, usa-se o programa CrystalExplorer (Spackman, P.R, 2021), que é um programa de computador o qual utiliza-se superfícies de Hirshfeld calculadas de moléculas dentro de uma estrutura cristalina para determinar as interações intermoleculares entre moléculas particulares ou para a estrutura cristalina em sua totalidade (MICHA, D. A., 2020).

O programa, CrystalExplorer, é útil para observar importantes características entre as superfícies de Hirshfeld. As superfícies de Hirshfeld são criadas por uma extensão da função de peso que descreve um átomo em uma molécula para incluir a função de uma molécula em um cristal. A superfície gerada a partir desses cálculos, com uma função de peso especificada, envolve a molécula e, ao dividir a densidade eletrônica dos

fragmentos moleculares, delinea o espaço ocupado por uma molécula em um cristal. As superfícies de Hirshfeld podem fornecer informações sobre interações intermoleculares no cristal, pois a superfície é determinada tanto pela molécula fechada quanto por seus vizinhos mais próximos (BARBOUR, L.J., 2017).

A variação dos ângulos de torção das moléculas estão correlacionadas com a natureza e a força das interações intermoleculares. A relação entre as forças destas interações é demonstrada pelos gráficos fingerprint derivados das superfícies Hirshfeldde cada estrutura (SPACKMAN, P. R., 2021).

3. PROCEDIMENTOS CRISTALOGRÁFICOS

3.1 METODOLOGIA CRISTALOGRÁFICA

A metodologia utilizada nesta pesquisa, foi a Cristalografia dos raios X por monocristais, de acordo com as seguintes etapas:(1) coleta de dados, (2) resolução, (3) refinamento, (4) análise e validação do modelo cristalográfico. O arquivo da molécula CIF (Crystallographic Information Framework) foi coletado no CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre), a fim de realizar comparações das estruturas moleculares, de BRB e BMB.

Os substituintes metil e bromo foram as alterações analisadas nas moléculas em questão, também foram analisados o cálculo de estrutura eletrônica (orbitais moleculares de fronteira), o MEP, as informações do programa Gaussian View, o estudo do arranjo molecular (superfície de Hirshfeld) e fingerprints, que auxiliam na análise dos contatos intermoleculares.

3.2 ESTRUTURA ELETRÔNICA

Os dados cristalográficos foram organizados em uma tabela e comparados. Os cálculos teóricos foram realizados pelo DFT (Density Functional Theory), implementado no pacote de programa Gaussian, utilizando o funcional híbrido de troca e correlação com correção de longo alcance, M06-2X4, combinado com o conjunto de funções de bases 6-311++G(d,p), em fase gasosa. Os parâmetros geométricos obtidos foram, respectivamente, comparados aos experimentais. Nos respectivos compostos, os grupos substituintes $-CH_3$ e $-Br$ do anel B aromático são ambos retiradores de elétrons. As estruturas das moléculas foram então comparadas para verificar os efeitos desses grupos em sua geometria molecular (AMBROSIO, A. L. B., 2017).

Em relação aos Orbitais moleculares de fronteira (FMO), o HOMO e o

LUMO foram obtidos a partir de suas energias, determinaram-se as estabilidades cinéticas e reatividade química dos respectivos compostos. Os mapas de potencial eletrostático molecular contribuíram para a análise da eletrofilicidade global por meio de suas superfícies eletrônicas de isodensidade. O potencial eletrostático $V(\mathbf{r})$ ⁹ no ponto \mathbf{r} é definido como:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\mathbf{r}_{\alpha} - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}' \quad (9)$$

onde Z é a carga dos núcleos na posição \mathbf{r} e $\rho(\mathbf{r}')$ é a densidade de carga no ponto \mathbf{r}' . Além de fornecer uma previsão dos sítios de interação entre suas moléculas na formação do arranjo supramolecular dos cristais.

3.3 ARRANJO SUPRAMOLECULAR

A partir da Química Supramolecular, é possível compreender os parâmetros geométricos formados em estruturas cristalinas, analisando as interações intermoleculares entre moléculas (ou íons), independentemente da natureza estrutural do sistema. Com isso, podemos inferir um conhecimento das propriedades físico-químicas.

Nesse sentido, os arranjos supramoleculares das chalconas foram determinados pelas superfícies de Hirshfeld e por gráficos de impressão digital 2D, fornecendo informações sobre os padrões de interação intermolecular por mapeamento de cores, além de descrever as propriedades específicas das superfícies. Além disso, cálculos da teoria quântica de átomos em moléculas (QTEA) mostraram os caracteres dessas interações, por meio da análise dos parâmetros topológicos.

Para esses cálculos teóricos, os dados foram analisados a partir dos dados cristalográficos no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p), da qual as coordenadas atômicas foram mantidas fixas. Em seguida, foram realizados cálculos de NBO (orbitais naturais de ligação) para determinar a estabilidade das interações pela energia de hiper conjugação, estimada pela fórmula de

perturbação de segunda ordem:

$$E_{i \rightarrow j^*}^{(2)} = -n_\sigma \frac{\sigma_i \hat{F} \sigma_j^{*2}}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} = -n_\sigma \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} \quad (10)$$

Onde $\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2$ ou F_{ij}^2 é o elemento da matriz Fock entre os orbitais de ligação natural i e j ; ε_{j^*} é a energia do orbital antiligante σ^* e ε_i é a energia do orbital ligante σ ; n_σ representa a ocupação populacional do orbital doador σ (BARTOLONI, F. H., 2010).

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

O cristal adequado de BRB selecionado, mantido a 273 K, e a difração de raios X foi coletada em um difratômetro Bruker APEX-II CCD com radiação de comprimento de onda $\text{MoK}\alpha$ $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$. O tamanho do cristal utilizado foi de $0,21 \times 0,23 \times 0,04 \text{ mm}^3$. A estrutura foi resolvida por métodos diretos com método de fase intrínseca usando Olex 1.3 (DOLOMANOV, O.V, 2009), e refinada por minimização de mínimos quadrados com Shelxl (programa de estudo e análise de pequenas moléculas e estruturas cristalinas). Todos os átomos de hidrogênio foram fixados na posição calculada, e os potenciais interações de ligações de hidrogênio foram verificados pelos programas Platon e Crystal Explorer.

As informações estruturais e as interações da molécula, o ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) foram geradas pelo programa Olex, que mostra os elipsóides atômicos com tamanho semelhante e problema de ausência de desordem, tem a presença de um grupo metil ligados ao anel. As distâncias de ligações, ângulos de ligação e torções foram observadas pelo programa Mercury. Os principais dados de refinamento cristalográfico são apresentados na Tabela 2. Ambas as chalconas foram cristalizadas no grupo espacial $Pbca$, de modo que as respectivas celas unitárias contêm oito unidades assimétricas. Os compostos BRB e BMB apresentam uma cadeia carbônica com cinco núcleos nos anéis aromáticos (DE OLIVEIRA, A., 2019).

Tabela1. Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para BRB e BMB

Dados do Cristal	BBP	BMP
Fórmula química	C ₁₉ H ₁₉ OBr	C ₂₀ H ₂₂ O
Massa molecular (g/mol)	343,25	278,37
Sistema de Cristais	ortorrômbico	Ortorrômbico
Grupos de espaço	Pbca	Pbca
<i>a</i> (Å)	11,3065(12)	11,341(3)
<i>b</i> (Å)	8,1831(9)	8,1445(19)
<i>c</i> (Å)	33892(4)	33,628(8)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	3135,8(6)	3106,2(12)
Z	8	8
Tipo de radiação	Mo K α ($\lambda = 0,71073$)	Mo K α ($\lambda = 0,71073$)
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	R ₁ = 0,0317, wR ₂ = 0,0620	R ₁ = 0,0545, wR ₂ = 0,1346
wR(F ²)	1,035	1,025
S	0,226 × 0,197 × 0,044	0,23 × 0,21 × 0,04

Fonte: Próprio autor.

A comparação das estruturas das chalconas mostrou que a substituição do grupo substituinte não altera significativamente sua geometria molecular. Para comprimentos de ligação, observou-se compressão da ligação C₈=C₉ da ponte BRB em 3,82%, pela substituição do átomo de Br pelo grupo -CH₃. Além disso, como esperado, o volume do átomo de Br impacta diretamente o comprimento do carbono ligado ao bromo, C-Br, em cerca de 20,86%. No caso dos ângulos de ligação, observou-se que C₁-C₂-C₃ e C₅-C₆-C₁ do anel benzênico A aumentaram 1,98 e 1,89%, respectivamente, enquanto C₆-C₁-C₂ diminuiu 3,08%. Os ângulos de torção também não se alteraram significativamente ao longo das cadeias carbônicas das chalconas (GIACOVAZZO, C., 2011).

Uma pequena diminuição de 2,13 e 1,14% foi observada em C₅-C₄-C₇-O₁ e C₁₅-C₁₀-C₉=C₈, respectivamente. No caso dos ângulos de ligação, observou-se que C₁-C₂-C₃ e C₅-C₆-C₁ do anel benzênico A aumentaram 1,98 e 1,89%, respectivamente, enquanto C₆-C₁-C₂ diminuiu 3,08%. Os

ângulos de torção também não se alteraram significativamente ao longo das cadeias carbônicas das chalconas. Uma pequena diminuição de 2,13 e 1,14% foi observada em $C_5-C_4-C_7-O_1$ e $C_{15}-C_{10}-C_9-C_8$, respectivamente. A ponte chalcona está 28° fora do plano do anel A e 19° fora do plano do anel B e ambos os anéis formam planos de 47° entre si. Através da sobreposição das moléculas BRB e BMB, mostradas na Figura 6, é possível observar que os ângulos de torção variam pouco em ambas as estruturas.

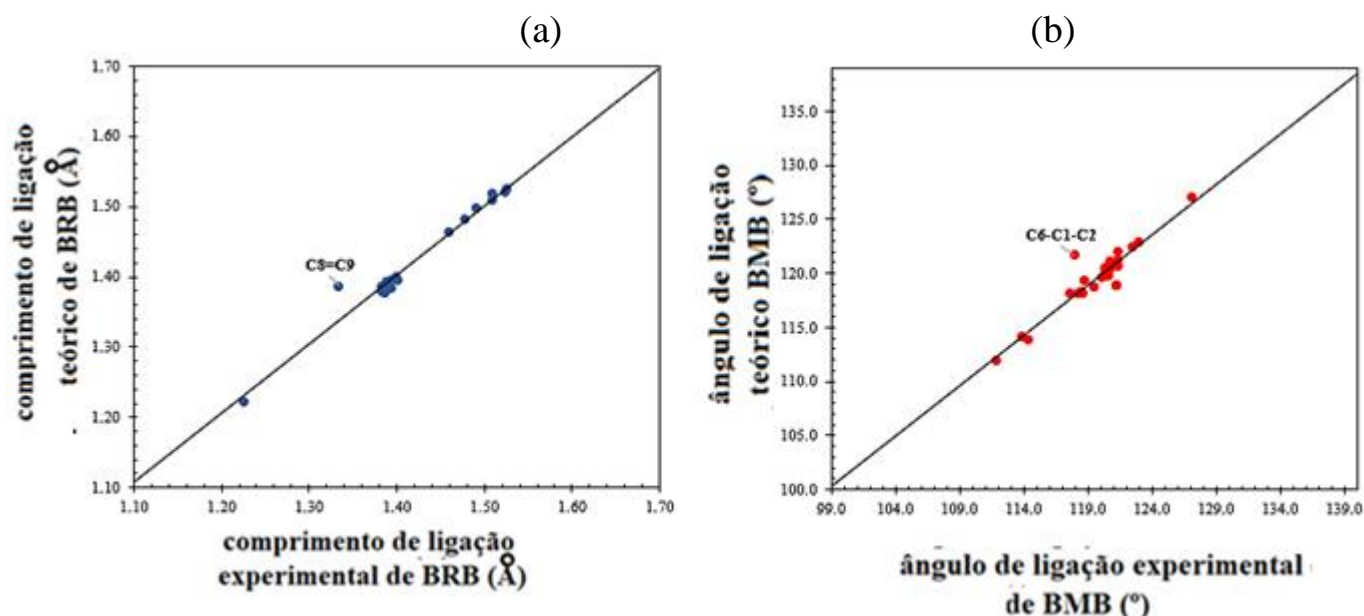


Figura 6 - Gráficos de dispersão comparando valores experimentais de comprimentos de ligação (a) e ângulos de ligação (b) em chalconas BRB e BMB. **Fonte: Próprio autor.**

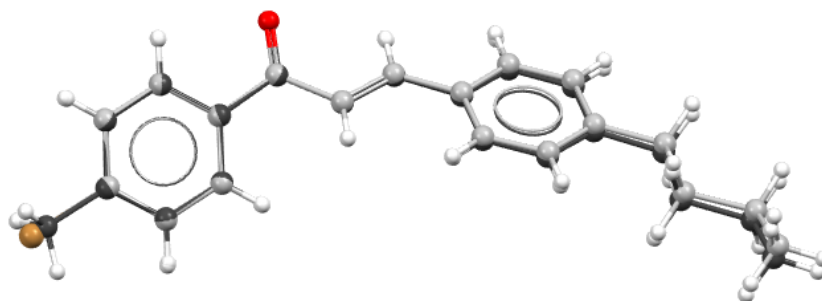


Figura 7 - Estruturas moleculares das chalconas BRB e BMB sobrepostas, onde $RMS = 0.0198 \text{ \AA}$. **FONTE: Próprio autor.**

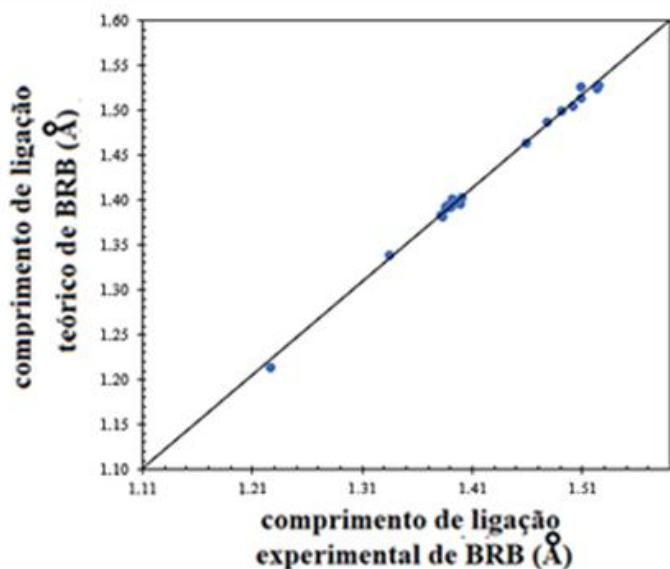
Os parâmetros geométricos teóricos dos resultados foram comparados com os dados experimentais, o Mean Absolute Deviation Percentual, ou percentual de desvio absoluto médio (MADP), analisa o desvio percentual absoluto médio:

$$\text{MADP} = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\chi_{DFT} - \chi_{XRD}}{\chi_{XRD}} \right|, \quad (15)$$

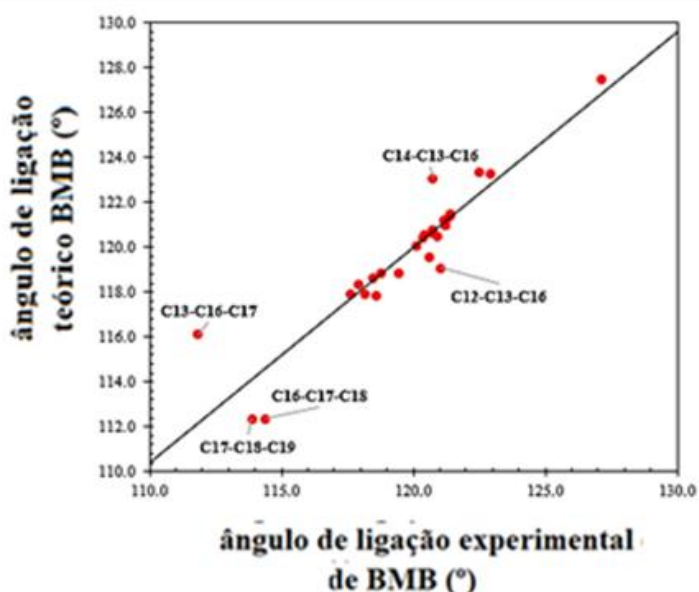
onde χ_{DFT} e χ_{XRD} representam os parâmetros geométricos teóricos e experimentais, respectivamente. Os resultados mostraram que o nível de teoria utilizado é adequado para descrever as chalconas BRB e BMB. Os valores de MADP para comprimentos de ligação foram, respectivamente, 0,388% no BRB, com coeficiente de correlação de Pearson igual a $R^2 = 0,9981$, e 0,499%, com $R^2 = 0,9954$, na BMB.

A Figura 8 mostra o espalhamento dos comprimentos de ligação em chalconas, comparando valores teóricos e experimentais. Os gráficos mostraram que os desvios foram muito pequenos, destacando a ligação $C_8=C_9$ em BMB, que é cerca de 3,4% menor para a molécula mantida no vácuo. No caso dos ângulos de ligação, os valores de MADP foram 0,565% ($R^2 = 0,9233$) no BRB e 0,516% ($R^2 = 0,9329$) no BMB. Os maiores desvios ocorreram com aumentos médios de 1,8% e 3,7% em $C_{14}-C_{13}-C_{16}$ e $C_{13}-C_{16}-C_{17}$, respectivamente, e com redução média de 1,6%, 1,6% e 1,4% em $C_{12}-C_{13}-C_{16}$, $C_{16}-C_{17}-C_{18}$ e $C_{17}-C_{18}-C_{19}$. As Figuras 8b e 8d mostram o comportamento dos ângulos teóricos em relação aos experimentais (FUKUI, K., 1982).

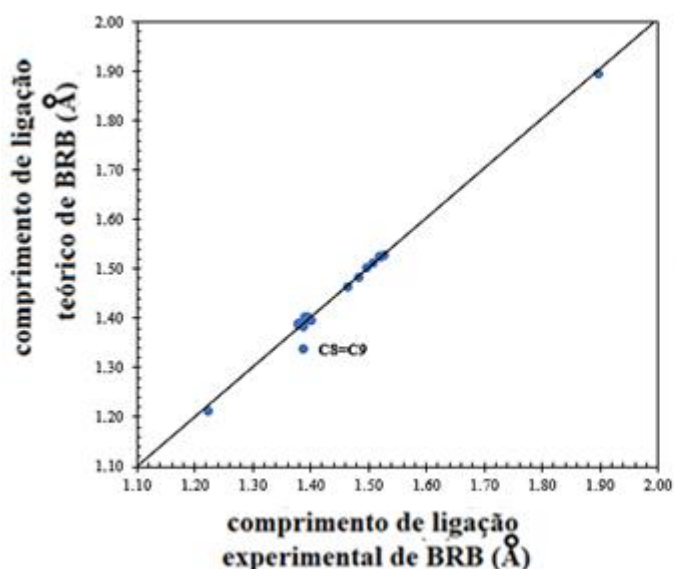
(a)



(b)



(c)



(d)

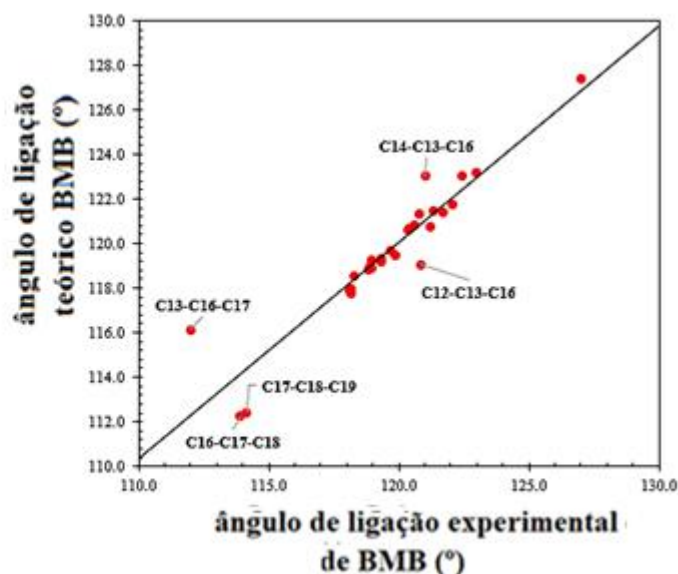


Figura 8 - Gráficos de dispersão comparando valores experimentais e teóricos dos comprimentos de ligação (a) e (c) e ângulos de ligação (b) e (d) nas chalconas BRB e BMB. **Fonte: Próprio autor.**

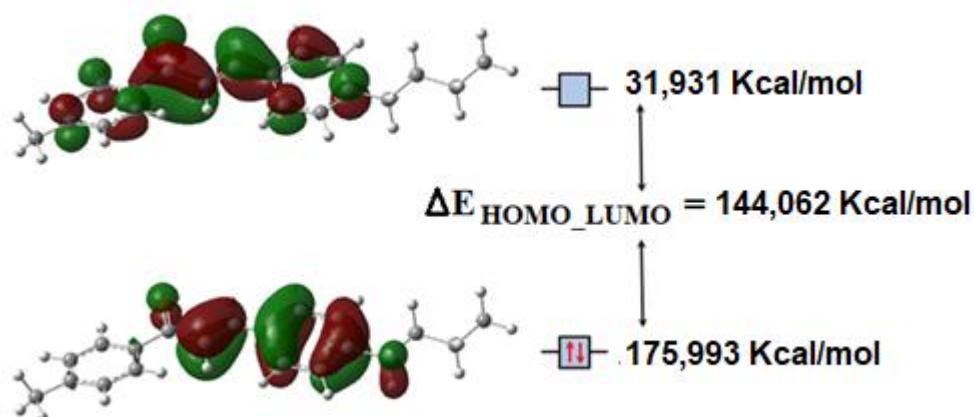
4.2 MODELAGEM MOLECULAR

A partir dos cálculos da densidade eletrônica $\rho(r)$, foi possível determinar algumas propriedades eletrônicas das moléculas BRB e BMB. As isosuperfícies de FMO deslocalizadas são mostradas na Figura 9 e as energias HOMO e LUMO são mostradas na Tabela 2. Os dados mostraram que a energia HOMO em BRB é $\approx 2,0\%$ menor que a energia HOMO em

BMB. Uma pequena diferença infere um caráter um pouco mais básico à chalcona bromada.

Por outro lado, a energia do LUMO de BRB é $\approx 14,8\%$ menor que a do LUMO de BMB, conferindo um caráter que, conseqüentemente, é mais ácido ao primeiro. As lacunas de energia dos orbitais HOMO e LUMO também indicaram que o grupo substituinte $-\text{CH}_3$ torna a molécula BRB ligeiramente mais estável que BMB (Tabela 2).

(a)



(b)

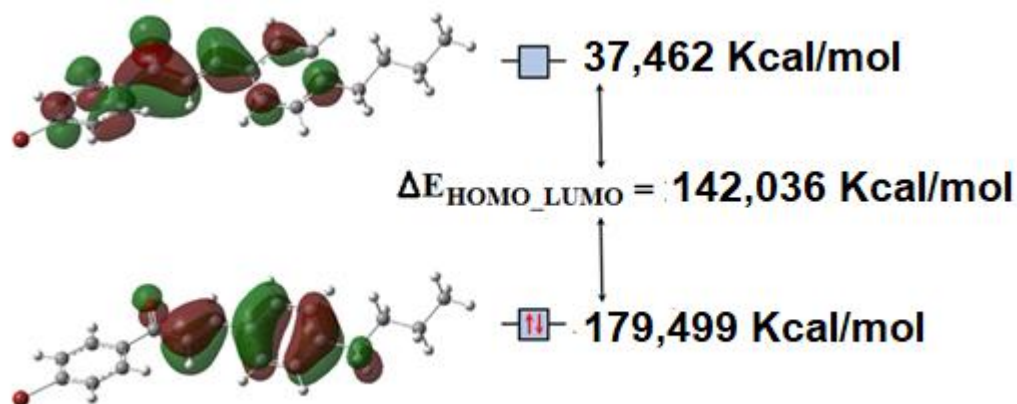


Figura 9 - Gráficos HOMO e LUMO para (a) BRB e (b) BMB obtidos no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p).Fonte: **Próprio autor.**

Com base nos valores das energias FMO, temos a dureza química:

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v = \frac{I - A}{2} \quad (11)$$

das chalconas foi verificada, o que os orbitais em BRB possuem 1,4% a mais, em relação à dureza química. Essa diferença indica que os orbitais

desta molécula são menos polarizáveis que os orbitais de BMB. Além disso, os valores calculados para o potencial químico:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\frac{I+A}{2} = -\chi \quad (12)$$

mostraram que o BRB tem maior capacidade de transferir carga durante processos químicos, pois possui um valor de μ 4,2% maior, o que também justifica seu caráter um pouco mais básico. Nas Equações 11 e 12, E é a energia do sistema, N é o número de elétrons, v é o potencial externo, $I(E)$ é o potencial de ionização de HOMO, e $A(E)$ é a afinidade eletrônica de LUMO.

Tabela 2. Índice de reatividade das chalconas BMP e BBP, obtidas no nível de teoria M06-2X/6-311++G(d,p).

Descritores	BBP (kcal/mol)	BMP (kcal/mol)
E_{HOMO}	-175,993	-179,499
E_{LUMO}	-31,931	-37,462
<i>gap</i> *	144,062	142,036
Energia de ionização (I)	175,993	179,499
Afinidade eletrônica (A)	31,931	37,462
Eletronegatividade (χ)	103,962	108,480
Potencialquímico (μ)	-103,962	-108,480
Dureza química (η)	144,062	142,036
Índice de eletrofinidade (ω)	37,512	41,426

**Ogap de energia é a diferença entre os níveis de energias*

HOMO e LUMO, *gap* = $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$.

A partir dos valores de μ e η calculados para as quinolina-chalconas, foram obtidos os valores dos índices globais de eletrofilicidade para os compostos:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (13)$$

que mede a natureza eletrofílica de uma molécula. Uma caracterização quantitativa desta descrição foi realizada para várias moléculas orgânicas, em que os resultados teóricos mostraram que, para eletrófilos fortes $\omega > 1,5$ eV (ou $\omega > 35$ kcal/mol), para eletrófilos moderados $0,8 \text{ eV} < \omega < 1,5 \text{ eV}$ (ou $18 \text{ kcal/mol} < \omega < 35 \text{ kcal/mol}$) e, finalmente, para eletrófilos marginais $\omega < 0,8 \text{ eV}$ (ou $\omega < 18 \text{ kcal/mol}$). Comparado a esses resultados, é possível inferir que tanto o BRB quanto o BMB são eletrófilos fortes, sendo que os resultados encontrados foram, respectivamente, 35,7 e 44,8 kcal/mol, respectivamente.

A eletrofilicidade de um composto pode ser avaliada localmente a partir da função de Fukui, que determina as regiões de ataque nucleofílica,

$$f^+ = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^+ \quad (14)$$

eletrofílico,

$$f^- = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^- \quad (15)$$

ou radicais,

$$f^0 = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^0 \quad (16)$$

Logo, por meio dos mapas MEP obtidos para as moléculas de quinolina-chalcona BRB e BMB (Figura 10), observamos pela cor vermelha que os átomos de oxigênio possuem alta densidade de carga de modo que configuram regiões nucleofílicas das moléculas. Avaliando as isosuperfícies obtidas para a função f^+ (Figura 10), notamos que os átomos de O presentes nos grupos dos anéis podem realizar ataques nucleofílicos durante processos químicos, incluindo o O₄ do BRB (FUKUI, K., 1979).

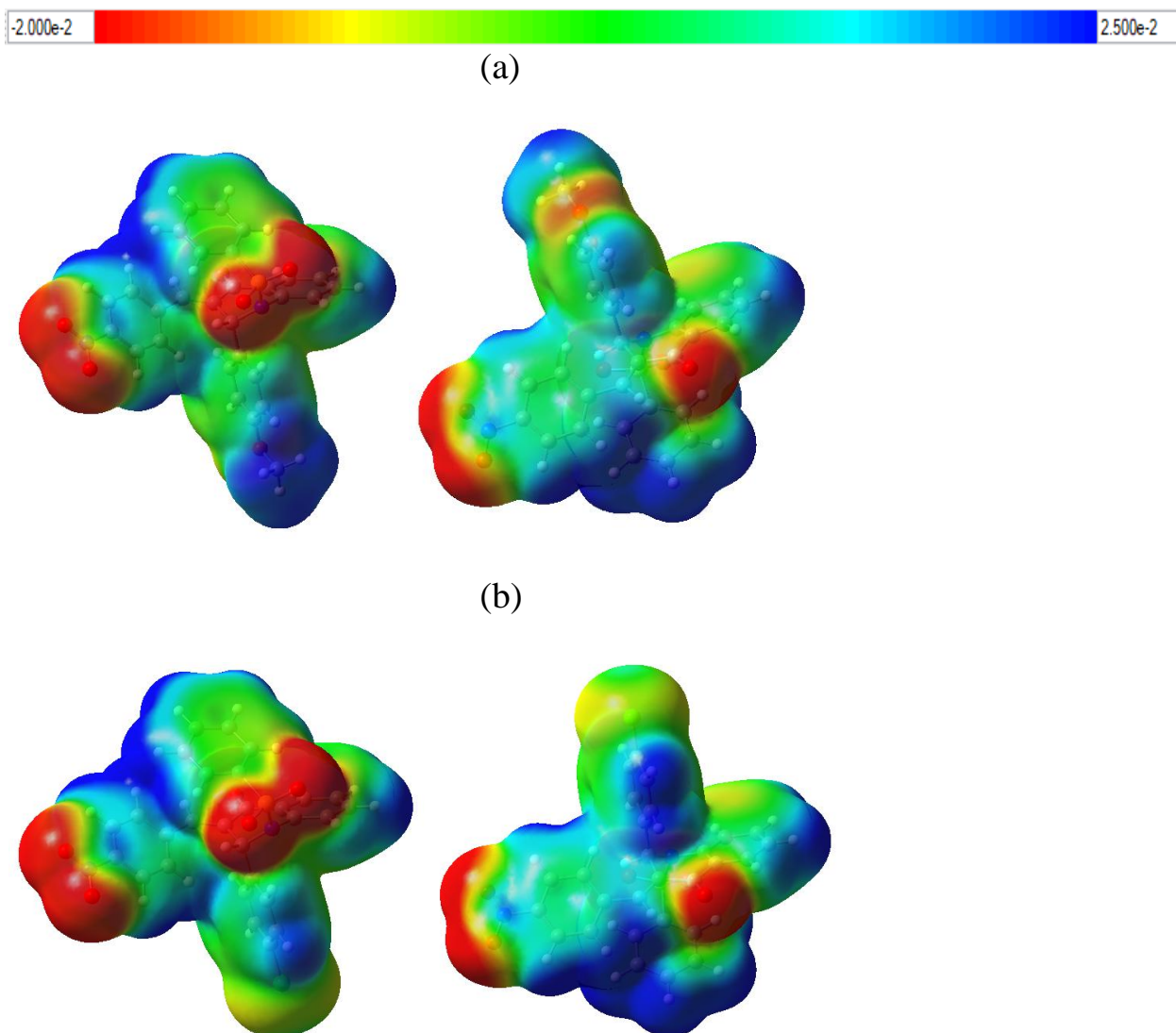


Figura 30 - Superfície MEP em $\rho(r) = 4,0 \times 10^{-4}$ elétrons/contorno de Bohr da densidade eletrônica total de SCF para (a) SUCO e (b) SUNO no M06-2X/6-311++G(d, p) nível teórico. **Fonte: Próprio autor.**

4.3 CARACTERÍSTICAS DO ARRANJO SUPRAMOLECULAR

A Superfície de Hirshfield indica as características da densidade eletrônica do cristal, os fragmentos moleculares do espaço ocupado por uma molécula enquanto as impressões digitais (gráficos 2D) indicam as porcentagens de força de interações envolvidas nos modos de empacotamento do cristal. Consideradas por DNOM (Distância Normalizada entre os Átomos Doador e Aceptor de Hidrogênio), ou seja, as regiões de

doadores e receptores são baseadas na função normalizada da distância ao núcleo mais próximo interno à superfície.

Considerando que a distância do ponto ao núcleo mais próximo externo à superfície representa as regiões de espaço onde as moléculas estão em contato umas com as outras. A superfície de Hirshfeld mostra as porcentagens de interações de impressões digitais geradas pelo programa *Crystal Explorer*. As principais interações estão em H-H, sendo os contatos mais próximos, seguidos pelo C-H e O-H, enquanto a menor interação é o C-C que representa as interações C—H... π (SPACKMAN, M., A., 2009).

Ataques eletrofílicos, de acordo com a isosuperfície da função f , podem ocorrer no átomo C₂₉ do grupo do BRB. De fato, como o -CH₃ é um grupo doador de elétrons e, além disso, o átomo de O₄ é muito eletronegativo, o C₂₉ adquire uma carga parcial positiva, tornando-o suscetível a ataques eletrofílicos.

A partir do mapa MEP, é possível observar (cor azul) que a região sobre o grupo -CH₃ possui baixa densidade de carga, apresentando caráter eletrofílico. Na região do grupo BMB, observamos que esse tipo de ataque não ocorre. Na região, ataques eletrofílicos podem ocorrer nos átomos C₄, C₅, C₆ e C₇. Comparando com o LUMO em ambos os compostos descritos acima, observamos que as informações indicam a mesma tendência, uma vez que são regiões formadas por orbitais que tendem a capturar elétrons.

No anel, os átomos de C₁₃ (ou C₁₅) e C₁₁ também são suscetíveis a ataques eletrofílicos, uma vez que estes causam a minimização da densidade de carga desses átomos e tornando-os eletrofílicos. Finalmente, no anel A, os átomos de carbono na posição meta podem sofrer ataques eletrofílicos. No entanto, no BMB, a posição orto oposta também é suscetível a esse tipo de ataque (BRONDANI, P.B., 2019).

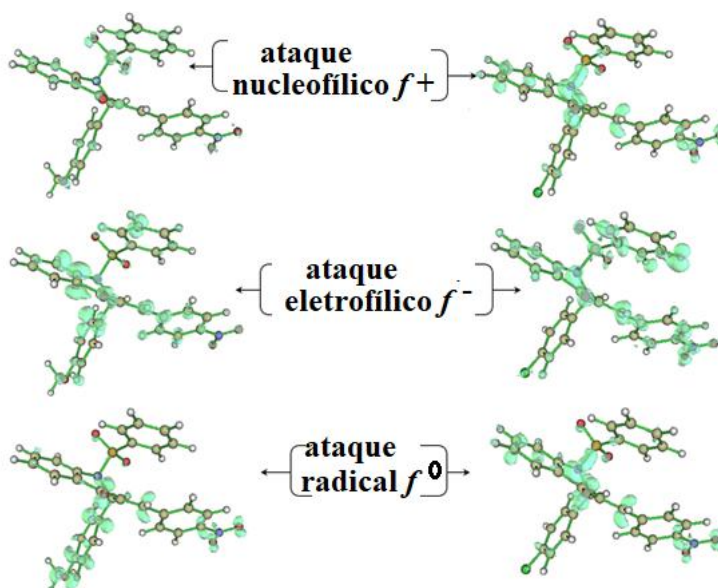


Figura 41 - O ataque ou uma reação em que um núcleo reage com um íon que atua por intermédio de um par de elétrons disponível. **Fonte: Próprio autor.**

A comparação dos arranjos supramoleculares das quinolina-chalconas BRB e BMB mostrou que a substituição do átomo de cloro pelo grupo $-\text{CH}_3$ no anel E alterou os padrões de interações intermoleculares nos respectivos cristais.

Inicialmente, uma interação entre o anel E e o grupo $-\text{NO}_2$ do nitrobenzeno ($\text{C}_{19}-\text{H}_{19}\cdots\text{O}_6$) foi observada em compostos, cujas distâncias entre o átomo de H e o átomo aceptor diferem em apenas 0,5%, enquanto o D-H-A os ângulos diferem em 20,3%. Essa diferença está relacionada ao fato de que, no BRB, representado pelo HS na Figura 12a, enquanto na molécula de CH_3 , no BMB, não realiza outras interações, além das já mencionadas.

A porção quinolina de ambos os compostos forma dímeros: no BRB, pela interação $\text{C}_9-\text{H}_9\cdots\text{O}_3$ (dímero 3), enquanto no BMB, pela interação $\text{C}_{28}-\text{H}\cdots\text{O}_3$. Além da formação deste dímero, duas outras interações em cadeia foram observadas no BRB através de contatos entre o anel B e o grupo ($\text{C}_8-\text{H}_8\cdots\text{O}_5$) e contatos com o grupo do anel D ($\text{C}_{15}-\text{H}_{15}\cdots\text{O}_3$).

O anel A também participa da formação de dímeros nos compostos, de

modo que, no BMB, essa porção da molécula forma um dímero por meio de contatos com o grupo ligado ao Bromo, pelas interações intermoleculares $C_{24}-H \cdots O_5$ e $C_{25}-H \cdots O_6$; também, o anel A participa da interação $C_{28}-H \cdots O_3$ acima mencionada.

Por outro lado, no BRB, observamos apenas a formação do dímero 2 (Figura 13), pela interação $C_{28}-H_{28} \cdots O_1$. Uma unidade assimétrica BRB é responsável pela formação de três dímeros no arranjo supramolecular. O dímero 1, no BRB, está no centro da cela unitária, onde realiza as interações $C_{12}-H_{12} \cdots O_4$ e $C_{13}-H_{13} \cdots O_4$, em 2.591 e 2.653 Å, respectivamente, e pode ser descrito por $R_2^2(22)$. Além disso, a formação de uma interação empilhada $\pi \cdots \pi$ foi observada entre o anel E das moléculas em 4,324 Å (Figura 13).

O dímero 2 (Figura 18b) é formado pela interação $C_{28}-H_{28} \cdots O_1$, a 2.589 Å, e é descrito por $R_2^2(10)$. Finalmente, o dímero 3 (Figura 12c) é formado pelas interações $C_9-H_9 \cdots O_3$, descritas por $R_2^2(10)$. Além disso, outras interações foram observadas no arranjo supramolecular do BRB. Para saber, $C_8-H_8 \cdots O_5$, a 2,366 Å, descrito por $C_1^1(13)$ (Figura 19d), $C_{15}-H_{15} \cdots O_3$, a 2,511 Å, descrito por $C_1^1(13)$ e $C_{19}-H_{19} \cdots O_6$, a 2,586 Å, descrito por $C_1^1(8)$ (Figura 12d).

A análise de impressão digital 2D (Figura 14) mostrou que 31,8% do HS da chalcona corresponde a contatos $O \cdots H$, 13,4% a contatos $C \cdots H$, 42,8% a contatos $H \cdots H$ e apenas 4,9% a contatos $C \cdots C$ Contatos. Este último está relacionado aos contatos empilhados $\pi \cdots \pi$ observados no dímero 1 (VAZ, W.F., 2017).

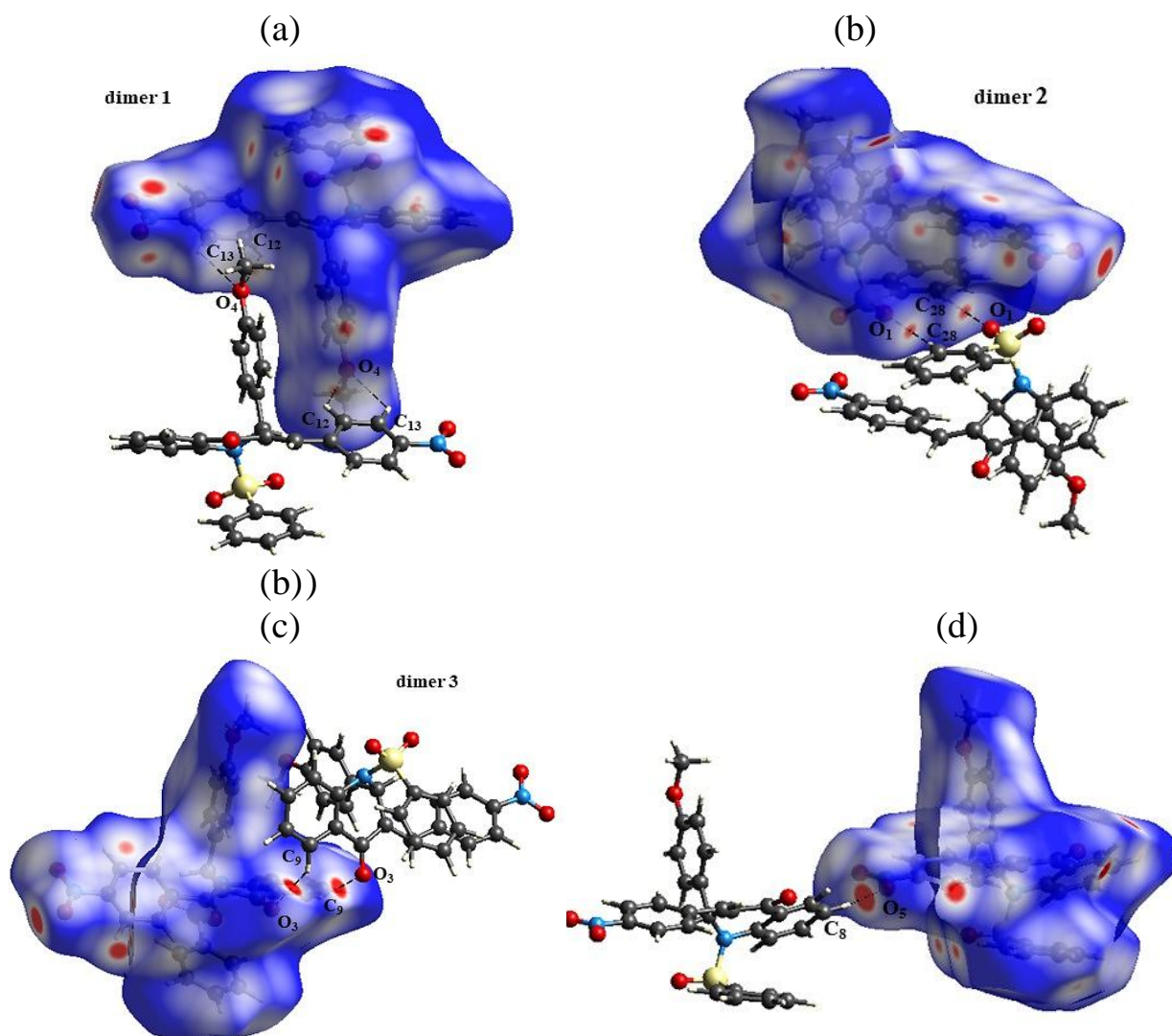


Figura 5– Anel E das moléculas com a energia de interação, obtida a partir do estado de menor energia do dímero causa a separação das moléculas que o compõe. As variações na energia total do sistema são a diferença entre a energia encontrada para o dímero de menor energia (mais estável) e o complexo separado. **Fonte: Próprio autor.**

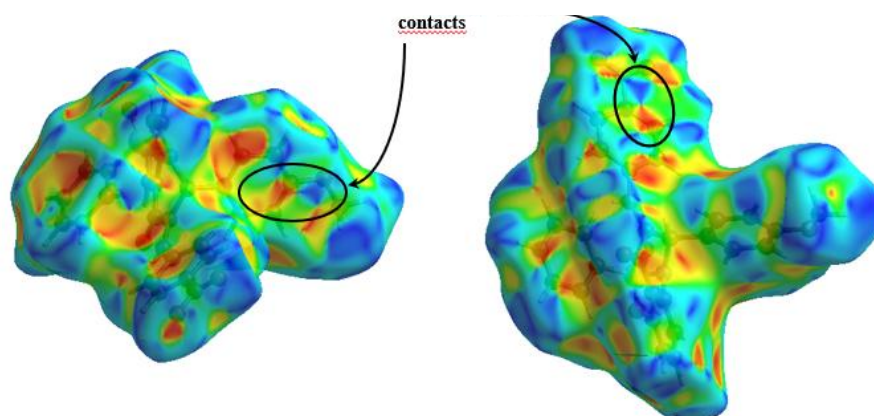


Figura 6 - Região eletrônica das moléculas, que é dividida em uma região central e valência. Os elétrons do centrosão substituídos por um potencial e os elétrons de valência são tratados explicitamente como região de contato. **Fonte: Próprio autor.**

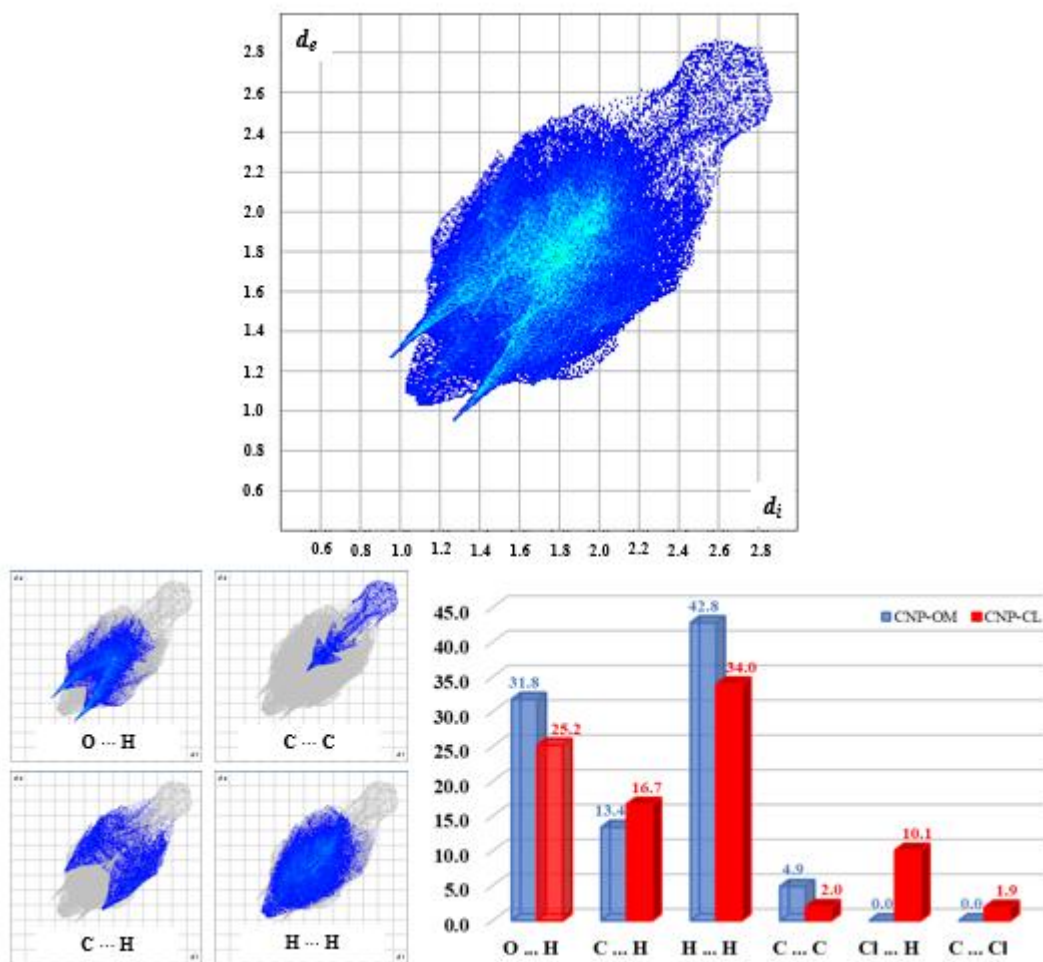


Figura 147 - Dados estatísticos da região eletrônica das moléculas, demonstram as simulações devidamente realizadas e separadas em seções que vão de acordo com o tipo de ligação química envolvida: covalente polar, covalente apolar e iônico. Analisamos as características peculiares de cada região eletrônica bem como sua relação com outras variáveis microscópicas já citadas: cargas parciais e distâncias interatômicas. **Fonte: Próprio autor.**

Tabela 3. Parâmetros topológicos calculados para as interações moleculares de 2,3-DMB no ponto crítico de ligação

Interação	H...A (Å)	D-H...A (°)	$\rho_{BCP}^{(a)}$ (a.u.)	$\nabla^2\rho_{BCP}^{(b)}$ (a.u.)	$G(\mathbf{r})^{(c)}$ (a.u.)	$v(\mathbf{r})^{(d)}$ (a.u.)	$h(\mathbf{r})^{(e)}$ (a.u.)	$\frac{G(\mathbf{r})}{ v(\mathbf{r}) }$
BRB								
C ₁₂ -H...O ₄	2,591	124,85	0,0076	0,0283	0,0060	-0,0050	0,0011	0,8
C ₁₃ -H...O ₄	2,653	121,67	0,0066	0,0257	0,0054	-0,0044	0,0010	0,8
C ₂₈ -H...O ₁	2,589	147,79	0,0058	0,0222	0,0045	-0,0035	0,0010	0,8
C ₉ -H...O ₃	2,464	142,67	0,0086	0,0308	0,0065	-0,0053	0,0012	0,8
C ₁₉ -H...O ₆	2,586	147,01	0,0062	0,0227	0,0047	-0,0038	0,0009	0,8
C ₁₅ -H...O ₃	2,511	148,46	0,0075	0,0270	0,0056	-0,0045	0,0011	0,8
C ₈ -H...O ₅	2,366	155,04	0,0103	0,0390	0,0080	-0,0063	0,0017	0,8
BMB								
C ₁₂ -H...O ₁	2,528	135,40	0,0079	0,0297	0,0062	-0,0050	0,0012	0,8
C ₂₄ -H...O ₅	2,591	136,78	0,0059	0,0197	0,0042	-0,0035	0,0007	0,8
C ₁₃ -H...O ₂	2,441	167,70	0,0091	0,0325	0,0067	-0,0054	0,0014	0,8
C ₂₅ -H...O ₆	2,673	154,97	0,0059	0,0197	0,0042	-0,0035	0,0007	0,8
C ₂₈ -H...O ₃	2,655	164,08	0,0058	0,0193	0,0041	-0,0034	0,0007	0,8
C ₂₁ -H...O ₅	2,572	122,19	0,0075	0,0293	0,0061	-0,0049	0,0012	0,8

^(a)Densidade eletrônica total no BCP; ^(b)Laplaciano de densidade eletrônica em BCP; ^(c)Energia Kinect Lagrangeana; ^(d)Densidade de energia potencial; ^(e)Densidade de energia total.

Os resultados mostram-se que os parâmetros topológicos energéticos estão relacionados com $\nabla^2\rho$, onde $h(\mathbf{r})$ corresponde à energia de densidade eletrônica, $G(\mathbf{r})$ à densidade de energia cinética e $v(\mathbf{r})$ à densidade de energia potencial. Para ligações H foi mostrado que a intensidade da interação é muito forte para valores de $\nabla^2\rho < 0$ e $h < 0$, forte para valores de $\nabla^2\rho > 0$ e $h < 0$ e fraca ou moderada para valores de $\nabla^2\rho > 0$ e $h > 0$.

No caso de interações no arranjo supramolecular das quinolinas-chalconas BRB e BMB, por analogia, as interações são fracas. Além disso, os valores encontrados para a razão $|v|/G$ mostraram que a densidade de energia potencial é menor que a densidade de energia cinética, indicando que o fluxo eletrônico internuclear é pequeno entre os atratores, resultando em interações fracas. Assim, concluímos que as interações têm um caráter de van der Waals nos arranjos supramoleculares de ambos os compostos.

A partir desta breve descrição do método e dos parâmetros topológicos

obtidos (Tabela 3), observamos que a densidade eletrônica é muito baixa ($\rho < 0,1$) entre dois atratores que formam a interação intermolecular (ANUGRAH, D., 2022). Além disso, os valores de $\nabla^2\rho > 0$ indicam que os elétrons estão esgotados no pontos críticos de ligação, configurando interações de camada fechada.

Pelo teorema do virial:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + v(\mathbf{r}) \quad (17)$$

em unidades atômicas, e pela expressão:

$$h(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + v(\mathbf{r}) \quad (18)$$

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules), as propriedades observáveis de um sistema químico estão contidas em sua densidade eletrônica (ρ), de modo que o vetor gradiente de ρ define os caminhos de ligação, a partir de núcleos atômicos (atratores). Desta forma, os pontos localizados entre dois atratores são originados e chamados de pontos críticos de ligação.

Por conseguinte, a localização desses pontos críticos é feita pela densidade eletrônica Laplaciana ($\nabla^2\rho$), que descreve a concentração eletrônica no ponto crítico de ligação. Em interações compartilhadas, como em uma ligação covalente, os elétrons são acumulados no ponto crítico de ligação, resultando em $\nabla^2\rho < 0$; por outro lado, em interações de camada fechada, como em ligações parcialmente covalentes, ligações de hidrogênio ou interações de van der Waals, os atratores suportam toda a carga e $\nabla^2\rho > 0$.

As chalconas caracterizam a estrutura cristalina, que descreve pela estrutura com precisão a partir do conjunto de dados obtidos com a difração de raios X. As duas chalconas foram comparadas afim de estabelecer parâmetros nos quais a caracterização estrutural do estado sólido do sistema cristalino ortorrômbico no grupo espacial.

Por fim, o Pbc_a é estabilizado por C — H ••• π , C - O ••• π e π ••• π interações intermoleculares, com não -conformação molecular planar, indicando uma possível solubilidade aquosa melhorada. Sendo a cristalografia utilizada neste trabalho, como uma metodologia para a elucidação do comportamento da molécula. Esta comparação poderá ser utilizada em outras moléculas cristalinas disponíveis no mercado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AMBROSIO, André L. B.; FRANCHINI, Kléber. G, Cristalografia macromolecular: a biologia sob a ótica dos raios X, **Ciência & Cultura**. vol.69 no.3 São Paulo jul./set. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602017000300009>, 2017.

ANUGRAH, Daru, S. B.; DARMALIM, Laura, V.; POLANEN, Muhammad, R.I.; PUTRO, P.A.; SASONGKO, N.A.; SIAHAAN, P.; RAMADHAN, Z.R. Quantum Chemical Calculation for Intermolecular Interactions of Alginate Dimer-Water Molecules. **Gels**, 8, 703. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels8110703>, 2022.

BALZUWEIT, Karla. Preparation of amorphous and crystalline Ag/TiO₂ nanocomposite thin films. **Applied Surface Science**, v. 265, p. 130-136, 2013.

BARBOUR, Leonard J., 2.03 - Single-Crystal X-ray Diffraction, **Science Direct**, Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12493-X>, 2017.

BARTOLONI, Fernando H.; CISCATO Luiz F. M. L.; AUGUSTO, Felipe A.; BAADE Wilhelm J. Transferência de elétrons inversa na quimiexcitação da reação peróxi-oxalato usando ativadores facilmente redutíveis. **Química. Nova**, Vol. 33, No. 10, 2055-2063, 2010.

BERNARDINELL G, et al. **International Journal of Quantum Chemistry: Quantum Biology Symposium**, 1994, 21, 117-131.

BERNARDINELLI G., et al, **Computational Studies of the Structures and Properties of Potential Antimalarial Compounds Based on the 1,2,4-Trioxane Ring Structure.1 Artemisinin-Like Molecules**, J. Quant.Chem.: Quant.Symp.Suppl, EUA, n°21, p.117-131,1994.

BEZERRA, Aline F., Ligações de hidrogênio intramoleculares: um estudo teórico de compostos di-carbônicos. 2009. 130 f. **Dissertação (Mestrado em Química)** - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. W. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials- The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **J.Comp.Chem**.vol.

11. p. 361-373. 1990..

BRONDANI, Patrícia B.; MITTERSTEINER, Mateus; VOIGT, M. A. ; KLINKOWSK, B. H. ; SCHARF, D. R. ; JESUS, P. C. . Synthetic Versatility of Lipases: Application for Si2O Bond Formation and Cleavage. **Synthesis-Stuttgart**, v. 2019, p. 477-485, 2019.

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

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

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

DE OLIVEIRA, Aldo S. ; PALOMINO-SALCEDO, DAVID L. ; ZAPP, Eduardo ; BRONDANI, Daniela ; HOPPE, Thaynara D. ; BRONDANI, Patrícia B. ; MEIER, Lidiane ; JOHANN, Susana ; FERREIRA, Leonardo L. G. ; ANDRICOPULO, Adriano D. . Molecular docking and quantum studies of Lawsone dimers derivatives: New investigation of antioxidant behavior and antifungal activity. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 00, 2019.

DOS SANTOS, L. B. K. (UNIFAP/UFGA) ; CARVALHO L. C. (UNIFAP/UFGA) ; DE OLIVEIRA, H. M.(ABQ-AP/SEED-AP) ; FREIRE A. P. da S. (SEED-AP) ; BORGES, R. Da S. (UFGA), **59º Congresso Brasileiro de Química**, 2019, UFGA

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

FOOK, Marcus V. L.; CARDOSO José B., **Estrutura cristalina**, Ed Artiber, São Paulo-SP, p 15-23, 2015.

FUKUI, K.; **Angewandte Chemie - International Edition** 1982, 21, 801.

FUKUI, K.; **Science** (1979) 1982, 218, 747.

FURTINI, Isabela V. **Estratégias de seleção em testes de progênies visando à obtenção de clones de eucalipto para a indústria de celulose**, Tese de doutorado, Universidade Federal de Lavras, 2011, Lavras-MG

GIACOVAZZO, C.; MÔNACO, H. L.; ARTIOLI, G.; VITERBO, D.;

MILANESIO, M.; GILLI, G.; GILLI, P.; ZANOTTI, G.; FERRARIS, G. **Fundamentals of Crystallography**. 3. ed. New York: IUCR- Oxford University Press, 2011.

GLUSKER J. P.; TRUEBLOOD K. N. **Crystal Structure Analysis: A Primer**. New York: Oxford University Press, 2010. 276 p.

GONÇALVES, Alécia M^a; SILVA Camilla C. dos S.; GOMES Fabiana A compreensão de conceitos e modelos de ligações químicas no curso de licenciatura em química, IFG-Campus Uruaçu, **SCIENTIA NATURALIS**, Disponível em: <http://revistas.ufac.br/revista/index.php/SciNat>, 2021.

GOPAKUMAR, T. G.; MEISS, J.; POULADSAZ, D.; HIETSCHOLD, M. Homo- lumo gap shrinking reveals tip-induced polarization of molecules in ultrathin layers: tip-sample distance-dependent scanning tunneling spectroscopy on d (ni, pd, and pt) phthalocyanines. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 7, p. 2529-2537, 2009.

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Revista Scielo**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>>, 2010.

HAMMOND, Christopher. **The Basics of Crystallography and Diffraction**. New York: IUCr Oxford University Press, 2009.

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

KLEIN, C. e HURLBUT, C. S. Jr, **Manual of Mineralogy** (after J.D. Dana). 21^a Edição Revisada, Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc. 681p., 1993.

LADD, M.; PALMER, R. **Structure Determination by X-Ray Crystallography**. 2. ed. New York: Kluwer Academic, 2003.

LIANG, Jiashun ; MA, Feng ; HWANG, Sooyeon ; WANG, Xiaoxia ; SOKOLOWSKI, Joshua ; LI, Qing ; WU, Gang ; SU, Dong. Atomic Arrangement Engineering of Metallic Nanocrystals for Energy-Conversion Electrocatalysis, **Science Direct**, 2019

LIU, X. F.; ZHENG, C. J.; SUN, L. P.; LIU, X. K.; PIAO, H. R. Synthesis of new chalcone derivatives bearing 2,4-thiazolidinedione and benzoic acid moieties as potential antibacterial agents. **Eur. J. Med. Chem.** vol. 46. p. 3469-3473. 2011.

MARTINS, R. A. A Descoberta dos Raios X: O primeiro comunicado de Röntgen. **Revista Brasileira de Ensino de Física**. 20, 373-39, 1998.

MICHA, David A., **Molecular Interactions, Concepts and Methods**, John Wiley & Sons, 3ª Edição, University of Florida, 2020.

NAPOLITANO, Hamilton B.; CAMARGO, Ademir J. ; MASCARENHAS, Yvonne P.; VECANTO, Ivo; LARIUCCI, Carlito. Análise da Difração dos Raios x. **Revista Processos Químicos**. vol. 1.p. 35-45. 2007.

PECHARSKY, Vitalij K.; ZVALIJ, P. Y., “Fundamentals of diffraction,” in *Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*, **New York Springer**, p. 176, 2003

SCHWARTZBACH, Cândia ; HICKMANN, Tássia ; A transformada de Fourier e o processamento eletrônico de sinais. R. Eletr. Cient. Inov. Tecnol, Medianeira, Edição Especial Cadernos Matemática, E – 5099, 2017.

SETH, Saikat Kumar ; DAS, Nirmal Kumar ; AICH, Krishnendu ; Sen, Debabrata ; FUN, Hoong-Kun ; GOSWAMI, Shyamaprasad. Diverse structural assemblies of a series of ninhydrin derivatives: Quantitative analyses from experimental and theoretical studies. **Journal of Molecular Structure**, Volume 1048, p. 157-165. Disponível em: 10.1016/j.molstruc.2013.05.048, 2013.

SMAALEN, Sander V., **Incommensurate Crystallography**, Edition, illustrated, reprint; Publisher, OUP Oxford; ISBN, 0198570821, 9780198570820, 2007.

SPACKMAN, Mark, A., JAYTILAKA, Dylan. Hirshfeld surface analysis, **CrystEngComm Journal**, 2009.

SPACKMAN, Peter, R., CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals, **Journal applied crystallography**, 2021.

STERNBERG, S., **Group theory and physics**. Cambridge University Press. 444 pg, 2005.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-ray Structure Determination: a practical guide**. New York: Wiley-VCH, 453 p, 1989.

TILLEY, Richard J. D., (*tradução em Português*) De Andrade F. R. D. **Crystal and Crystal Structures**, p.15 e p.28, 1ª ed.; John Wiley & Sons, Inc.: United Kingdom, 2006

TORRIANI, Iris L. . **Cristalografia: uma ciência multidisciplinar**, **Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, Cienc. Cult. vol.66

no.3 São Paulo Sept. 2014. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252014000300002> 2014>

TREMAYNE, Maryjane, GRICE, L., PYATT, J.C., SEATON, C.C., Kariuki, B.M., Tsui, H.Y., Price, S.L., Cherryman, J.C., Characterization of complicated new polymorphs of chlorothalonil by X-ray diffraction and computer crystal structure prediction., **Journal of the American Chemical Society**, 126:7071, 2004.

VAZ, Wesley F.; CUSTODIO, J. M. F. ; RODRIGUES, N. M. N. ; SANTIN, L. G. ; OLIVEIRA, S. S. ; GARGANO, R. ; OSÓRIO, F. A. P. ; AQUINO, G. L. B. ; CAMARGO, A. J. ; OLIVEIRA, M. S. ; NAPOLITANO, H. B. . A novel dihydrocoumarin under experimental and theoretical characterization. **Journal of Molecular Modeling**, v. 23, p. 315, 2017.

VELARDEZ, Gustavo Fabian et al. Estudo das estruturas e transições eletrônicas s1-s0 em ácido aspártico (asp), e em complexos asp-h2o ligados por pontes de hidrogênio usando cálculos ab initio, **Anais IV CONAPESC**. Campina Grande: Disponível em:
<<https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/56821>>, 2019

WASEDA, Y.; MATSUBARA, E.; SHINODA, K. **X-ray Diffraction Crystallography**:Introduction, examples and solved problems. New York: Springer, 310 p, 2011.

WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R.; **Discovering chemistry with natural bond orbitals**; 1ed ed.; John Wiley & Sons, Inc.: USA, 2012.

WEINSTEIN, H.; Osman, R.; Green, J. P.; Topiol, S.; **In Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials**; Springer US: Boston, MA, 1981; pp. 309–334.

WIJEKOON, M. M. J. O.; BHAT, R.; KARIM, A. A. Effect of extraction solvents on the phenolic compounds and antioxidant activities of bunga kantan (*Etilingera elatior* Jack.) inflorescence. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 24, n. 4-5, p. 615-619, 2011.

WOOLFSON, M. M., **An Introduction to X-Ray Crystallography**, Cambridge Press, Great Britain, 1970.

7.AXEXO 1: Artigo publicado.



Article

Insights on potential photoprotective activity of two butylchalcone derivatives: synthesis, spectroscopic characterization and molecular modeling

Antônio S. N. Aguiar¹, Pablo G.M. Dias¹, Jaqueline E. Queiroz², Pollyana P. Firmino³, Jean M.F. Custódio⁴, Lucas D. Dias^{1,5,*}, Gilberto L.B. Aquino², Ademir J. Camargo¹ and Hamilton B. Napolitano^{1,5,*}

- ¹ Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil; toninho.quimica@gmail.com; engcvil.pablo@gmail.com; ajc@ueg.br
 - ² Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil; jaqueevan.je@gmail.com; gilberto.benedito@ueg.br
 - ³ São Carlos Institute of Physics, University of São Paulo, 13566-590, São Carlos, SP, Brazil; Polly.Firmino@outlook.com
 - ⁴ Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556, USA; jeanmfcustodio@gmail.com
 - ⁵ Laboratório de Novos Materiais, Universidade Evangélica de Goiás, Cidade Universitária, 75083-515, Anápolis, GO;
- * Correspondence: lucasdanillodias@gmail.com; hamilton@ueg.br

Abstract: The development of photoprotective agents presents a growing interest due to skin disorders (e.g.: cancer). In order to obtain natural-based compounds with potential photoprotective activity, we promote the synthesis and extensive characterization of a butylchalcone derivative (*E*)-3-(4-butylphenyl)-1-(4-methylphenyl)-prop-2-en-1-one (BMP). Also, we carried out a comparative analysis of two chalcones bearing a methyl (BMP) and bromo (BBP) substituent groups (at *para* position) – on respective electronic structures and supramolecular arrangement – using density functional theory (DFT). Through theoretical calculations carried out by DFT, it was possible to verify its antioxidant property by the mechanisms of free radical scavenging, H-atom transfer (HAT) and one-electron transfer (ET), and their stabilities. Finally, from the analysis of chalcone's electronic transitions in the excited state calculated by the time-dependent (TD)-DFT method as well as UV-vis absorption spectra of the BMP and BBP (200-390 nm), it is possible to highlight their potential use as organic photoprotective agents.

Keywords: butylchalcone; X-ray diffraction; supramolecular arrangement; DFT; sunscreen

Citation: To be added by editorial staff during production.

Received: date
Revised: date
Accepted: date
Published: date



Copyright: © 2022 by the authors.
Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Due to health challenges of skin diseases such as cancer and actinic keratoses, there is a great interest on development of photoprotective agents to avoid damaging to the skin[1,2]. Moreover, these photoprotective agents should present low cost/toxicity and ultraviolet (UV) absorption property[3]. In this regard, the natural product derivatives have been shown as promising photoprotective agents for instance plant extracts (i.e.: *Ginkgo biloba* and *Lippia* sp.), green propolis, caffeic acids derivatives[4], and chalcones (1,3-diaryl-2-propen-1-ones)[5]. Among these natural products, chalcones is a versatile class of natural-based compounds which possesses a set of pharmacological properties such as antioxidant, anticancer, antidiabetic, larvicidal, antibacterial, antiparasitic, anti-inflammatory, neuroprotective agents, insecticidal[6]

as well as optics properties[7-9] including photoprotective activity due to their UV-absorbing and antioxidant properties.

In order to obtain chalcone-based sunscreen agents with ideal physical and chemical properties, the understanding of their molecular structure as well as structure-activity relationship present a pivotal role. By the way, there are several examples in literature reporting the molecular design of chalcones with different groups (electron-donating and withdrawing) such as bromo, butyl, methyl, nitro, dimethylamino[10,11]. These modulations on molecular structures of chalcone modify their pharmacokinetic and pharmacodynamics properties as well as the properties of cosmetic agents (e.g.: sunscreen)[5].

Herein, we described the synthesis of a butylchalcone derivative (*E*)-3-(4-butylphenyl)-1-(4-methylphenyl)-prop-2-en-1-one (BMP) and its structural description by X-ray diffraction. Moreover, we promoted a comparative analysis of two chalcones bearing a methyl (BMP) and bromo (BBP)[12] substituent groups (at *para* position) on the molecular and electronic structures, and on the supramolecular arrangement through density functional theory (DFT). Additionally, BMP chalcone was fully characterized by a set of spectroscopy characterizations namely Ultraviolet-visible (UV-vis) spectroscopy, ¹H- ¹³C- nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and Raman spectroscopy. The use of BMP and BBP chalcone derivatives as a potential sunscreen agent (Figure 1) was proposed on the basis of their observed optical properties.

Figure 1. Molecular structures of (*E*)-3-(4-butylphenyl)-1-(4-methylphenyl)-prop-2-en-1-one (BMP) and (*E*)-3-(4-butylphenyl)-1-(4-bromophenyl)-prop-2-en-1-one (BBP).

2. Materials and Methods

2.1. Synthesis and crystallization

All solvents and chemicals were commercially obtained from Sigma-Aldrich. Initially, 4-methylacetophenone (1 mmol; 134 mg), 4-butylbenzaldehyde (1 mmol; 162 mg), and ethanol (1 mL) were added to a volumetric flask. Subsequently, pulverized KOH (1 mmol; 56.1 mg) was also added and the reaction was mixture by manual shaking for 3 min, at 25 °C. A white precipitate product was obtained, filtrated by vacuum filtration, and crystallized using ethanol. (*E*)-3-(4-butylphenyl)-1-(4-methylphenyl)prop-2-en-1-one (BMP) was obtained in 92% yield (0.92 mmol; 256 mg). Then, in a conical flask, the crystal growth of BMP was performed using dichloromethane and chalcone. The crystals were obtained by slow evaporation method keeping the mixture at 25 °C, for 80 h.

2.2. Spectroscopic characterization

A UV-Vis spectrum was obtained using a Cary 5000 UV-Vis-NIR spectrometer and DMSO as solvent. ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained on a Bruker Avance 500MHZ NMR spectrometer using TMS and CDCl₃ as the internal standard and solvent, respectively. Raman analysis was performed using a WITec Alpha 300 RAS microscope (WITec, Ulm, Germany), excitation wavelength at 785 nm, and a detection range of 100–4000 cm⁻¹. The spectra were collected with a 20× magnification objective (Zeiss, Jena, Germany). Spectra were recorded with the integration time of 30 s and 2 accumulations. Obtained spectra were processed and analyzed using WITec Project FOUR and Origin 2016 software.

2.3. X-ray diffraction analysis

A suitable crystal of BMP was selected, kept at 273 K, and the X-ray diffraction was collected on a Bruker APEX-II CCD diffractometer with wavelength radiation MoK α $\lambda=0.71073$ Å. The crystal size used was $0.21 \times 0.23 \times 0.04$ mm³. The structure was solved by direct methods with the intrinsic phasing method (SHELXT)[13] using Olex2 1.3 version[14] and refined by least-squares minimization with SHELXL[15]. All hydrogen atoms were fixed at the calculated position, and potential hydrogen-bond interactions were verified through Platon[16] and Crystal Explorer software[17]. The BMP and BBP structures data were deposited in the Cambridge Crystallography Data Centre (CCDC) under codes 2232935 and 2069836, respectively.

2.4. Molecular modeling

Theoretical calculations were carried out by DFT[18,19], implemented in the Gaussian16 software package, using the hybrid exchange and correlation functional with long range correction, M06-2X[20], combined with the basis set 6-311++G(d,p), in gas phase. The obtained geometric parameters were compared to the experimental ones. In the studied compounds, the substituent groups –CH₃ and –Cl of the aromatic B ring are, respectively, electron-donating and electron-withdrawing. Also, the molecular structures were compared to verify the effects of these groups on their molecular conformations. Frontier molecular orbitals (FMO)[21], highest occupied molecular orbital (HOMO) e lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), were obtained; the kinetic stabilities and chemical reactivity of the butylchalcone derivatives were compared. Molecular electrostatic potential maps contributed to the global electrophilicity analysis through their electronic isodensity surfaces. The electrostatic potential $V(\mathbf{r})$ [22] at point \mathbf{r} is defined as

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

where Z_{α} is the charge of nuclei α at point \mathbf{r}_{α} and $\rho(\mathbf{r}')$ is the charge density at point \mathbf{r}' . In addition to providing a prediction of the interaction sites between its molecules in the formation of the supramolecular arrangement of crystals.

The local electrophilicity of both molecules was determined by the Fukui function[23,24] and then it was possible to predict the possible molecular regions in which chalcones act as antioxidant agents. Based on Fukui indices, it was analyzed the possible radicals formed in the free radical scavenging processes through spin density calculations[25,26]. It was start from the BMP- and BBP- optimized structures and optimize the respective radicals using the same level of theory used previously. The radical structures deformation energies were included in the results we obtained for the analysis of the chalcones antioxidant potential[27]. NBO[28] analysis were carried out to determine the radicals stability by the hyperconjugation energy[29], estimated by the second-order perturbation formula,

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

where $\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2$ or F_{ij}^2 is the Fock matrix element between the natural bond orbitals i , and j ; ε_{σ^*} is the energy of the antibonding orbital σ^* and ε_{σ} is the energy of the bonding orbital σ ; n_{σ} stands for the population occupation of the σ donor orbital.

2.5. Supramolecular arrangement

The butylchalcone derivatives (BMP and BBP) supramolecular arrangements were determined by the Hirshfeld surfaces (HS)[30] and 2D fingerprint plots[31], providing information about the intermolecular interaction patterns by color mapping, in addition to describing the specific properties of the surfaces. The HS indicates the partition of the crystal electron density, and the molecular fragments of the space occupied. The 2D fingerprint plots indicate the percentages of the strength of interactions involved in the crystal packing modes[32]. The donor and recipient regions are based on the normalized function of the distance to the nearest inner surface nucleus. The distance from the point to the nearest nucleus outside the

surface represents the regions of space where molecules are in contact with each other. Furthermore, quantum theory of atoms in molecules[33] (QTAIM) calculations showed the characters of these interactions, through the analysis of the topological parameters. For these theoretical calculations, the inputs were constructed from the crystallographic data at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory, in which the atomic coordinates were kept fixed. The NBO analysis was carried out to determine the interactions stability by the hyperconjugation energy, (Equation 2).

2.6. Analysis of photoprotective property

To understand the BMP and BBP electronic transitions, calculations of the electronic absorption spectrum were carried out *in-gas phase and* in implicit solvation, in which the solvent used was DMSO. The choice of solvent was since the respective readings were made with the chalcones dissolved in this solvent. From the chalcones optimized structure, the TD-DFT method was used, with the functional CAM-B3LYP, accompanied by the basis set 6-311++G(d,p) and the data obtained for the electronic transitions were compared to the data experiments of both chalcones.

UV-Vis spectra of the chalcones (BMP and BBP) were obtained using a Cary 5000 UV-Vis-NIR spectrometer and DMSO as solvent. The analysis of the range of UV-vis absorption was performed using Origin 2016 software.

3. Results

3.1. Synthesis and spectroscopic characterization

The BMP chalcone was obtained via the Claisen–Schmidt condensation methodology. For that, benzaldehyde and acetophenone derivatives reacted (manual shaking) in the presence of KOH as base and ethanol as solvent for 3 min, at 25 °C (Scheme 1). BMP was synthesized in 92% yield (0.92 mmol; 256 mg). The crystals of BMP were obtained by slow evaporation approach using dichloromethane as solvent at 25 °C, during 80 h. Figure 2 shows UV spectrum of BMP.

Scheme 1. General procedure for BMP synthesis.

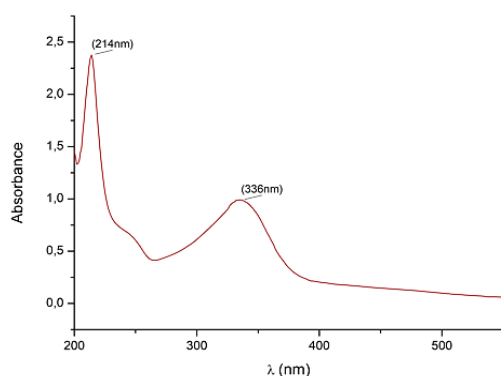


Figure 2. UV-vis spectrum of BMP in DMSO.

Raman spectroscopy also was used to characterize and determine the quality of the BMP crystals (Figure 3). Spectra for each crystal type were normalized to a certain peak (the exact position of the peak is indicated by arrows on the graphs and in the figure legends). For the Raman spectrum of BMP, the C–H stretching vibrations were observed at 1300-1000 cm^{-1} , showing a strong Raman intensity. The C-H out-of-plane deformations were observed at 740, 759, 800, 836, 896, 965, and 984 cm^{-1} for the BMP crystal (Figure 3). Moreover, peaks at 1256, 1303, 1333, 1376, 1425, and 1432 cm^{-1} for BMP crystal were observed and assigned to C–C stretching

vibrations. A sharp band at 1604cm^{-1} was also observed and assigned to ethylenic bridge vibrations for G1. The C=O vibrations also were observed as a weak Raman band at 1666 for BMP. The C=O stretching vibration is further influenced by intermolecular hydrogen bonding between the C=O group and phenyl ring, which may explain the weak Raman band observed for the BMP chalcone.

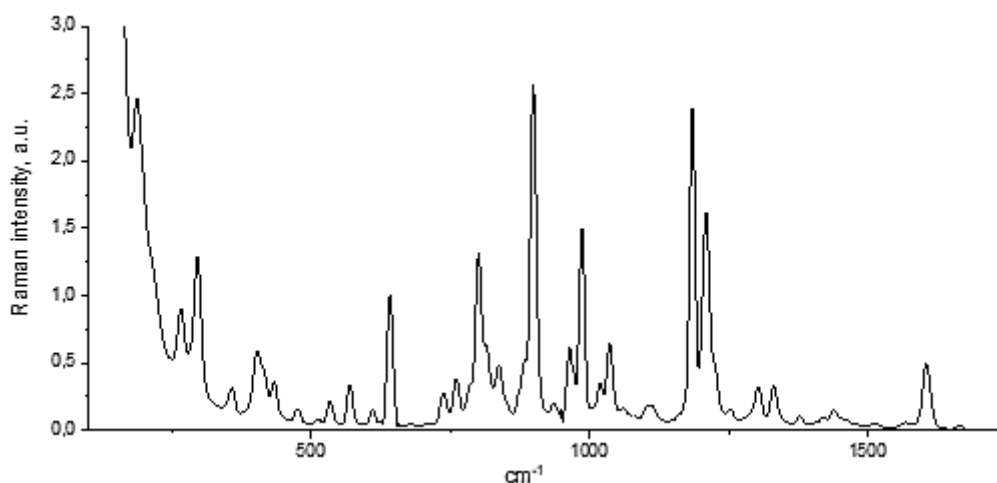


Figure 3. Raman spectrum BMP crystal. Raman peak at 640 cm^{-1} was used to normalize the spectrum.

Moreover, aiming to characterize the molecular structure of the BMP and its purity, ^1H -NMR (Figure 4) and ^{13}C -NMR (Figure 5) were carried out. The chemical shifts are shown below: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 1.62 (dq, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.46, 146.39, 145.57, 137.12, 132.19, 131.89, 130.00, 129.12, 128.59, 127.73, 120.53, 35.64, 33.35, 22.33, 13.92.

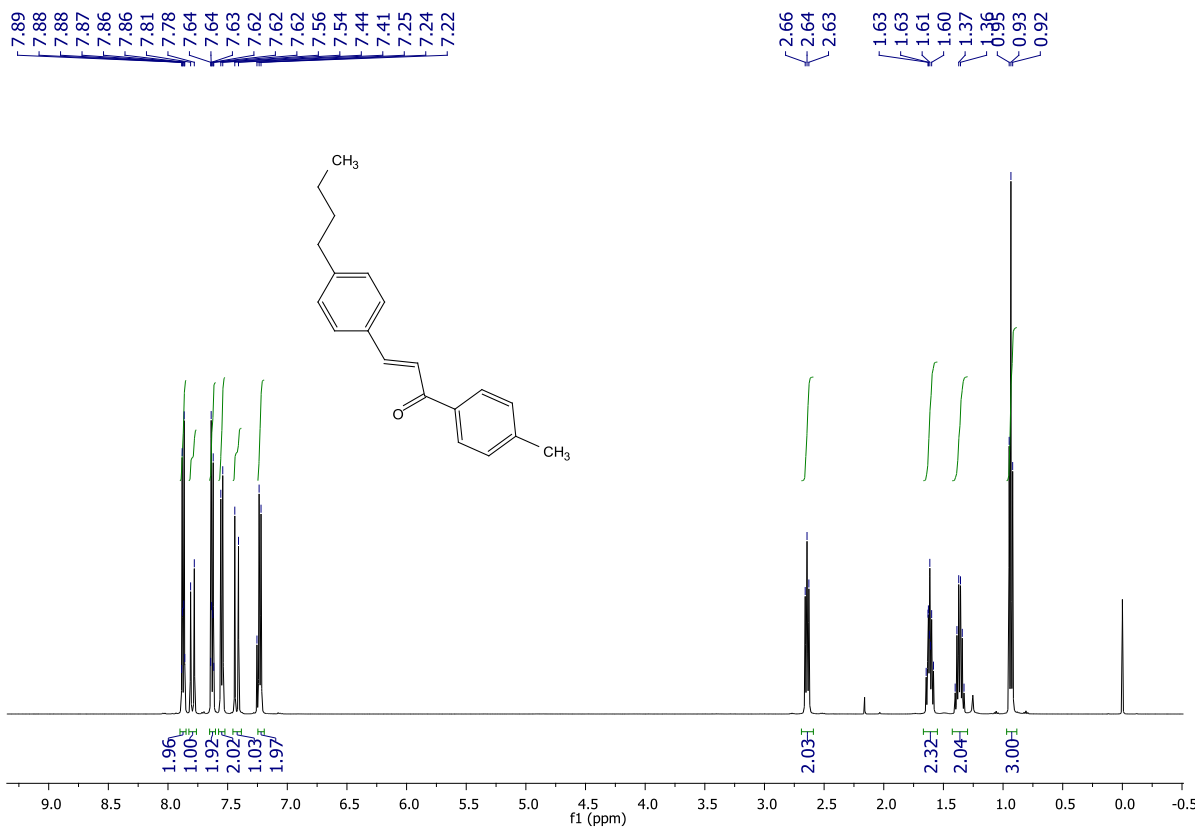


Figure 4. ¹H-NMR spectrum of BMP.

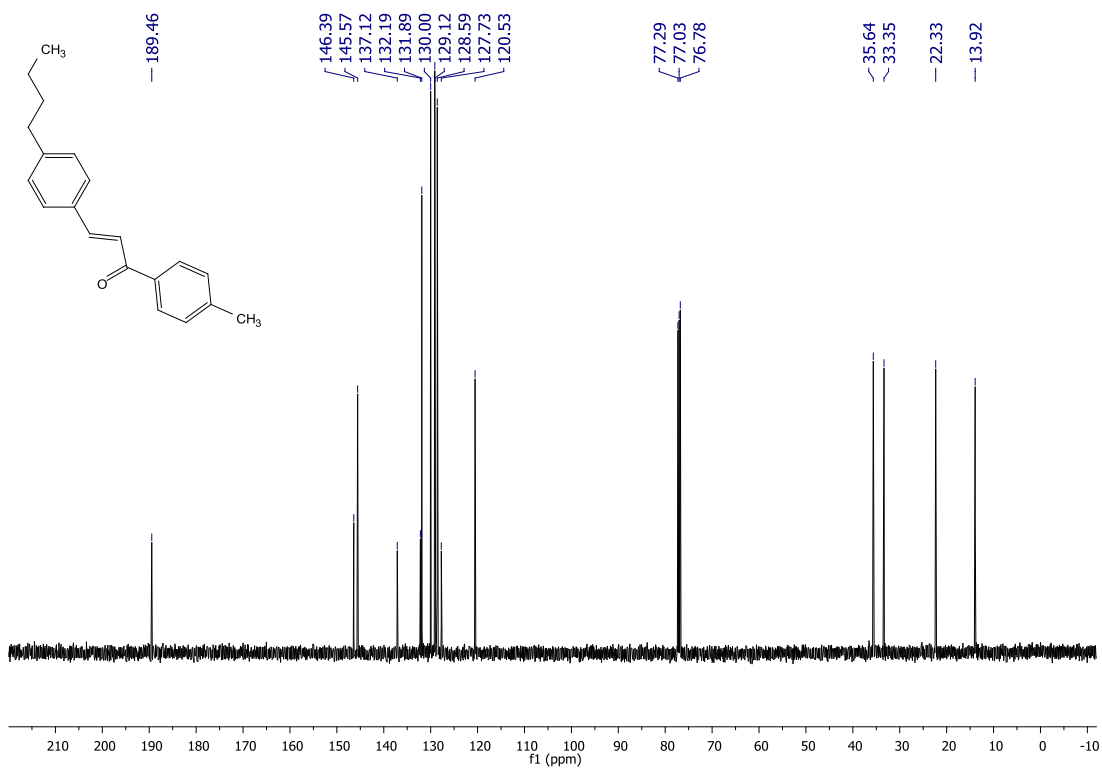


Figure 5. ^{13}C -NMR spectrum of BMP.

3.2. Solid state description

The BMP molecule has a $-\text{CH}_3$ group linked in the *para* position of the A ring and an *n*-butyl group, also in the *para* position attached to the B ring of the chalcone. The structural information and interactions of the BMP and the ORTEP graph were generated using the Olex2[14] software (Figure 6), so that the atomic ellipsoids are similar in size, indicating the absence of disorder[34]. The BMP molecule was crystallized in the orthorhombic crystalline system. Unusual bond lengths and angles and torsions were based on conformation observed by the statistical analyzer Mogul software. The main crystallographic refinement data are presented in Table 1.

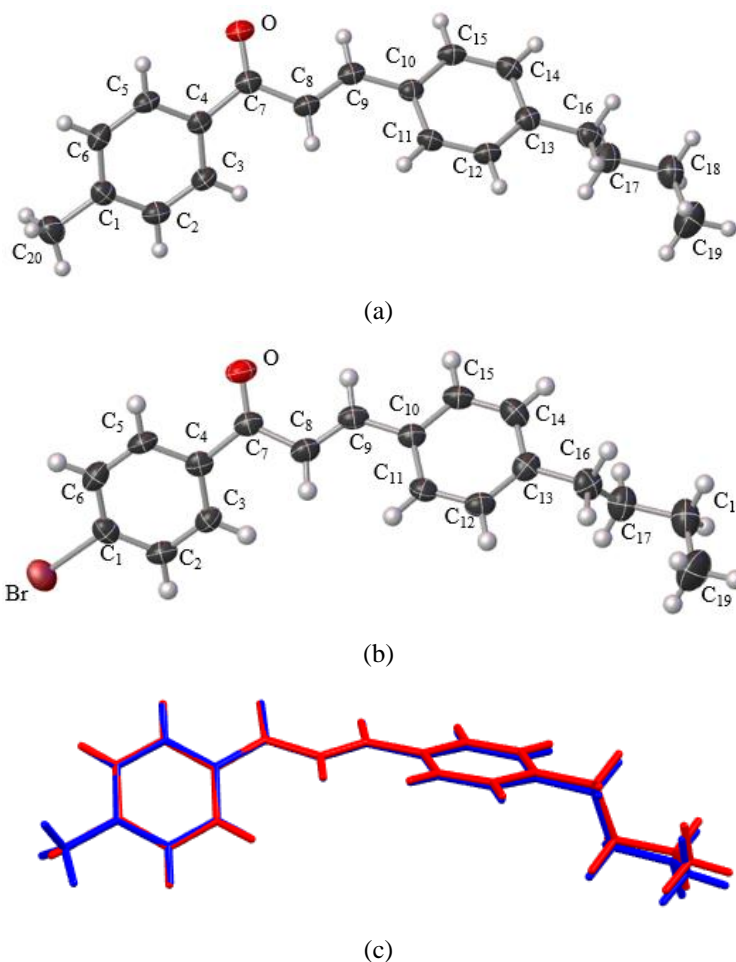


Figure 6. Ortep diagram showing (a) BMP and (b) BBP chalcones in the asymmetric unit drawing with 75% probability ellipsoid. (c) Overlap of BMP (in blue) e BBP (in red) chalcones molecular structures (RMS = 0.0198 Å).

Table 1. Crystallographic data and structure refinement for BMP and BBP.		
Crystal data	BMP	BBP
Chemical formula	C ₂₀ H ₂₂ O	C ₁₉ H ₁₉ OBr
Molecular weight (g/mol)	278.37	343.25
Crystal system	orthorhombic	orthorhombic
Space group	<i>Pbca</i>	<i>Pbca</i>
<i>a</i> (Å)	11.341(3)	11.3065(12)
<i>b</i> (Å)	8.1445(19)	8.1831(9)
<i>c</i> (Å)	33.628(8)	33.892(4)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	3106.2(12)	3135.8(6)
<i>Z</i>	8	8
Radiation type	Mo <i>K</i> α ($\lambda = 0.71073$)	Mo <i>K</i> α ($\lambda = 0.71073$)
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	$R_1 = 0.0545$, $wR_2 =$	$R_1 = 0.0317$, $wR_2 =$
	0.1346	0.0620
$wR(F^2)$	1.025	1.035
<i>S</i>	$0.23 \times 0.21 \times 0.04$	$0.226 \times 0.197 \times 0.044$

Chemically, molecular planarity in chalcones is a parameter that is related to donor-acceptor interactions through its main chain and through π conjugation along the charge transfer[35]. This parameter is closely related to molecular properties such as electron transfer, non-linearity, solubility, molecular packing, and melting point. However, we observed that the BMP molecule has a non-planar structure (Figure S1a), so that the angle formed between the aromatic rings is 47.38°. In the case of the BBP molecule[12], which is also non-planar (Figure S1b), the observed angle between the aromatic rings is 0.7% smaller compared to BMP. The non-planarity of the molecules decreases the crystal packing energy and the melting point, in addition to contributing to a better aqueous solubility of the chalcones.

The conformational between chalcone structures showed that the substituent group does not change significantly their molecular geometry. For bond lengths (see the graph in Figure 7a), compression of the C₈=C₉ bond of the BMP bridge by 3.82% was observed, by the substitution of the Br atom by the -CH₃ group. Furthermore, as expected, the volume of the Br atom directly impacts the C₁-Br length by about 20.86%. In the case of bond angles (Figure 7b), it was observed that C₁-C₂-C₃ and C₅-C₆-C₁ of the benzene ring A increased by 1.98 and 1.89%, respectively, while C₆-C₁-C₂ decreased by 3.08%. The torsional angles also did not change significantly along the carbon chains of the chalcones. A small decrease of 2.13 and 1.14% was observed in C₅-C₄-C₇-O₁ and C₁₅-C₁₀-C₉=C₈, respectively. In the case of bond angles, it was observed that C₁-C₂-C₃ and C₅-C₆-C₁ of the benzene ring A increased by 1.98 and 1.89%, respectively, while C₆-C₁-C₂ decreased by 3.08%. The torsional angles also did not change significantly along the carbon chains of the chalcones. A small decrease of 2.13 and 1.14% was observed in C₅-C₄-C₇-O₁ and C₁₅-C₁₀-C₉-C₈, respectively. The chalcone bridge is 28° out of the plane of ring A and 19° out of the plane of ring B and both rings form planes of 47° to each other. Through the overlap of BMP and BBP molecules, shown in Figure 6c, it is possible to observe that the torsional angles vary little in both structures.

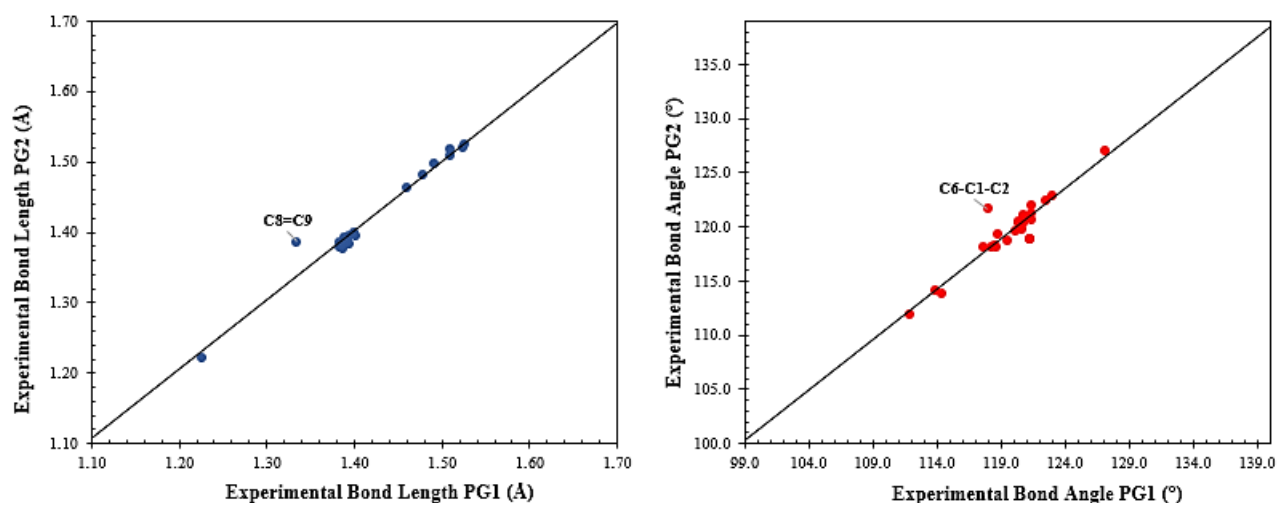


Figure 7. Scatter plots comparing experimental values of bond lengths (a) and bond angles (b) in BMP and BBP chalcones.

The theoretical geometric parameters of the results were compared to the experimental data, through the mean absolute percentage deviation,

$$\text{MADP} = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\chi_{DFT} - \chi_{XRD}}{\chi_{XRD}} \right|, \quad 3)$$

where χ_{DFT} and χ_{XRD} represents the theoretical and experimental geometric parameters, respectively. The results showed that the level of theory used is adequate to describe the chalcones BMP and BBP. The MADP values for bond lengths were, respectively, 0.388% in BMP, with Pearson's correlation coefficient equal to $R^2 = 0.9981$, and 0.499%, with $R^2 = 0.9954$, in BBP. Figures 8a and 8c show the scattering of the bond lengths in chalcones, comparing theoretical and experimental values. The graphs showed that the deviations were very small, highlighting the C₈=C₉ bond in BBP, which is about 3.4% smaller for the molecule maintained in a vacuum. In the case of bond angles, the MADP values were 0.565% ($R^2 = 0.9233$) in BMP and 0.516% ($R^2 = 0.9329$) in BBP. Figures 8b and 8d show the scattering of the theoretical *versus* experimental bond angles. The largest deviations occurred with average increases of 1.8% and 3.7% in C₁₄-C₁₃-C₁₆ and C₁₃-C₁₆-C₁₇, respectively, and with the average decrease of 1.6%, 1.6% and 1.4% in C₁₂-C₁₃-C₁₆, C₁₆-C₁₇-C₁₈, and C₁₇-C₁₈-C₁₉. Figures 8b and 8d show the theoretical angles behavior compared to experimental ones.

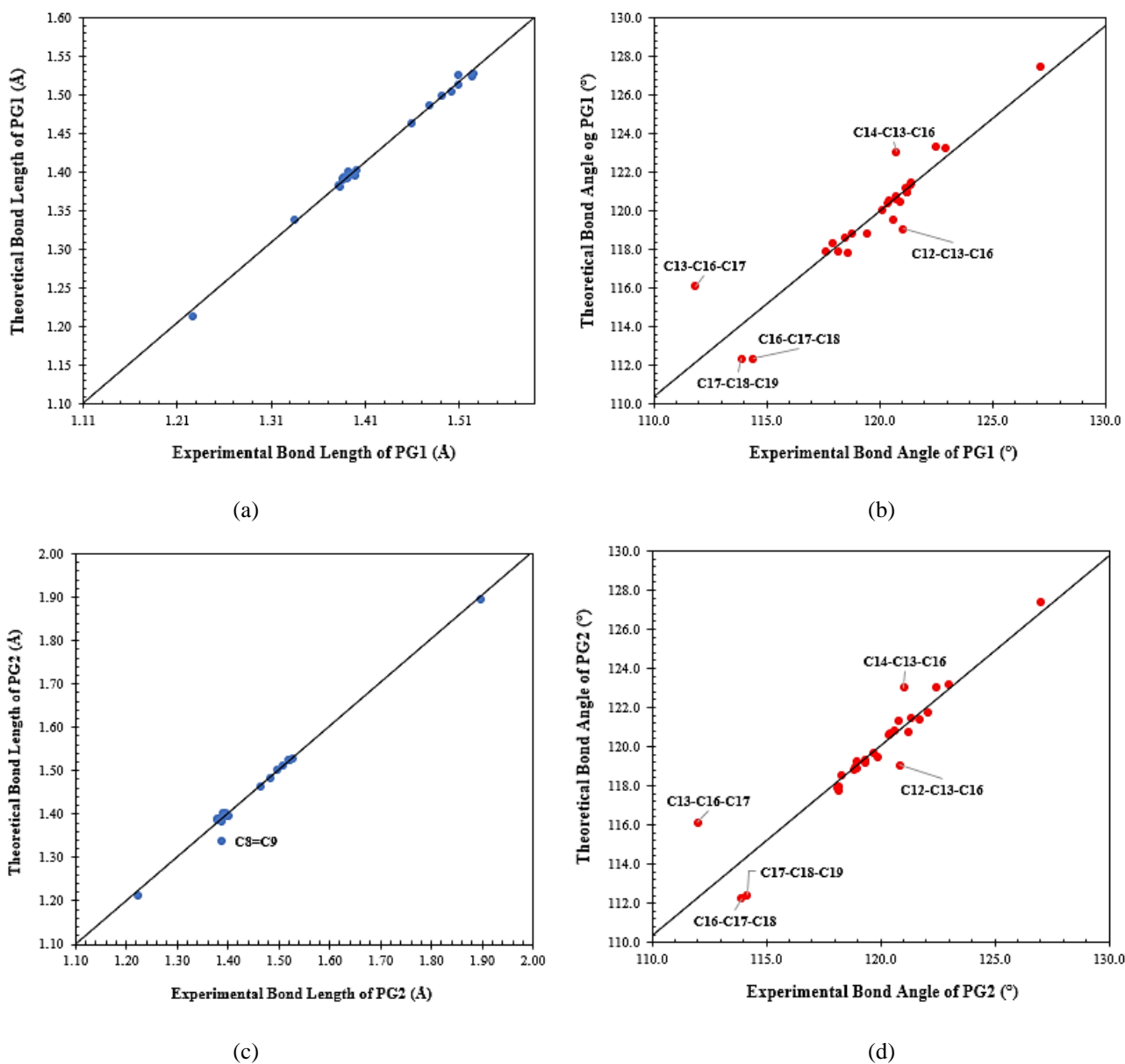


Figure 8. Scatter plots comparing experimental and theoretical values of bond lengths (a) and (c), and bond angles (b) and (d) in BMP and BBP chalcones.

3.3. Molecular modeling analysis

From the calculations of electron density $\rho(\mathbf{r})$, it was possible to determine some electronic properties of the molecules of the chalcones BMP and BBP. The delocalized FMO isosurfaces are shown in Figure 9 and the HOMO and LUMO energies are shown in Table 2. The data showed that the HOMO energy in BMP is $\approx 2.0\%$ lower than the HOMO energy in BBP. A slight difference infers a slightly more basic character to the brominated chalcone. On the other hand, the energy of the LUMO of BMP is $\approx 14.8\%$ lower than that of the LUMO of BBP, conferring a character that, consequently, is more acidic to the former. The energy gaps ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$) of the HOMO and LUMO orbitals also indicated that the $-\text{CH}_3$ substituent group makes the BMP molecule slightly more stable than BBP (Table 2).

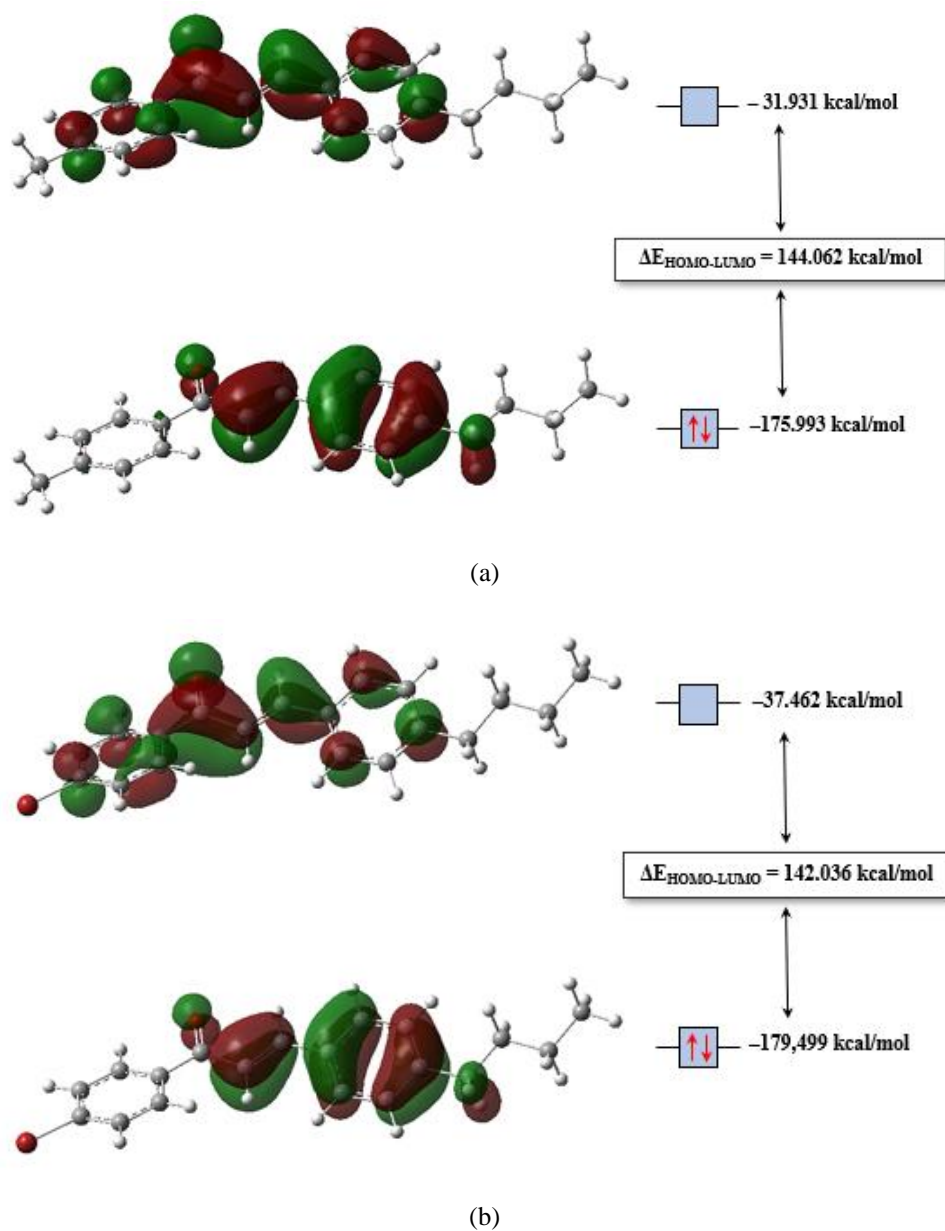


Figure 9. HOMO and LUMO plots for (a) BMP and (b) BBP obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory.

Based on the FMO energies values, the chemical hardness,

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v = \frac{I - A}{2}, \quad (4)$$

of the chalcones was determined, which showed that the orbitals in BMP are 1.4% harder. This difference indicates that the orbitals of this molecule are less polarizable than the orbitals of BBP. In addition, the calculated values for the chemical potential,

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\frac{I + A}{2} = -\chi, \quad (5)$$

showed that BMP has a greater ability to transfer charge during chemical processes since it has a 4.2% higher μ value, which also justifies its slightly more basic character. In Equations (4) and (5), E is the energy of the system, N is the number of electrons, v is the

external potential, $I = -E_{HOMO}$ is the ionization potential, and $A = -E_{LUMO}$ is the electron affinity.

Table 2. Reactivity indices for BMP and BBP chalcones, obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory.

DESCRIPTORS	CNP-OM (kcal/mol)	CNP-CL (kcal/mol)
E_{HOMO}	-175.993	-179.499
E_{LUMO}	-31.931	-37.462
$\Delta E_{HOMO-LUMO}^*$	144.062	142.036
Ionization Energy (I)	175.993	179.499
Electronic Afinity (A)	31.931	37.462
Electronegativity (χ)	103.962	108.480
Chemical potential (μ)	-103.962	-108.480
Chemical hardness (η)	144.062	142.036
Electrophilicity index (ω)	37.512	41.426

*The energy gap is the difference between the HOMO and LUMO energies, $\Delta E_{HOMO-LUMO} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$.

To measure the electrophilic nature of molecules, global electrophilicity indices were also calculated by the expression,

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (6)$$

A quantitative characterization was carried out for several organic molecules, in which the theoretical results showed that, for strong electrophiles $\omega > 1.5$ eV (or $\omega > 35$ kcal/mol), for moderate electrophiles 0.8 eV $< \omega < 1.5$ eV (or 18 kcal/mol $< \omega < 35$ kcal/mol) and, finally, for marginal electrophiles $\omega < 0.8$ eV (or $\omega < 18$ kcal/mol)[36,37]. The BMP and BBP compounds are strong electrophiles, so the latter is about 9.4% more electrophilic. These results make sense since the substituent -Br atom is an atom more electronegative than the carbon of the -CH₃ group, resulting in a molecule with higher electronegativity, χ . To determine the localized electrophilicity in both compounds, the Fukui function was used, where we determined the sites of nucleophilic,

$$f^+ = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^+ \quad (7)$$

electrophilic,

$$f^- = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^- \quad (8)$$

and radical

$$f^0 = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v^0 \quad (9)$$

attacks. The most commonly used theory for the determination of Fukui indices is the finite difference approach, proposed by Parr and Yang[38], which determines that the Fukui indices are obtained from the calculations of the independent molecular orbitals for the neutral species and two ionic species, maintained under fixed external potential.

The isosurfaces obtained from the f^+ , f^- , and f^0 functions are shown in Figure 10. Through these results, it is possible to observe that, in both chalcones, the charge density is high in the carbonyl O and C₇ atoms, in the C₁ atom of ring A, and the C₁₃ atom of ring B, leaving these regions susceptible to nucleophilic attack (Figure 10a and 10d). In the case of C₁, the -CH₃ and -Br substituent groups throw electrons to the benzene ring by inductive and mesomeric effects, respectively. By MEP map (Figure 11a), it was possible to verify that the charge density is reduced on the -CH₃ group in BMP (blue color), due to the electron donor

effect; in the Br region, in BBP, we observed that the charge density is reduced on the side opposite the C–Br bond, but slightly increased on the bond (Figure 11b), since the –Br substituent group attracts electrons from the ring by induction and throws by resonance. In the carbonyl of the aliphatic portion, the high charge density is due to the resonance effect produced by the π electrons present in this region. The MEP maps showed that the charge density is high in the O atom region (red surface color), resulting in a nucleophilic region of the molecules, both in BMP and BBP. In ring B, the *n*-butyl substituent group also throws electrons to the benzene ring by inductive effect, increasing the charge density on the C₁₃ atom.

According to the isosurfaces generated by the f^- function, electrophilic attacks can occur on the C₈ atoms of the aliphatic portion of the chalcones and on the C₁₀ and C₁₃ atoms of the B ring (Figure 10b e 10e). The π electrons present in the C₈–C₉ bond of the aliphatic portion of the chalcones resonate with the π electrons of the respective B rings, forming a conjugated π system. This electronic effect, together with the mesomeric effect produced by the O atom of the carbonyl group, minimizes the charge density on the C₈ atom, making it an electrophilic region of the BMP and BBP molecules. The Mulliken atomic charges show that the C₈ atom is positive, which means that the charge density on it is low. The same occurs on the C₁₀ and C₁₃ atoms of the benzene ring, whose atomic charges are positive. These data confirm the electrophilic character of the molecules in these regions.

Finally, the isosurfaces produced by the f^0 function showed that O, C₈, C₉, and C₁₃ atoms are susceptible to radical attacks on BMP and BBP molecules. Researchers have reported that chalcones, as well as their analogues, have antioxidant activity[39], due to the keto-vinylene group –(CO)–CH=CH– in the aliphatic region[40], in addition to hydroxyl and phenyl substituents on the benzene ring. Thus, the Fukui indices for radical attacks corroborate the data in the literature.

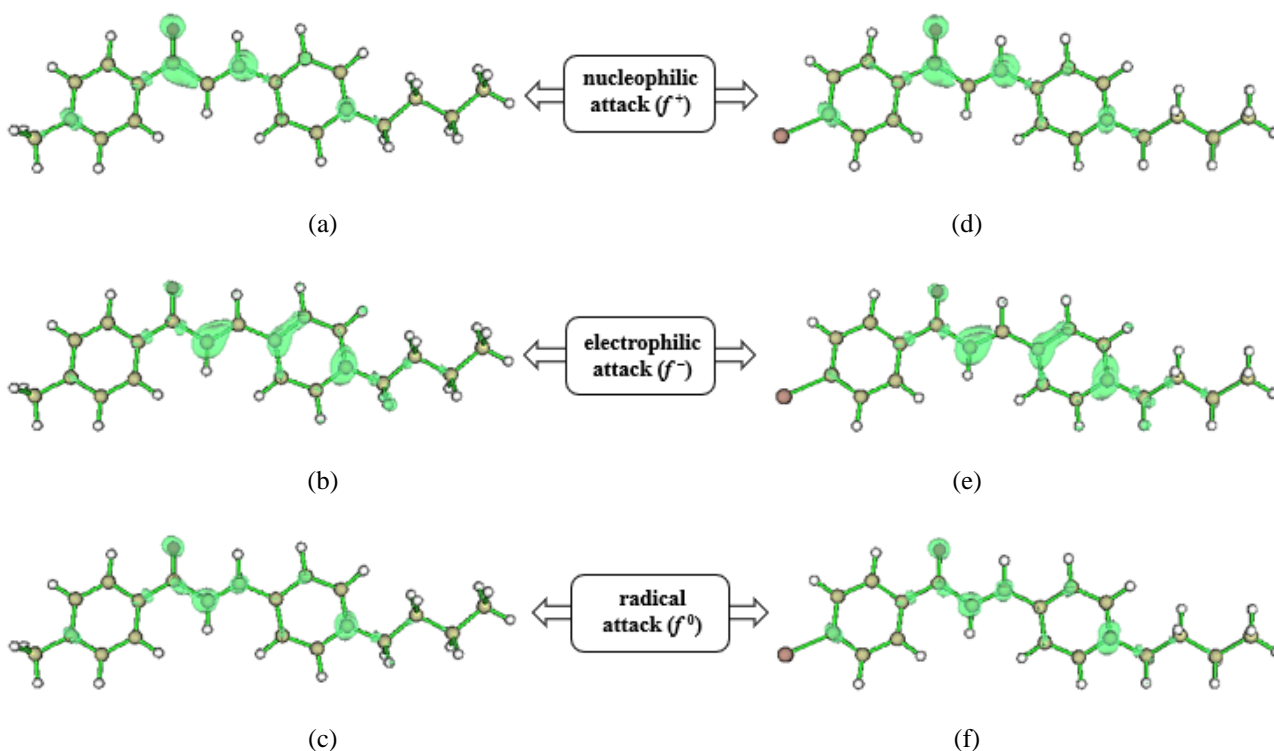


Figure 10. Isosurfaces of the (a) and (d) f^+ , (b) and (e) f^- , and (c) and (f) f^0 functions indicating the nucleophilic, electrophilic, and radical attack regions, respectively, for BMP and BBP molecules, calculated at value of 0.5.

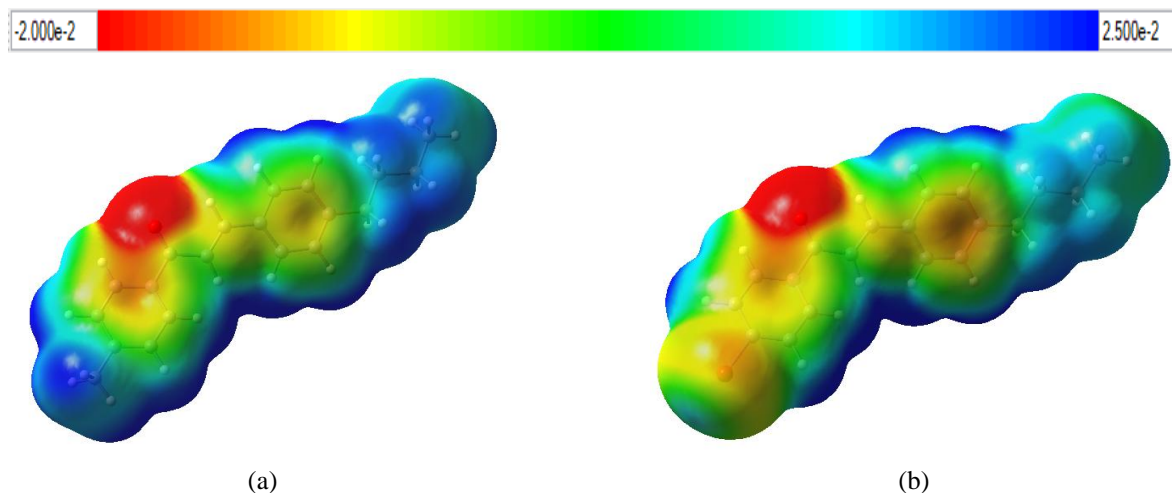
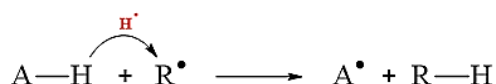
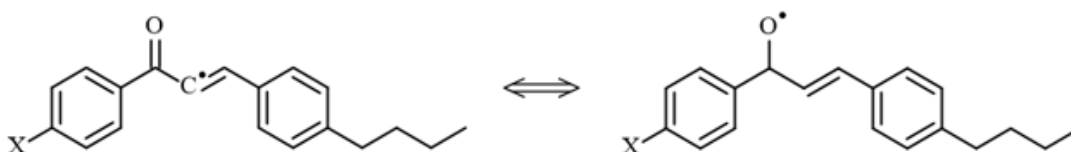


Figure 11. MEP surface at $q(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ electrons/Bohr³ contour of the total SCF electronic density for (a) BMP and (b) BBP at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory.

There are two main mechanisms that describe the antioxidant activity of compounds[41]. The first mechanism is related to the H-atom transfer (HAT) from the antioxidant molecule (A–H) to a free radical (R \cdot), such that the antioxidant becomes a radical,



Thus, based on the results for the f^0 function, we observed the formation of two radicals that are possibly formed in the free radical scavenging activity of our chalcones, by the HAT mechanism (Scheme 2). The first (radical 1) arises from homolytic scission of the C $_{\alpha}$ –H bond (C $_{\alpha}$ = C $_{8}$), while the second (radical 2) arises from homolytic scission of the C $_{\beta}$ –H bond (C $_{\beta}$ = C $_{9}$). These radicals are shown in Scheme 2. The spin densities isosurfaces showed that the respective unpaired electrons are delocalized in the radicals 1 of both chalcones (Figure 12a and 12d). Thus, they can migrate from the C $_{\alpha}$ atom to the carbonyl O atom by resonance, so that the ground state of these radicals can then be represented as a superposition of two structures



whose wave functions are represented by the linear combination

$$\Psi = c_1\psi_{C_{\alpha}} + c_2\psi_O. \quad (10)$$

However, the spin density calculations showed that the unpaired electron probability being located on the C $_{\alpha}$ atom is, on average, 2.8 times greater than on the O atom. In both chalcones, the unpaired electron on the C $_{\alpha}$ and O atoms are housed in a p orbital, whose occupancies are, respectively, $0.74e$ and $0.95e$. NBO analysis showed that the stabilizing energies $E^{(2)}$ obtained for radicals 1 are very low, indicating that radicals are electronically unstable. The hyperconjugation that most contributes to radical stability is $\pi(\text{C}_{10}\text{--C}_{15}) \rightarrow \pi^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$. However, the $E^{(2)}$ values obtained for the stability of radicals 1, with the unpaired electron housed to the C $_{\alpha}$ atom, were 7.06 kcal/mol in BMP and 7.45 kcal/mol in BBP. For the unpaired electron housed to the O atom, the hyperconjugation that most contributes to the stability of radicals 1 is $\pi(\text{C}_7\text{--C}_8) \rightarrow \pi^*(\text{C}_7\text{--O})$, whose stabilizing energies were 3.62 kcal/mol in BMP and 3.61 kcal/mol in BBP. $E^{(2)}$ values justify the greater unpaired electron probability

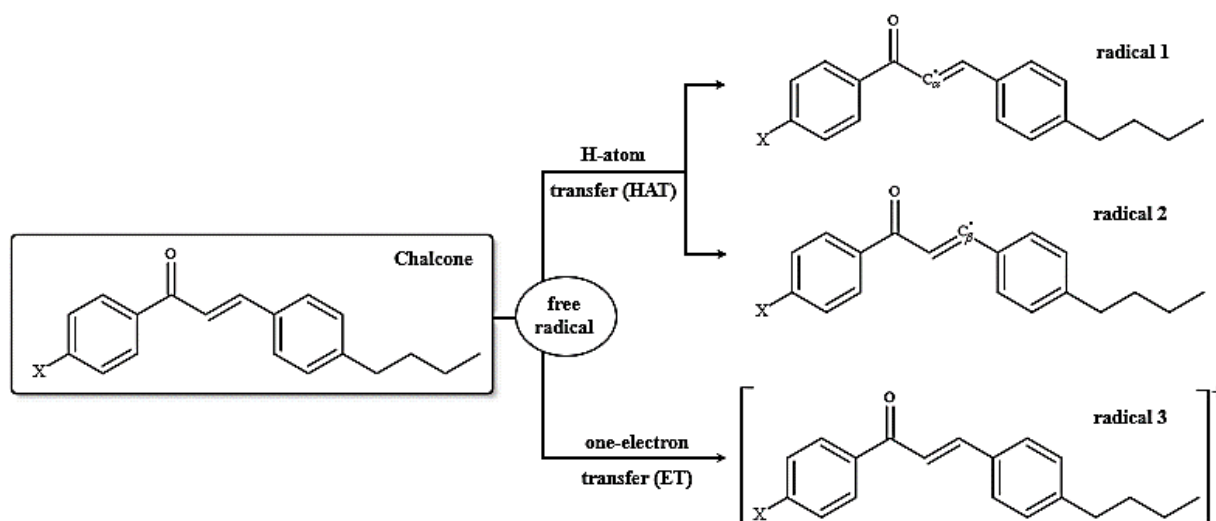
being on the C_α atom. Furthermore, data from the NBO analyses in Table S1 (supplementary material) showed that BBP is slightly more stable than BMP.

In the case of radicals 2, the spin density calculations showed that the unpaired electrons are allocated preferentially over the C_β atom, where $\rho(C_\beta) \approx 0.76$. However, these electrons are also delocalized, being able to resonate with the B ring of chalcones (Figure 12b and 12e), forming a conjugated π system, and being able to be allocated in atoms C_{11} , C_{13} , and C_{15} . The unpaired electron on the C_β atom is housed in the hybrid orbitals $sp^{10.31}$ in BMP and $sp^{10.72}$ in BBP, where the occupancies are $0.82e$. The low $E^{(2)}$ values obtained indicate that the radicals 2 of both chalcones are also electronically unstable. The hyperconjugation that most contributes to the stability of these radicals is $\sigma(C_8-H) \rightarrow \sigma^*(C_9-C_{10})$, where the stabilizing energies obtained are 2.35 kcal/mol in BMP and 4.02 kcal/mol in BBP. From $E^{(2)}$ values, shown in Table S1, we can conclude that radical 2 in BBP is slightly more stable.

In the HAT mechanism, the reactivity of an antioxidant compound can be estimated by calculating the C–H bond dissociation enthalpy,

$$\Delta H^0(C-H) = H^0(A-H) - [H^0(A\cdot) + H^0(H\cdot)]. \quad (11)$$

where here C is the C_α and C_β atoms. The lower the ΔH^0 value, the higher the expected antioxidant activity for the compound. In the case of BMP and BBP, the ΔH^0 values obtained for the C_α -H bond homolytic cleavage for the formation of radical 1 were 98.8 and 97.4 kcal/mol, respectively, and for the C_β -H bond homolytic cleavage for the formation of radical 2 were 97.7 and 96.5 kcal/mol. It was verified that the $\Delta H^0(O-H)$ values, for a group of phenols, the O–H bonds homolytic cleavage varied between 78.2 and 88.3 kcal/mol, and for a group of phenolic chalcones the values of $\Delta H^0(O-H)$, for the cleavage of the same bond, varied between 72.9 and 84.6 kcal/mol[42]. Therefore, despite having presented ΔH^0 values slightly higher than those observed in the literature, we noticed that chalcones BMP and BBP have antioxidant potential. Furthermore, not only homolytic cleavage of O–H bonds is possible for chalcones to exhibit free radical scavenging activity.



Scheme 2. Antioxidant activity mechanisms of BMP and BBP chalcones. Chalcone molecule is attacked by the free radical and can follow path I, where it transfers an H-atom to $R\cdot$, or path II, where it transfers one electron to $R\cdot$.

The second mechanism describes the one-electron transfer (ET) from the antioxidant (A) to the free radical ($R\cdot$), such that A becomes a cation radical ($A\cdot^+$)



The spin density calculations showed that, by the ET mechanism, the unpaired electrons in the chalcones radicals 3 (Scheme 2) are preferentially allocated over the respective C_{α} atoms, where $\rho(C_{\alpha}) \approx 0.52$. However, the isosurfaces showed that they can also be found located on atoms of O, where $\rho(O) \approx 0.11$, and of C_{13} , where $\rho(C_{13}) \approx 0.27$. These data corroborate the regions of radical attacks obtained by the f^0 function. For the ET mechanism, the evaluation of the antioxidant activity of the compound must be carried out through the ionization potential (IP), by the expression

$$IP = E_0(A \cdot^+) - E_0(A - H), \quad (12)$$

where $E_0(A - H)$ is the total energy of the antioxidant and $E_0(A \cdot^+)$ is the total energy of the corresponding radical cation. The lower the IP values, the greater the antioxidant activities of a molecule. The values calculated for the IP of the chalcones were 185,351 kcal/mol (BMP) and 188,732 kcal/mol (BBP). Phenolic chalcones showed mean IP values is 174 kcal/mol[43], the IP experimental value for phenol is 196 kcal/mol, and for glutathione, the IP value is 212 kcal/mol[43]. Thus, we can infer that the chalcones evaluated in this work are potential antioxidant agents.

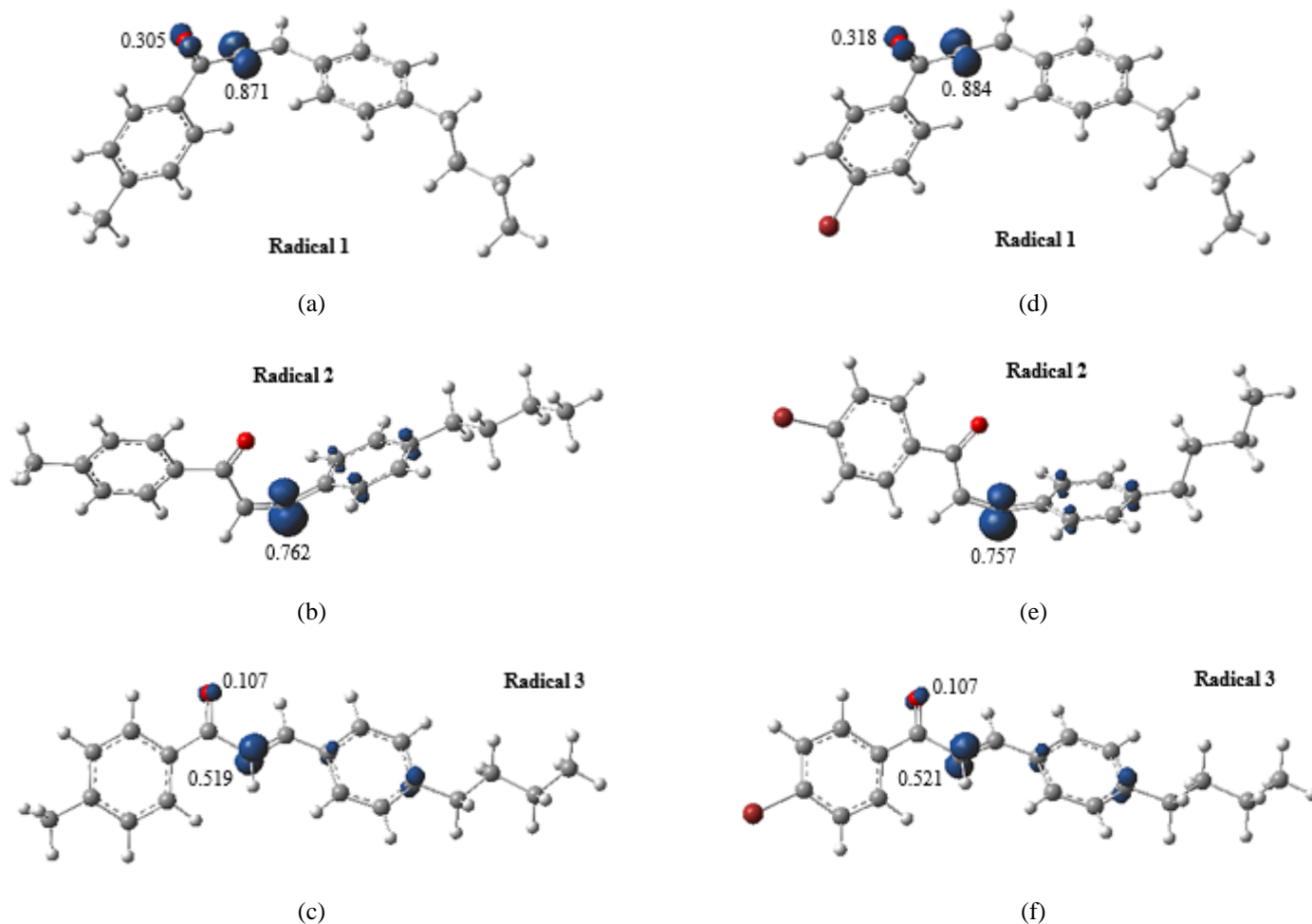
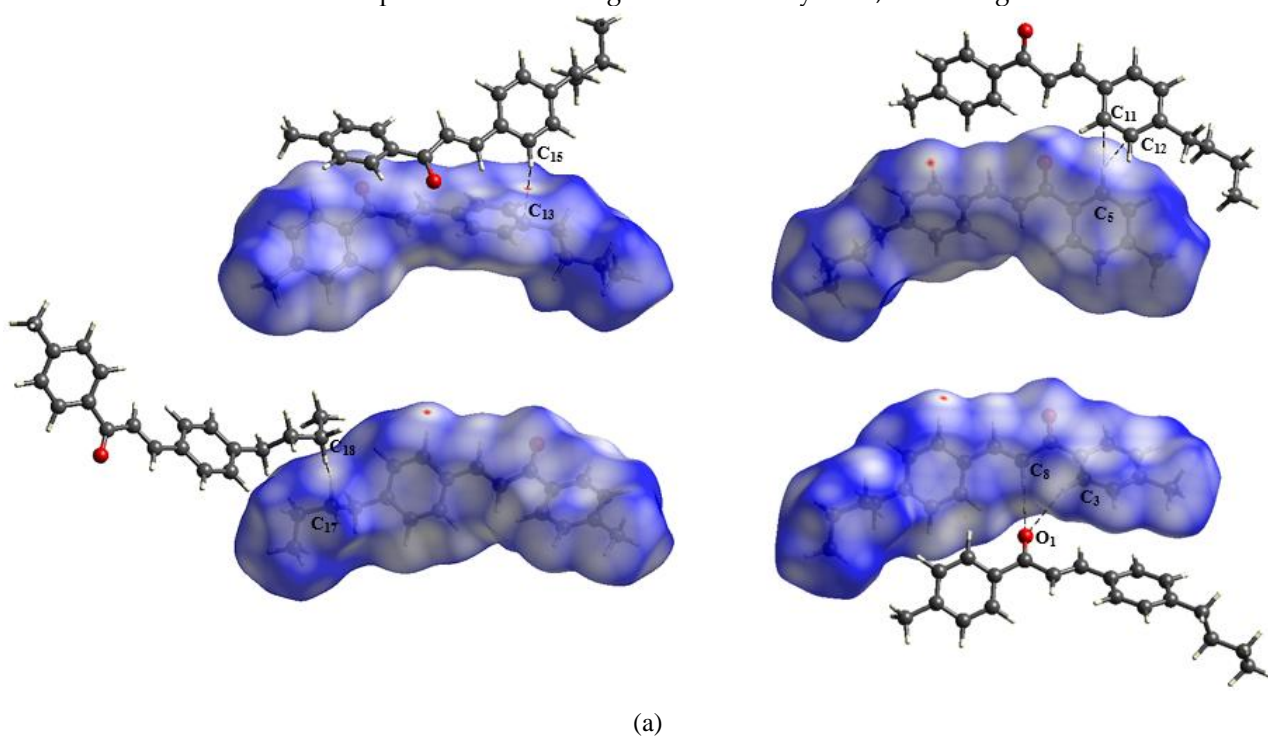


Figure 12. Electron spin densities isosurface at $q(r) = 4.0 \times 10^{-2}$ electrons/Bohr³ contour of the total SCF electronic density for (a) BMP and (b) BBP radicals at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory.

The BMP supramolecular arrangement on *bc* plane has a *zig-zag* form with no classic hydrogen bonds. Similarly, the molecules in BBP also assume this structural configuration, performing no classic hydrogen bonds. It was observed that both arrangements carry out $C_3-H \cdots O_1$, $C_8-H \cdots O_1$, $C_{15}-H \cdots C_{13}$, and $C_{17}-H \cdots H-C_{18}$ interactions. By BMP HS, it was possible to verify that in the first two interactions (Figure 13a), the contacts between the H and O atoms

correspond to the sum of the van der Waals radii and occur at 2,753 and 2,767 Å, respectively. Such contacts are also present in the supramolecular arrangement of BBP (Figure 13b). However, in the first interaction ($C_3-H \cdots O_1$), the contacts occur at a distance smaller than the sum of the van der Waals radii, being 3.3% smaller than the same interaction in BMP. The $C_8-H \cdots O_1$ interaction is also lower in BBP ($\approx 1.6\%$). In both compounds, the Hirshfeld surface showed that the normalized distance in the $C_{15}-H \cdots C_{13}$ interaction, the contacts are smaller than the sum of the van der Waals radii, so the interaction length in BMP is 2.877 Å, being about 1.1% higher than in BBP. Through the shape index map (Figure 14), it was observed that such interaction is configured as a $C-H \cdots \pi$ in both compounds. Finally, it was observed that the $C_{17}-H \cdots H-C_{18}$ interaction is formed by contacts whose atomic distances correspond to the van der Waals separation. In BMP, the interaction length is 2,391 Å, whereas, in BBP, this interaction is only 0.76% smaller. The $C_5-H \cdots C_{11}$ interaction also occurs in both chalcones. However, the Hirshfeld surfaces showed that the normalized distance for the contacts in this interaction comprises the van der Waals separation. Their lengths in the respective supramolecular arrangements differ by 1.4%, which is greater in BMP.



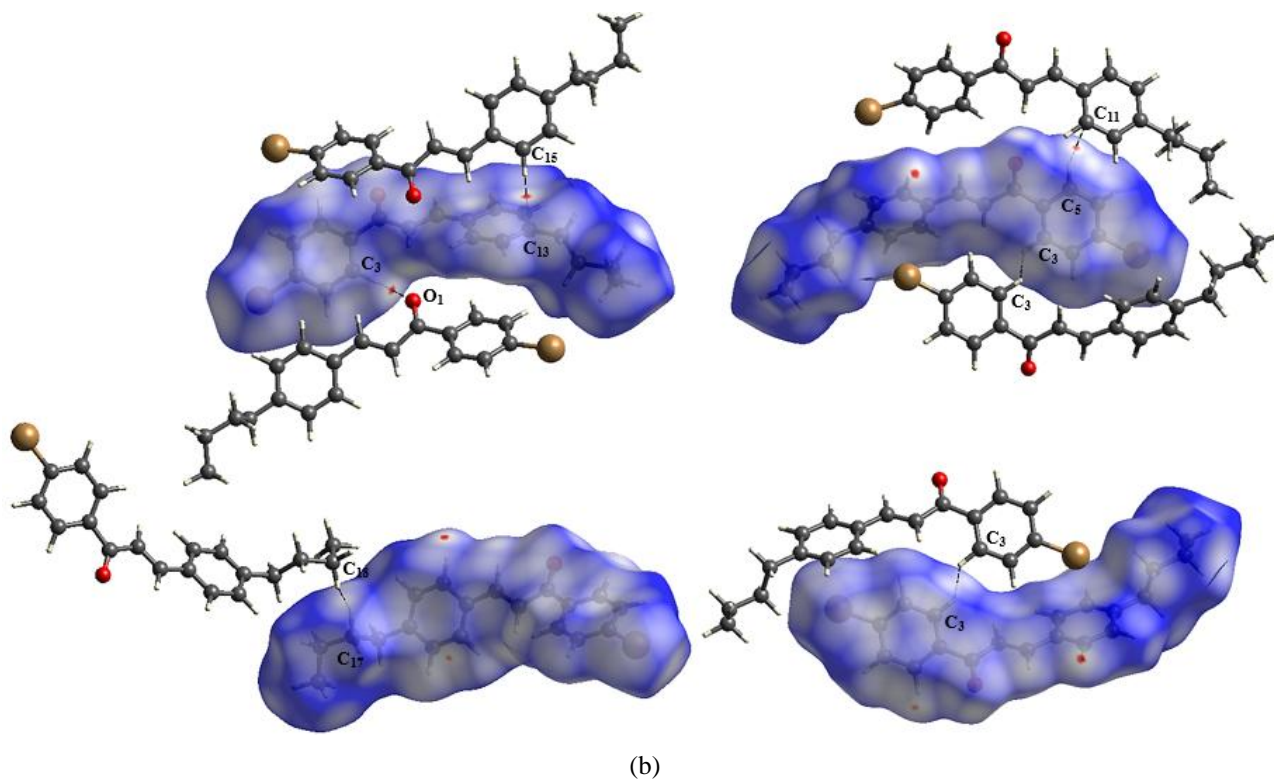


Figure 13. The Hirshfeld surface d_{norm} map showing the interactions observed in the molecular packing of BMP and BBP chalcones.

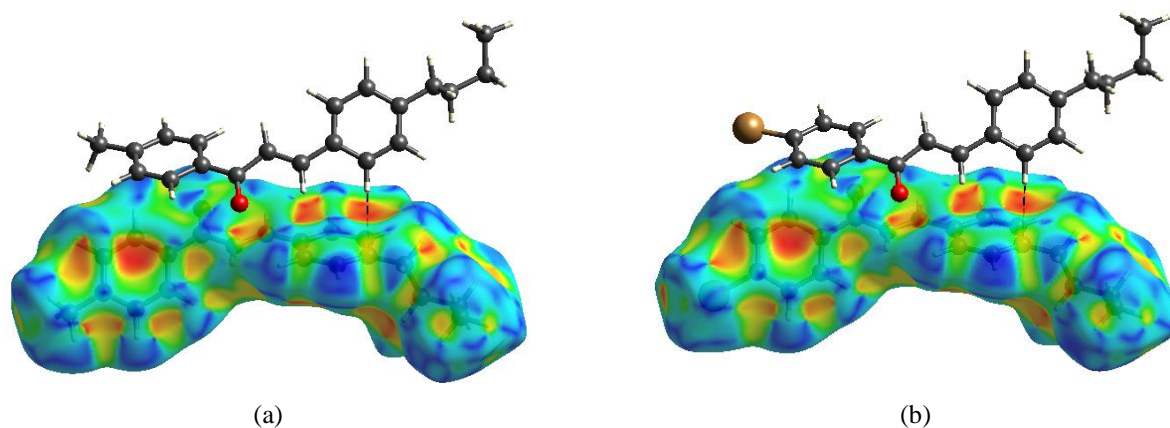


Figure 14. Shape index surface showing the C-H \cdots π interactions establishing the crystal packing of BMP and BBP chalcones.

According to the fingerprint plot (Figure 15), it was observed that the C \cdots H and H \cdots H contacts are 9.4% and 27.6% larger in BMP supramolecular arrangement, while the C \cdots C and O \cdots H are 8.3% and 1.5% higher in BBP[8]. Theoretical solubility calculations [<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsn/prediction>] showed that both chalcones are lipid soluble, so the solubility in water, at 25°C, is in the ratio of 0.96:1, from BMP to BBP. These data showed that the presence of the substituent group -CH₃ in the chalcone chain increases the hydrophilicity of BMP, compared to BBP.

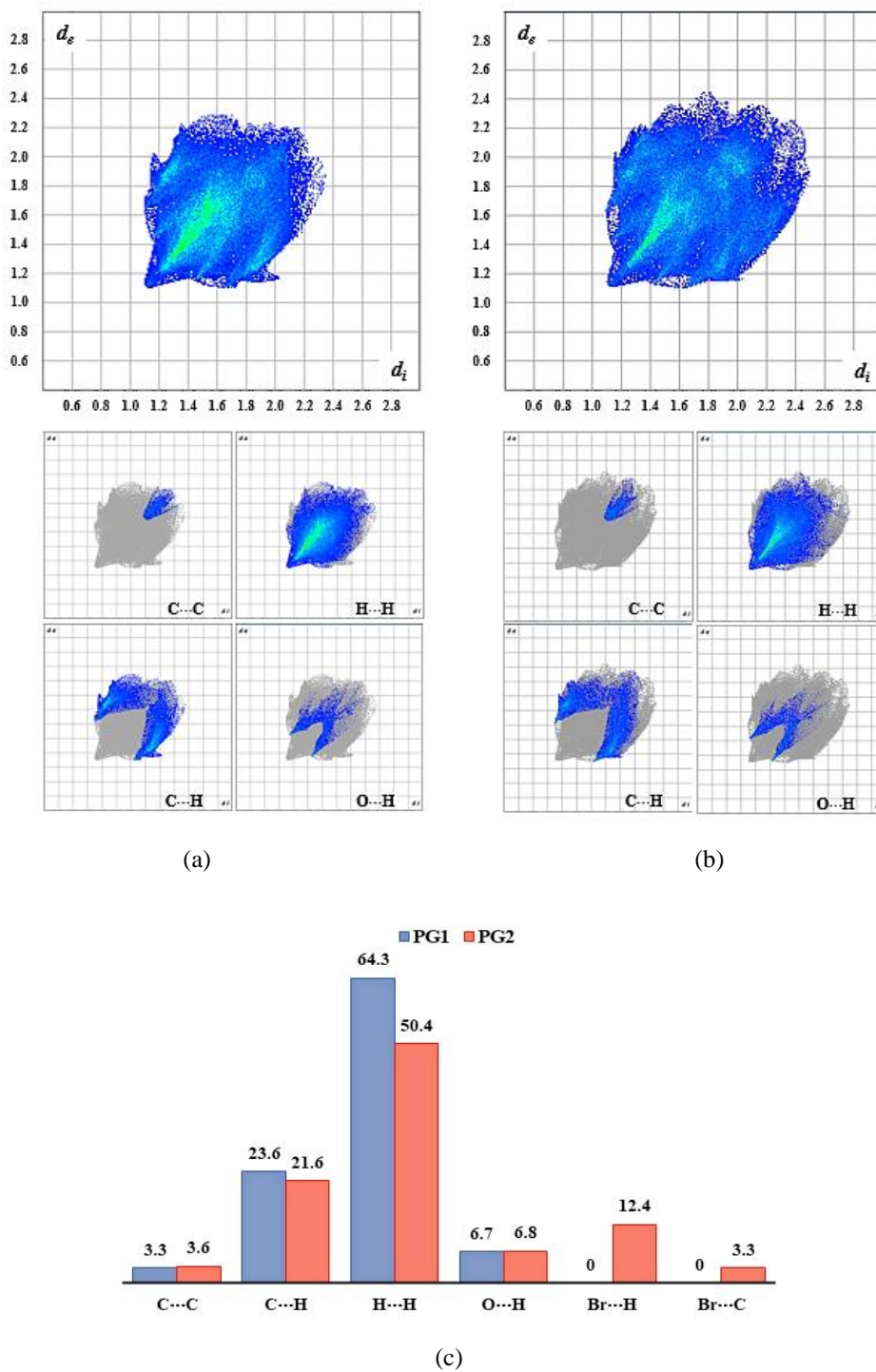


Figure 15. 2D fingerprint plots of the nearest external distance (d_e) versus the nearest internal distance (d_i) for (a) BMP and (b) BBP chalcones, and the regions corresponding to C...C, C...H, H...H, O...H, Br...H, and Br...C contacts. The colors represent the number of points that share the same d_i , d_e coordinate (light blue: many; dark blue: few). (c) Graph of the percentages of each contact on the Hirshfeld surface in the BMP (blue) and BBP (red) chalcones.

The topological parameters obtained by QTAIM showed that the electron density at the bond critical point of each observed interactions is very low ($\rho(\mathbf{r}) < 0.1$ a.u.). The values of these typological parameters are shown in Table 2 and molecular graphs are shown in Figure 16. Through the results, it is possible to observe that the electron densities of C₃-H...O₁, C₈-H...O₁, and C₁₅-H...C₁₃ interactions are 3.6, 4.2 e 4.6 times higher in BMP, respectively.

Furthermore, the values obtained for $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ were positive, indicating that the electronic charge is depleted in the BCPs[44]. This indicates that intermolecular interactions are *closed-shell*. The total electronic energy density, $h(\mathbf{r})$, is another topological parameter that helps to characterize the type of interaction in the BCP. The value of $h(\mathbf{r})$ is directly related to $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ through the equation

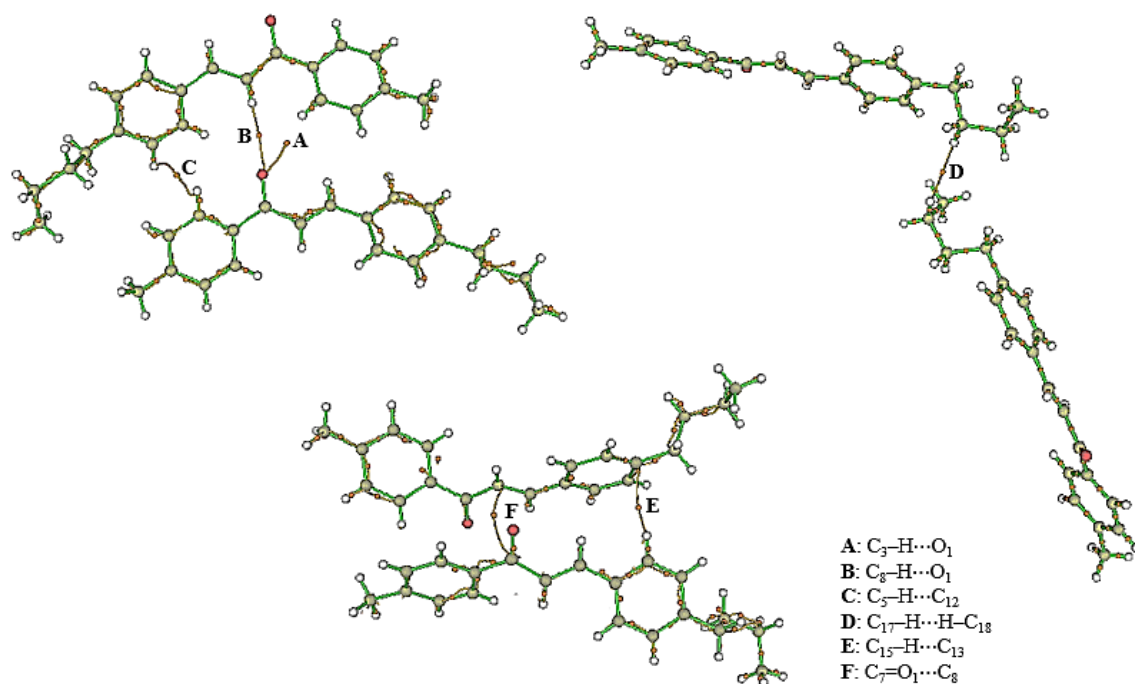
$$h(\mathbf{r}) = \frac{\hbar^2}{8m} \nabla^2\rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2}v(\mathbf{r}) \quad (13)$$

where $v(\mathbf{r})$ is the local potential energy density⁵⁹. In general, strong interactions present large $\rho(\mathbf{r})$ and $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ and $h(\mathbf{r})$ negative, while in weak interactions, the values of $\rho(\mathbf{r})$ are small and $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ and $h(\mathbf{r})$ are positive. The data presented in Table 2 show that all interactions in BBP resulted in values of $h(\mathbf{r}) > 0$. On the other hand, $C_8-H\cdots O_1$, $C_{15}-H\cdots C_{13}$, and $C_7=O_1\cdots C_8$ interactions in BMP showed negative values of $h(\mathbf{r})$ and in the other interactions, the values are also positive. Based on the results of Nakanishi and coworkers[45,46], we may infer that $C_3-H\cdots O_1$ and $C_8-H\cdots O_1$ interactions are classified as weak hydrogen bonds in BMP, while they are van der Waals interactions in BBP. The values obtained for the ratio $|v|/G$ indicate that the electron flow in the respective BCPs is very low in these interactions ($|v|/G < 1.0$), except for $C_8-H\cdots O_1$, whose value is at the limit, indicating that the electron flow is slightly higher. In both chalcones, $C_{17}-H\cdots H-C_{18}$ are classified as van der Waals interactions. In the contact between the A and B rings of BMP, a single bond path was formed, resulting in the $C_5-H\cdots H-C_{12}$ interaction, corresponding to $C_5-H\cdots C_{12}$. On the other hand, in BBP, the same contact was observed from the bond path that connects the C_5-H portion of the A ring of an asymmetric unit to the $C_{11}-C_{12}$ portion of the B ring of another asymmetric unit. This interaction is similar to a $C-H \cdots \pi$ interaction. Although it seems redundant to mention the $C_8-H\cdots O_1$ and $C_7=O_1\cdots C_8$ interactions, it was observed that in the first one there is the formation of a bonding path between the H and O_1 atoms, while in the second interaction, the bonding path is formed between the $C_7=O_1$ bond and the C_8 atom, as shown in the molecular graph of BMP. $C_7=O_1\cdots C_8$ interaction caught our attention due to the topological parameter values found, which indicate that it is a hydrogen bond, despite being a long-distance interaction. The value of the ratio $|v|/G$ indicates that the electron flux is high in the intranuclear region of the interaction, resulting in a partially covalent character ($1.0 < |v|/G < 2.0$).

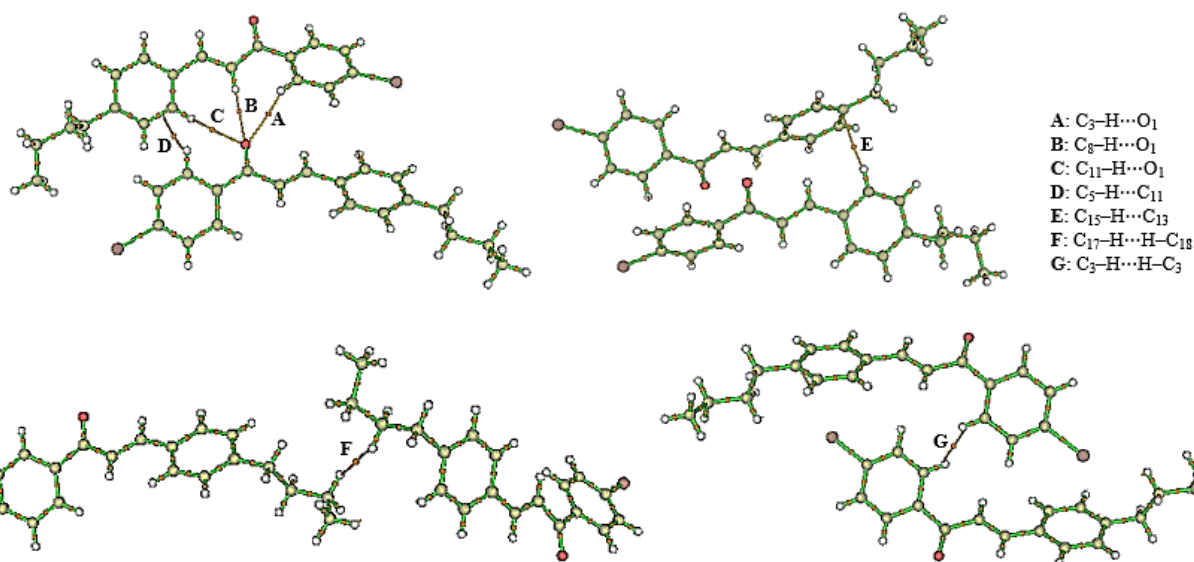
Table 2. Hydrogen-bond geometry and topological parameters calculated for the BMP and BBP molecular interactions at the bond critical point.

Interaction	H \cdots A (Å)	D-H \cdots A (°)	$\rho_{BCP}^{(a)}$ (a.u.)	$\nabla^2\rho_{BCP}^{(b)}$ (a.u.)	$G(\mathbf{r})^{(c)}$ (a.u.)	$v(\mathbf{r})^{(d)}$ (a.u.)	$h(\mathbf{r})^{(e)}$ (a.u.)	$ v(\mathbf{r}) /G(\mathbf{r})$
BMP								
$C_3-H\cdots O_1$	2.753	148.44	0.0219	0.0504	0.0107	-0.0089	0.0019	0.8
$C_8-H\cdots O_1$	2.767	158.31	0.0194	0.0217	0.0060	-0.0066	-0.0006	1.1
$C_{15}-H\cdots C_{13}$	2.877	148.87	0.0264	0.0388	0.0121	-0.0144	-0.0024	1.2
$C_5-H\cdots C_{11}$	2.884	138.40	-	-	-	-	-	-
$C_5-H\cdots C_{12}$	2.886	121.22	0.0215	0.0314	0.0078	-0.0078	0.0000	1.0
$C_{17}-H\cdots H-C_{18}$	2.391	140.07	0.0048	0.0179	0.0034	-0.0022	0.0011	0.7
$C_7=O_1\cdots C_8$	3.467	85.93	0.0286	0.0040	0.0033	-0.0056	-0.0023	1.7
BBP								
$C_3-H\cdots O_1$	2.666	147.47	0.0060	0.0202	0.0043	-0.0035	0.0008	0.8
$C_8-H\cdots O_1$	2.723	157.43	0.0046	0.0166	0.0035	-0.0028	0.0007	0.8
$C_{15}-H\cdots C_{13}$	2.846	146.19	0.0058	0.0160	0.0034	-0.0028	0.0006	0.8
$C_5-H\cdots C_{11}$	2.845	135.33	0.0058	0.0184	0.0037	-0.0028	0.0009	0.8
$C_{17}-H\cdots H-C_{18}$	2.373	140.37	0.0051	0.0149	0.0032	-0.0027	0.0005	0.8
$C_{11}-H\cdots O_1$	2.929	140.32	0.0039	0.0134	0.0028	-0.0022	0.0006	0.8
$C_3-H\cdots H-C_3$	2.397	120.68	0.0054	0.0178	0.0036	-0.0028	0.0008	0.8

^(a)Total electronic density on BCP; ^(b)Laplacian of electron density on BCP; ^(c)Lagrangian



(a)



(b)

Figure 16. Molecular graphs of some bond paths of the intermolecular interactions in the supramolecular arrangements of the (a) BMP and (b) BBP chalcones.

Tables S1 and S2 (supplementary material) contain the NBOs data for the interactions observed in BMP and BBP. NBO analysis showed that the C₃-H...O₁ interactions in both chalcones are formed from low values of stabilizing energies. However, the number of hyperconjugations between the donor orbital (Lewis type) and the acceptor orbital (non-

Lewis type) differs in each compound, being higher in BMP. The orbital of the O₁ lone pair, $\eta_1(\text{O}_1)$, hyperconjugates with the antibonding σ^* orbital of the C₃-H bond, where the value of $E^{(2)}$ is about 70.1% lower in BMP. The occupancy of the $\eta_1(\text{O}_1)$ orbital is 1.98e, so the O₁ atom is a hybrid $sp^{0.74}$ in BMP and $sp^{0.75}$ in BBP. The occupancy of the antibonding σ^* orbital of C₃-H is 0.012e, where in BMP it is formed by the contribution of 40.7% of the $sp^{2.11}$ hybrid orbital of C₃ and 59.3% of the s orbital of H, while in BBP is formed by the contribution of 40.1% of the $sp^{2.14}$ hybrid orbital of C₃ and 59.9% of the s orbital of H. However, the formation of this bond, in BMP, also occurs by the hyperconjugations $\eta_1(\text{O}_1) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_3\text{-H})$, $\sigma(\text{C}_3\text{-H}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_7\text{-O}_1)$ and $\sigma(\text{C}_3\text{-H}) \rightarrow \pi^*(\text{C}_7\text{-O}_1)$, while in BBP, also by the hyperconjugation $\eta_1(\text{O}_1) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_3\text{-C}_4)$. In other words, the greater number of hyperconjugations that form the C₃-H...O₁ interaction makes it more stable in BMP compared to BBP. About everything, the hyperconjugation $\sigma(\text{C}_3\text{-H}) \rightarrow \pi^*(\text{C}_7\text{-O}_1)$ in BMP presented a value of $E^{(2)} = 12.02$ kcal/mol, indicating that the interaction presents greater stability.

In the case of the C₈-H...O₁ interaction, we observed that the bonding s orbital of the C₈-C₉ bond hyperconjugates with the antibonding π^* orbital of the C₇=O₁ bond in BMP and the π orbital bonding the C₈-C₉ bond with the orbital π^* antibonding of the C₇=O₁ bond on BBP. In both cases, the $E^{(2)}$ values is 0.16 kcal/mol. In BMP, the bonding σ orbital, $\sigma(\text{C}_8\text{-C}_9)$, has an occupancy equal to 1.98e, being formed by 50.15% of the $sp^{1.75}$ hybrid orbital of C₈ and 49.85% of the $sp^{1.76}$ hybrid orbital of C₉ and the antibonding π^* orbital has an occupancy of 0.18e, being formed by the contribution of 68.34% and 31.66% of the p orbitals of the respective C₇ and O₁ atoms. In BBP, the occupancy of the bonding π orbital is 1.86e, being formed by 54.66% and 45.34% of the pure p orbitals of C₈ and C₉ atoms, respectively, while the antibonding π^* orbital is formed by 67.98% and 32.02% of the p orbitals of atoms C₇ and O₁. Furthermore, we observed that, in BBP, there is an extra hyperconjugation that contributes to the stabilization of this interaction, $\pi(\text{C}_7\text{-O}_1) \rightarrow \pi^*(\text{C}_8\text{-C}_9)$, with a value of $E^{(2)} = 0.06$ kcal/mol. The C₇=O₁...C₈ interaction observed in the QTAIM results in BMP is formed by the same hyperconjugation as the C₈-H...O₁ interaction, i.e., $\sigma(\text{C}_8\text{-C}_9) \rightarrow \pi^*(\text{C}_7\text{-O}_1)$.

The C₁₇-H...H-C₁₈ interaction in BMP was shown to be 11 times more stable in BMP compared to BBP. In both compounds, $\sigma(\text{C}_{17}\text{-H}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_{18}\text{-H})$ hyperconjugation was observed, in which the values obtained for $E^{(2)}$ were, respectively, 17.78 and 1.61 kcal/mol. The $\sigma(\text{C}_{17}\text{-H})$ orbitals have an occupancy of 1.98e. In BMP, this orbital is formed by 60.44% of the $sp^{2.91}$ hybrid orbital of C₁₇ with 39.56% of the s orbital of H, while in BBP, it is formed by 59.17% of the $sp^{3.11}$ hybrid orbital of C₁₇ with 40.83% of the s orbital of H. The $\sigma^*(\text{C}_{18}\text{-H})$ orbital in BMP has an occupancy of 0.011e and is formed by the contribution of 39.73% of the $sp^{2.97}$ hybrid orbital of C₁₈ with 60.27% of the s orbital of H, while in BBP, its occupancy is 0.014e, being formed by 41.15% of the $sp^{3.19}$ hybrid orbital of C₁₈ with 58.85% of the s orbital of H. Other hyperconjugations were observed in BMP, such as $\sigma(\text{C}_{16}\text{-C}_{17}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_{18}\text{-H})$, $\sigma(\text{C}_{18}\text{-H}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_{17}\text{-H})$ and $\sigma(\text{C}_{18}\text{-C}_{19}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_{17}\text{-H})$, all with low $E^{(2)}$ values (0.11, 0.32 and 0.48 kcal/mol, respectively). In BBP, only the extra $\sigma(\text{C}_{17}\text{-H}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_{17}\text{-C}_{18})$ hyperconjugation was observed, with $E^{(2)}$ value equal to 0.28 kcal/mol.

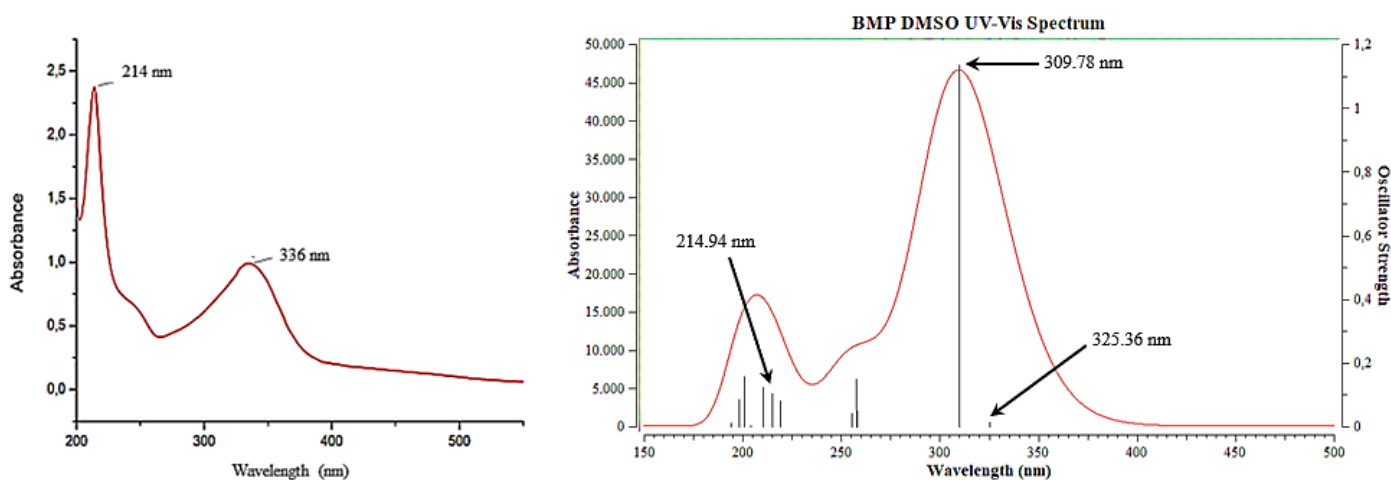
It was observed that eight hyperconjugations stabilize the C₅-H...C₁₁ interaction in BMP, while in BBP, only three. In BMP, $\sigma(\text{C}_5\text{-H}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_{10}\text{-C}_{11})$ hyperconjugation occurs, with $E^{(2)} = 0.06$ kcal/mol, and in BBP, hyperconjugation of the same ligand σ orbital occurs with the antibonding π^* orbital of the C₁₀-C₁₁ bond, $\sigma(\text{C}_5\text{-H}) \rightarrow \pi^*(\text{C}_{10}\text{-C}_{11})$, with $E^{(2)} = 0.10$ kcal/mol. In both compounds, the $\sigma(\text{C}_5\text{-H})$ orbital has an occupancy of 1.98e; however, the acceptor orbitals are formed by different contributions, since they are different orbitals in the chalcones. In BMP, this orbital is formed by 59.41% of the $sp^{2.08}$ hybrid orbital of C₅ and 40.59% of the s orbital of H; in BBP, it is formed by the contribution of 60.07% of the $sp^{2.11}$ hybrid orbital of C₅ and 39.93% of the s orbital of H. In the case of the acceptor orbital, in BMP, $\sigma^*(\text{C}_{10}\text{-C}_{11})$ is formed by 49.39% of the $sp^{1.96}$ hybrid orbital of C₁₀ and 50.66% of the $sp^{1.96}$ hybrid orbital of C₁₁, while in BBP the $\pi^*(\text{C}_{10}\text{-C}_{11})$ orbital is formed by 47.59% and 52.41 % of pure p orbitals of C₁₀ and C₁₁, respectively. The hyperconjugations that best contribute to the stabilization of the C₅-H...C₁₁ interaction in BMP are $\sigma(\text{C}_5\text{-C}_6) \rightarrow \pi^*(\text{C}_{11}\text{-C}_{12})$, with $E^{(2)} = 5.72$ kcal/mol, followed by $\pi(\text{C}_{11}\text{-C}_{12}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_5\text{-H})$, where $E^{(2)} = 1.83$ kcal/mol.

In BBP, two hyperconjugations contribute to the stabilization of the C₃-H...H-C₃ interaction: $\sigma(\text{C}_3\text{-H}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_3\text{-H})$, with $E^{(2)} = 0.11$ kcal/mol, and $\pi(\text{C}_3\text{-C}_4) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_3\text{-H})$, with $E^{(2)} = 0.06$ kcal/mol. The $\sigma(\text{C}_3\text{-H})$ donor orbital is formed by 59.18% of the $sp^{2.17}$ hybrid of C₃ and 40.82% of the s orbital of H and has an occupancy of 1.98 e ; the donor $\pi(\text{C}_3\text{-C}_4)$ orbital is formed by 47.96% and 52.04% of the pure p orbitals of atoms C₃ and C₄, respectively, and its occupancy is 1.65 e . The acceptor orbital is formed by 40.82% of the $sp^{2.17}$ hybrid orbital of C₃ and 59.18% of the s orbital of H, whose occupancy is 0.012 e . We take the hyperconjugations with the most considerable values of hyperconjugation energies that stabilize the interactions observed in the supramolecular arrangements of the studied chalcones. However, other hyperconjugations are shown in Tables S1 and S2 of the supplementary material.

3.4. Analysis of photoprotective property.

The UV-Vis absorption spectra of BMP and BBP (Figure 17 a and c) clearly shows absorption in 200-430 nm, which can be attributed to π - π electronic transitions which are in a similarity to the chalcones type molecules[47,48]. From the analysis of UV spectrum of BMP and BBP, two absorbance bands (Band I at 204-265 with a maximum at 214 and 213 nm and band II from 290 to 390 nm with a maximum at 336 nm) were observed, respectively. These bands are typical of chalcone compounds resulting in their evaluation as potential sunscreen agents[5,49]. The sunscreen agents are classified according to range wavelength of protection: UV-B (290–320 nm) and UV-A (320–400 nm), and broad-spectrum (290–400 nm). In this regard, according to their UV-vis spectra, the BMP and BBP show as promising organic sunscreen agent candidates in alternative to *p*-aminobenzoic acid (PABA), and ethylhexylmethoxycinnamate derivatives, and others[50].

The electronic transition states for the BMP and BBP compounds are presented in Table 3, where the absorption wavelengths, oscillator intensities and vertical excitation energies values in solvent are shown. In the first absorption band (S_1) of the BMP, we observe a single transition contributing significantly (80.03%) to the excitation of the system, H-4 \rightarrow L, being characterized by the transition $\sigma \rightarrow \pi^*$, where the vertical excitation energy is 87.878 kcal/mol. In this state, the value of λ^{theor} differs from λ^{exper} by 7.8% (Figure 17b). In the second absorption band (S_7), three significant excitations were observed, H \rightarrow L+5, H \rightarrow L+1 and H-2 \rightarrow L. These are characterized by $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions. In this excited state, the λ^{theor} value differs only by 0, 4% of λ^{exper} value and the vertical excited energy is 133.024 kcal/mol. For the BBP, the first absorption band (S_1) has three significantly important excitations, H-4 \rightarrow L, H-3 \rightarrow L and H \rightarrow L. In this transition the vertical excitation energy value is 87.216 kcal/mol and the λ^{theor} value differs 2.4% from λ^{exper} value (Figure 17d). In the second absorption band (S_8), two important excitations were observed, H-1 \rightarrow L+6 and H-1 \rightarrow L+2, whose vertical excitation energy is 134,069 kcal/mol; the λ^{theor} value is approximately equal to λ^{exper} value for this band. All the excitations cited for the BBP occur through $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions.



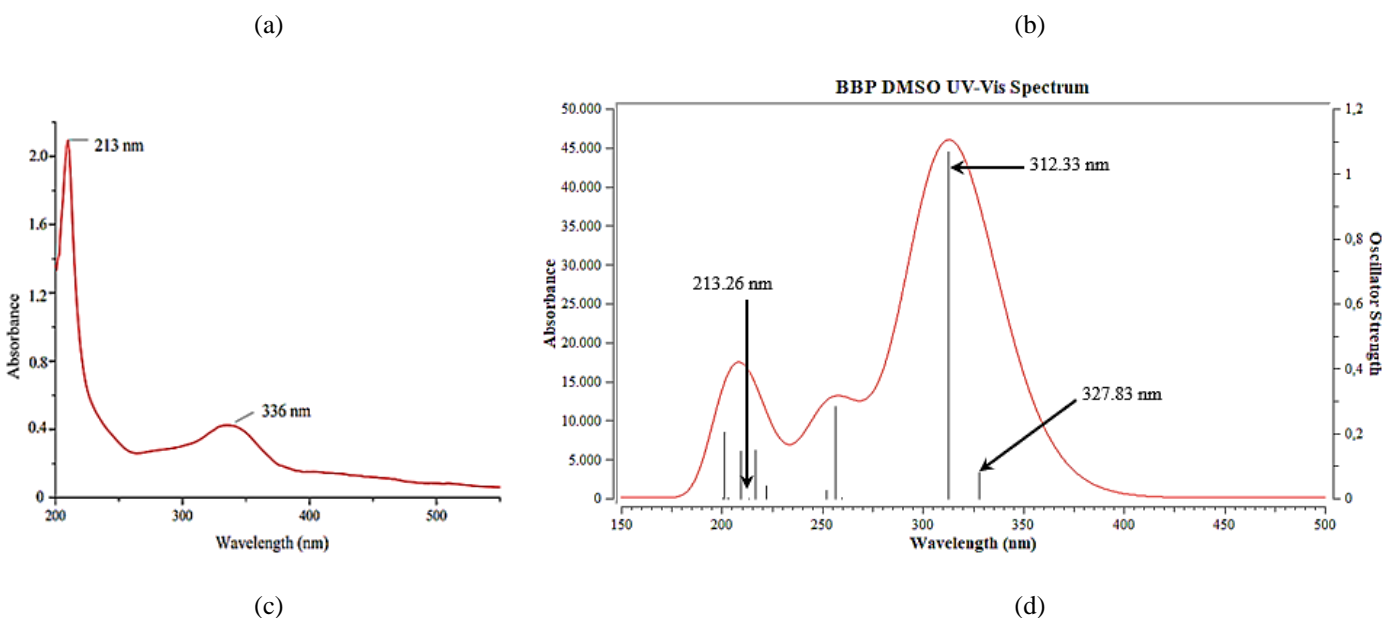


Figure 17. UV-vis spectra (a) and (b) experimental and (c), and (d) theoretical of BMP, and BBP chalcones dissolved in DMSO.

Table 3. Vertical excitation energies (E), absorption wavelength (λ), oscillator strength (f) and the corresponding electronic transition of the twelve excited states of BMP and BBP calculated by TD-DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory in DMSO.

Excited State	E (kcal/mol)	λ^{theor} (nm)	λ^{exper} (nm)	f	Excitation	Transition	%
BMP							
S ₁	87.878	325.36	336	0.0148	H-4 → L	$\sigma \rightarrow \pi^*$	80.03
S ₂	92.299	309.78		1.1349	H → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	90.45
S ₃	110.757	258.15		0.0506	H-2 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	36.6
					H-1 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	32.81
					H → L+5	$\pi \rightarrow \pi^*$	13.94
					H-1 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	49.6
S ₄	111.075	257.41		0.1487	H-2 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	25.01
					H-3 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	65.58
S ₅	111.947	255.41		0.0419	H-3 → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	12.06
					H-1 → L+4	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.68
					H → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	45.77
S ₆	130.488	219.12		0.0812	H → L+5	$\pi \rightarrow \pi^*$	22.32
					H-2 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	15.32
					H → L+5	$\pi \rightarrow \pi^*$	41.96
S ₇	133.024	214.94	214	0.1035	H → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	22.58
					H-2 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	13.85
S ₈	136.039	210.17		0.1243	H-1 → L+4	$\pi \rightarrow \pi^*$	38.8
					H-3 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	25.35
					H-1 → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.57
S ₉	140.109	204.07		0.0024	H → L+2	$\pi \rightarrow \sigma^*$	60.69
S ₁₀	142.413	200.77		0.1578	H-1 → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	26.2
					H-3 → L+4	$\pi \rightarrow \pi^*$	23.39
S ₁₁	144.223	198.25		0.0848	H-5 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	49.33
S ₁₂	147.428	193.94		0.0118	H-4 → L+1	$\sigma \rightarrow \pi^*$	67.71

BBP							
S ₁	87.216	327.83	336	0.0805	H-4 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	62.58
					H-3 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	13.56
					H → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.61
S ₂	91.545	312.33		1.0669	H → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	80.49
S ₃	110.162	259.55		0.0039	H-2 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	61.74
S ₄	111.439	256.57		0.2825	H-1 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	81.83
S ₅	113.612	251.66		0.0264	H-3 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	50.84
					H-1 → L+2	$\pi \rightarrow \pi^*$	16.85
					H-4 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.39
					H-3 → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.03
S ₆	128.744	222.08		0.038	H → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	61.96
S ₇	132.137	216.38		0.1495	H → L+6	$\pi \rightarrow \sigma^*$	51.22
					H-2 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	20.01
					H → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.13
S ₈	134.069	213.26	213	0.0007	H-1 → L+6	$\pi \rightarrow \sigma^*$	44.9
					H-1 → L+2	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.49
S ₉	136.592	209.32		0.1464	H-1 → L+2	$\pi \rightarrow \pi^*$	43.55
					H-3 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	26.25
S ₁₀	140.725	203.18		0.0034	H → L+2	$\pi \rightarrow \pi^*$	55.62
					H → L+8	$\pi \rightarrow \sigma^*$	19.42
S ₁₁	142.182	201.09		0.2044	H-6 → L	$\pi \rightarrow \pi^*$	58.15
					H → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	11.05
S ₁₂	142.855	200.15		0.0016	H-1 → L+1	$\pi \rightarrow \pi^*$	45.17
					H-3 → L+2	$\pi \rightarrow \pi^*$	14.57

4. Conclusions

Aiming to produce potential photoprotective agents, the butylchalcone derivative BMP was synthesized and fully characterized by UV-vis, Raman, ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopies. Moreover, its structural description was performed by X-ray diffraction. A comparative analysis of the two chalcones bearing a methyl (BMP) and bromo (BBP) substituent groups (at *para* position) on the molecular and electronic structures, and on the supramolecular arrangement through DFT. Both butylchalcone derivatives are in the same space group (Pbca), and the substituent groups do not significantly change their molecular conformations. Although BMP is slightly more stable than BBP, the chemical reactivity descriptors obtained showed that the molecules are electronically similar. Furthermore, the intermolecular interactions patterns in the supramolecular arrangement are very similar, containing mostly van der Waals interactions and weak hydrogen bonds. NBO analysis showed that all interactions are weakly hyperconjugated, giving little stability. The Fukui indices pointed out the regions where possible radical attacks can happen in both chalcones, and the spin density calculations showed the probability densities in these regions. The calculations showed that the formed radicals have low stability, but BMP and BBP are potential antioxidant agents. The UV-vis spectra showed that both chalcones also have potential as organic sunscreens due to the presence of chromophores, associated with electrons along their entire carbon chain, in addition to being capable of absorbing radiation in the UVA and UVB range.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: www.mdpi.com/xxx/s1, Figure S1: Bond angle between the rings A and B from (a) BMP e (b) BBP; Table S1: Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory for the BMP and BBP chalcones; Table S2: Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory for the BMP chalcone; Table S3: Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory for the BBP chalcone.

Author Contributions: For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used “Conceptualization, A.S.N.A., L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; methodology, A.S.N.A., P.G.M.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; software, A.J.C., and H.B.N.; validation, L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; formal analysis, A.S.N.A., P.G.M.D., J.E.Q., P.P.F., J.M.F.C., L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; investigation, A.S.N.A., P.G.M.D., J.E.Q., P.P.F., J.M.F.C., L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; data curation, A.S.N.A., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; writing—original draft preparation, A.S.N.A., P.G.M.D., L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; writing—review and editing, A.S.N.A., P.G.M.D., J.E.Q., P.P.F., J.M.F.C., L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; supervision, A.S.N.A., L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; project administration, L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; funding acquisition, L.D.D., G.L.B.A., A.J.C., and H.B.N.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors are grateful to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás (FAPEG). Theoretical calculations were carried out in the High-Performance Computing Center of the Universidade Estadual de Goiás. L. D. Dias thanks Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for his Post-doc grant 151188/2022-0. J.E.Q. thanks Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for her doctoral grant (88887.486017/2020-00) and P.P Firmino thanks to CNPq 160856/2021-3.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wang, S.Q.; Balagula, Y.; Osterwalder, U. Photoprotection: a Review of the Current and Future Technologies. *Dermatologic Therapy* **2010**, *23*, 31-47, doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01289.x.
2. Afaq, F. Natural agents: Cellular and molecular mechanisms of photoprotection. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2011**, *508*, 144-151, doi:10.1016/j.abb.2010.12.007.
3. Saewan, N.; Jimtaisong, A. Natural products as photoprotection. *Journal of Cosmetic Dermatology* **2015**, *14*, 47-63, doi:10.1111/jocd.12123.
4. Gregoris, E.; Fabris, S.; Bertelle, M.; Grassato, L.; Stevanato, R. Propolis as potential cosmeceutical sunscreen agent for its combined photoprotective and antioxidant properties. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *405*, 97-101, doi:10.1016/j.ijpharm.2010.11.052.
5. Wijayanti, L.W.; Swasono, R.T.; Lee, W.; Jumina, J. Synthesis and Evaluation of Chalcone Derivatives as Novel Sunscreen Agent. *Molecules* **2021**, *26*, doi:10.3390/molecules26092698.
6. Gaonkar, S.L.; Vignesh, U.N. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43*, 6043-6077, doi:10.1007/s11164-017-2977-5.
7. Custodio, J.M.F.; Guimaraes-Neto, J.J.A.; Awad, R.; Queiroz, J.E.; Verde, G.M.V.; Mottin, M.; Neves, B.J.; Andrade, C.H.; Aquino, G.L.B.; Valverde, C., et al. Molecular modelling and optical properties of a novel fluorinated chalcone. *Arabian Journal of Chemistry* **2020**, *13*, 3362-3371, doi:10.1016/j.arabjc.2018.11.010.
8. Custodio, J.M.F.; Moreira, C.A.; Valverde, C.; de Aquino, G.L.B.; Baseia, B.; Napolitano, H.B. Hirshfeld Surfaces and Nonlinear Optics on Two Conformers of a Heterocyclic Chalcone. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2018**, *29*, 258-268, doi:10.21577/0103-5053.20170136.
9. Borges, I.D.; Danielli, J.A.V.; Silva, V.E.G.; Sallum, L.O.; de Queiroz, J.E.; Dias, L.D.; Iermak, I.; Aquino, G.L.B.; Camargo, A.J.; Valverde, C., et al. Synthesis and structural studies on (E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one: a promising nonlinear optical material. *Rsc Advances* **2020**, *10*, 22542-22555, doi:10.1039/d0ra03634j.
10. Fayed, T.A.; Gaber, M.; El-Nahass, M.N.; Diab, H.A.; El-Gamil, M.M. Synthesis, Structural characterization, thermal, molecular modeling and biological studies of chalcone and Cr(III), Mn(II), Cu(II) Zn(II) and Cd(II) chelates. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1221*, doi:10.1016/j.molstruc.2020.128742.
11. Carvalho, P.S.; Sallum, L.O.; Cidade, A.F.; Aquino, G.L.B.; Napolitano, H.B. (E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one. *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* **2011**, *67*, O2126-U1337, doi:10.1107/s1600536811028984.

12. Firmino, P.P.; Queiroz, J.E.; Dias, L.D.; Wenceslau, P.R.S.; de Souza, L.M.; Iermak, I.; Vaz, W.F.; Custodio, J.M.F.; Oliver, A.G.; de Aquino, G.L.B., et al. Synthesis, Molecular Structure, Thermal and Spectroscopic Analysis of a Novel Bromochalcone Derivative with Larvicidal Activity. *Crystals* **2022**, *12*, doi:10.3390/cryst12040440.
13. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica a-Foundation and Advances* **2008**, *64*, 112-122, doi:10.1107/s0108767307043930.
14. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography* **2009**, *42*, 339-341, doi:10.1107/s0021889808042726.
15. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C-Structural Chemistry* **2015**, *71*, 3-8, doi:10.1107/s2053229614024218.
16. Spek, A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D-Structural Biology* **2009**, *65*, 148-155, doi:10.1107/s090744490804362x.
17. Spackman, P.R.; Turner, M.J.; McKinnon, J.J.; Wolff, S.K.; Grimwood, D.J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of Applied Crystallography* **2021**, *54*, 1006-1011, doi:10.1107/s1600576721002910.
18. Hohenberg, P.; Kohn, W. INHOMOGENEOUS ELECTRON GAS. *Physical Review B* **1964**, *136*, B864+, doi:10.1103/PhysRev.136.B864.
19. Kohn, W.; Sham, L.J. SELF-CONSISTENT EQUATIONS INCLUDING EXCHANGE AND CORRELATION EFFECTS. *Physical Review* **1965**, *140*, 1133-&, doi:10.1103/PhysRev.140.A1133.
20. Zhao, Y.; Truhlar, D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215-241, doi:10.1007/s00214-007-0310-x.
21. Zhang, G.; Musgrave, C.B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111*, 1554-1561, doi:10.1021/jp061633o.
22. Narayshabo, G.; Ferenczy, G.G. MOLECULAR ELECTROSTATICS. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 829-847, doi:10.1021/cr00036a002.
23. Fukui, K. THE ROLE OF FRONTIER ORBITALS IN CHEMICAL-REACTIONS (NOBEL LECTURE). *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1982**, *21*, 801-809, doi:10.1002/anie.198208013.
24. Fukui, K. ROLE OF FRONTIER ORBITALS IN CHEMICAL-REACTIONS. *Science* **1982**, *218*, 747-754, doi:10.1126/science.218.4574.747.
25. Overhauser, A.W. SPIN DENSITY WAVES IN AN ELECTRON GAS. *Physical Review* **1962**, *128*, 1437-+, doi:10.1103/PhysRev.128.1437.
26. Jacob, C.R.; Reiher, M. Spin in density-functional theory. *International Journal of Quantum Chemistry* **2012**, *112*, 3661-3684, doi:10.1002/qua.24309.
27. Mahmoudi, S.; Dehkordi, M.M.; Asgarshamsi, M.H. Density functional theory studies of the antioxidants-a review. *Journal of Molecular Modeling* **2021**, *27*, doi:10.1007/s00894-021-04891-1.
28. Weinhold, F.; Landis, C.R.; Glendening, E.D. What is NBO analysis and how is it useful? *International Reviews in Physical Chemistry* **2016**, *35*, 399-440, doi:10.1080/0144235x.2016.1192262.
29. Alabugin, I.V.; Gilmore, K.M.; Peterson, P.W. Hyperconjugation. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Computational Molecular Science* **2011**, *1*, 109-141, doi:10.1002/wcms.6.
30. Spackman, M.A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *Crystengcomm* **2009**, *11*, 19-32, doi:10.1039/b818330a.
31. Spackman, M.A.; McKinnon, J.J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *Crystengcomm* **2002**, *4*, 378-392, doi:10.1039/b203191b.

32. Hirshfeld, F.L. BONDED-ATOM FRAGMENTS FOR DESCRIBING MOLECULAR CHARGE-DENSITIES. *Theoretica Chimica Acta* **1977**, *44*, 129-138, doi:10.1007/bf00549096.
33. Bader, R.F.W. ATOMS IN MOLECULES. *Accounts of Chemical Research* **1985**, *18*, 9-15, doi:10.1021/ar00109a003.
34. Moreira, C.A.; Custodio, J.M.F.; Vaz, W.F.; D'Oliveira, G.D.C.; Perez, C.N.; Napolitano, H.B. A comprehensive study on crystal structure of a novel sulfonamide-dihydroquinolinone through experimental and theoretical approaches. *Journal of Molecular Modeling* **2019**, *25*, doi:10.1007/s00894-019-4091-7.
35. Custodio, J.M.F.; Gotardo, F.; Vaz, W.F.; D'Oliveira, G.D.C.; de Almeida, L.R.; Fonseca, R.D.; Cocca, L.H.Z.; Perez, C.N.; Oliver, A.G.; de Boni, L., et al. Benzenesulfonyl incorporated chalcones: Synthesis, structural and optical properties. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1208*, doi:10.1016/j.molstruc.2020.127845.
36. Perez, P.; Domingo, L.R.; Aurell, A.J.; Contreras, R. Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117-3125, doi:10.1016/s0040-4020(03)00374-0.
37. Domingo, L.R.; Aurell, M.J.; Perez, P.; Contreras, R. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417-4423, doi:10.1016/s0040-4020(02)00410-6.
38. Parr, R.G.; Yang, W.T. DENSITY FUNCTIONAL-APPROACH TO THE FRONTIER-ELECTRON THEORY OF CHEMICAL-REACTIVITY. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 4049-4050, doi:10.1021/ja00326a036.
39. Gacche, R.N.; Dhole, N.A.; Kamble, S.G.; Bandgar, B.P. In-vitro evaluation of selected chalcones for antioxidant activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2008**, *23*, 28-31, doi:10.1080/14756360701306370.
40. Anto, R.J.; Sukumaran, K.; Kuttan, G.; Rao, M.N.A.; Subbaraju, V.; Kuttan, R. ANTICANCER AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SYNTHETIC CHALCONES AND RELATED-COMPOUNDS. *Cancer Letters* **1995**, *97*, 33-37, doi:10.1016/0304-3835(95)03945-s.
41. Wright, J.S.; Johnson, E.R.; DiLabio, G.A. Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 1173-1183, doi:10.1021/ja002455u.
42. Xue, Y.S.; Zheng, Y.G.; Zhang, L.; Wu, W.Y.; Yu, D.; Liu, Y. Theoretical study on the antioxidant properties of 2'-hydroxychalcones: H-atom vs. electron transfer mechanism. *Journal of Molecular Modeling* **2013**, *19*, 3851-3862, doi:10.1007/s00894-013-1921-x.
43. Aguiar, A.S.N.; Borges, I.D.; Borges, L.L.; Dias, L.D.; Camargo, A.J.; Perjesi, P.; Napolitano, H.B. New Insights on Glutathione's Supramolecular Arrangement and Its In Silico Analysis as an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Molecules* **2022**, *27*, doi:10.3390/molecules27227958.
44. Bader, R.F.W.; Macdougall, P.J. TOWARD A THEORY OF CHEMICAL-REACTIVITY BASED ON THE CHARGE-DENSITY. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 6788-6795, doi:10.1021/ja00310a007.
45. Nakanishi, W.; Hayashi, S.; Itoh, N. Extended hypervalent 5c-6e interactions: Linear alignment of five C-Se---O---Se-C atoms in anthraquinone and 9-methoxyanthracene bearing arylselanyl groups at the 1,8-positions. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 1676-1684, doi:10.1021/jo035393+.
46. Nakanishi, W.; Hayashi, S.; Narahara, K. Polar Coordinate Representation of H-b(r(c)) versus ((h)overbar(2)/8m)del(2)rho(b)(r(c)) at BCP in AIM Analysis: Classification and Evaluation of Weak to Strong Interactions. *Journal of Physical Chemistry A* **2009**, *113*, 10050-10057, doi:10.1021/jp903622a.

47. Wheeler, O.H.; Gore, P.H.; Baez, R.; Santiago, M. ULTRAVIOLET ABSORPTION OF SUBSTITUTED PHENYL + POLYCYCLIC ARYL CHALCONES. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1964**, *42*, 2580-&, doi:10.1139/v64-377.
48. Maragatham, G.; Selvarani, S.; Rajakumar, P.; Lakshmi, S. Structure determination and quantum chemical analysis of chalcone derivatives. *Journal of Molecular Structure* **2019**, *1179*, 568-575, doi:10.1016/j.molstruc.2018.11.048.
49. Fatmasari, E.; Zulkarnain, A.K.; Kuswahyuning, R. 3,4-dimethoxychalcone novel ultraviolet-A-protection factor in conventional sunscreen cream. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* **2021**, *12*, 279-284, doi:10.4103/japtr.JAPTR_89_21.
50. Lavakumar, S.; Vivekanand, P.A.; Prince, A.A.M. Simultaneous analysis of octylmethoxycinnamate and butylmethoxydibenzoylmethane in sunscreen products by a validated UV-spectrophotometric method. In Proceedings of National Conference on Chemistry and Materials (NCCM), Chennai, INDIA, Mar 22-23; pp. 893-897.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.