

ESTUDO DOS ARRANJOS SUPRAMOLECULARES POR DIFRAÇÃO DE RAIOS
X E PELA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DE DUAS HETEROARIL-
CHALCONAS E DOIS DERIVADOS DO ANTRACENO

Rogério Ferreira da Costa

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Nuclear.

Orientadores: Inayá Corrêa Barbosa Lima
Hamilton Barbosa Napolitano
Solemar Oliveira Silva

Rio de Janeiro
Dezembro de 2021

ESTUDO DOS ARRANJOS SUPRAMOLECULARES POR DIFRAÇÃO DE RAIOS
X E PELA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DE DUAS HETEROARIL-
CHALCONAS E DOIS DERIVADOS DO ANTRACENO

Rogério Ferreira da Costa

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA NUCLEAR.

Orientadores: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Hamilton Barbosa Napolitano

Solemar Oliveira Silva

Aprovada por: Prof^a. Inayá Corrêa Barbosa Lima

Prof. Hamilton Barbosa Napolitano

Prof. Solemar Oliveira Silva

Prof. Ademir João Camargo

Prof. Ademir Xavier da Silva

Prof. Ricardo Gargano

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

DEZEMBRO DE 2021

Costa, Rogério Ferreira da

Estudo dos Arranjos Supramoleculares por Difração de Raios X e pela Teoria do Funcional da Densidade de duas Heteroaril-Chalconas e dois Derivados do Antraceno/ Rogério Ferreira da Costa. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2021.

XI, 117 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Inaya Corrêa Barbosa Lima

Hamilton Barbosa Napolitano

Solemar Oliveira Silva

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Nuclear, 2021.

Referências Bibliográficas: p. 103-114.

1. Cristalografia de raios X. 2. Estrutura molecular.
3. Análise teórica I. Lima, Inaya Corrêa Barbosa *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Nuclear III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos professores D.Sc Hamilton Barbosa Napolitano e D.Sc Solemar Silva Oliveira, por terem me recebido de braços abertos, pela orientação, ajuda e apoio incondicional que me deram no momento em que mais precisava.

Ao amigo e doutorando Antônio S. Nakao Aguiar, por sua imensa ajuda e parceria em todos os momentos para a realização deste trabalho, além disso, pela grande amizade construída neste período.

Ao professor D.Sc Ademir João Camargo pela disposição em nos ajudar com os programas e análises de resultados.

À professora D.Sc. Marilene Oliveira Silva por ter nos presenteado com os dois compostos do antraceno e pela revisão do artigo.

À Ivonete Ferreira da Costa e Dr. Nilton Cesar G. Resende pelas correções ortográficas do texto.

À professora D.Sc. Inayá Corrêa Barbosa Lima por aceitar a orientação e apoiar a continuidade desta pesquisa.

Aos colegas de doutorado Carolina Barbosa, Rapahel Santos e César Raitz Jr pela amizade construída nesses anos de doutorado.

A minha esposa Sara Coelho Avelino e minhas filhas Valentina Avelino Costa, Geovana Avelino Costa e Amora Avelino Costa pelo apoio e a compreensão por não estar perto delas em grande parte destes anos de doutorado.

A minha mãe e minhas irmãs Déborah Ferreira da Costa, Margareth Ferreira da Costa e Mara Arlete Ferreira da Costa por terem ajudado a cuidar das minhas filhas nos primeiros anos de doutorado.

A todos os meus familiares, que tanto me apoiaram na continuidade de meus estudos.

Ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear pelo apoio institucional.

Ao Grupo de Química Teórica e Estrutural da Universidade Estadual de Goiás pela ajuda incondicional.

Ao Instituto Federal de Educação Ciências e Tecnologia de Goiás pela licença concedida para a realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo financiamento deste trabalho através de bolsa de estudo.

A todas as pessoas aqui não mencionadas, mas que contribuíram de forma direta ou indiretamente com este trabalho.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

ESTUDO DOS ARRANJOS SUPRAMOLECULARES POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X E PELA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE DE DUAS HETEROARIL-CHALCONAS E DOIS DERIVADOS DO ANTRACENO

Rogério Ferreira da Costa

Dezembro/2021

Orientadores: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Hamilton Barbosa Napolitano

Solemar Oliveira Silva

Programa: Engenharia Nuclear

O conhecimento estrutural de compostos orgânicos obtidos a partir de técnicas como a cristalografia de raios X é de fundamental importância no desenvolvimento da civilização, pois a partir deles podemos compreender suas propriedades e possíveis aplicações. Neste trabalho as estruturas moleculares das chalconas e do antraceno foram estudadas por superfície Hirshfeld e Teoria do Funcional da Densidade. A partir dos Orbitais Moleculares de Fronteira e dos mapas de Potencial Eletrostático Molecular, foi possível predizer suas propriedades químicas. Também foram estudados teoricamente os arranjos supramoleculares, através da análise dos Orbitais de Ligação Natural e da Teoria Quântica dos Átomos nas Moléculas. Os resultados indicaram que as interações nas chalconas são de natureza eletrostática e a mudança no posicionamento do cloro altera os sítios de interação; entretanto, o cloro não participa efetivamente das interações para a formação desses cristais. O estudo dos derivados do antraceno mostrou que os compostos possuem moléculas eletronicamente estáveis e são fracamente complexadas na formação de seus cristais, de modo que os orbitais doadores e os orbitais aceptores se hiperconjugam com energia de segunda ordem muito baixa. Além disso, foi possível mostrar que a densidade eletrônica nas regiões onde ocorrem as interações é do tipo de camada fechada.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc)

STUDY OF SUPRAMOLECULAR ARRANGEMENTS BY X-RAY DIFFRACTION
AND DENSITY FUNCTIONAL THEORY OF TWO HETEROARIL-CHALCONAS
AND TWO ANTHRACENE DERIVATIVES

Rogério Ferreira da Costa

December/2021

Advisors: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Hamilton Barbosa Napolitano

Solemar Oliveira Silva

Department: Nuclear Engineering

The structural knowledge of organic compounds obtained from techniques such as X-ray crystallography is of fundamental importance in the development of civilization, because from them we can understand their properties and applications. In this work the molecular structures of a pair of chalcones and anthracene were studied by Hirshfeld surface and Density Functional Theory. From the results obtained from the boundary molecular orbitals and from the Molecular Electrostatic Potential maps, it was possible to predict the chemical properties of both compounds. The supramolecular arrangements were also theoretically studied, through the analysis of Natural Bonding Orbitals and the Quantum Theory of Atoms in Molecules. The results for the chalcone molecules indicate that the interactions are of a purely electrostatic nature. The change in the positioning of the chlorine in the chalcone molecules alters the interaction sites; however, chlorine does not participate effectively in any of the interactions for the formation of these crystals. The study of anthracene derivates showed that compounds have electronically stable molecules and weakly complexed in the formation of their respective crystals, so that the donor orbitals and acceptor orbitals hyperconjugate with very low second-order energy. In addition, the electronic density in the regions where the interactions occur is of the closed-shell type.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. <i>O conhecimento estrutural de compostos orgânicos.....</i>	1
1.2. <i>Compostos derivados de chalcona</i>	2
1.3. <i>Compostos derivados do antraceno.....</i>	4
1.4. <i>Justificativa.....</i>	6
1.5. <i>Objetivo.....</i>	7
1.5.1. <i>Objetivos específicos</i>	7
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	8
2.1. <i>Cristalografia de raios X</i>	8
2.1.1 <i>Simetria do estado cristalino.....</i>	9
2.1.3. <i>Difração dos raios X</i>	15
2.1.4. <i>Fator de estrutura</i>	17
2.1.5. <i>Densidade eletrônica e o problema da fase</i>	19
2.2. <i>Teoria do Funcional da Densidade</i>	21
2.2.1. <i>Equação de Schrödinger</i>	21
2.2.2. <i>Born-Oppenheimer.....</i>	22
2.2.3. <i>O modelo de Thomas-Fermi</i>	23
2.2.4. <i>Teorema Hohenberg e Kohn</i>	24
2.2.5. <i>Equações de Khon-Sham.....</i>	26
2.2.6. <i>Campo autoconsistente do DFT</i>	29
2.3. <i>Orbital de ligação natural</i>	30
2.3.1 Interações entre orbitais	34
2.4. <i>Teoria Quântica de Átomos em Moléculas.....</i>	36
2.4.1. <i>Densidade eletrônica.....</i>	36
2.4.2. <i>Pontos críticos.....</i>	36
2.4.3. <i>Tipos de pontos críticos</i>	37
2.4.4. <i>A topologia da densidade eletrônica e a forma dos átomos nas moléculas ..</i>	40
2.5. <i>Química supramolecular</i>	45
2.5.1. <i>Ligações de hidrogênio.....</i>	46
2.5.2. <i>Interações-π.....</i>	49
2.5.3. <i>Interação de van der Waals</i>	51
3. METODOLOGIA.....	53
3.1. <i>Obtenção das amostras de chalcona</i>	53

<i>3.2. Obtenção das amostras de antraceno.....</i>	53
<i>Figura 22. Estrutura química de derivados de antraceno ditil-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10- di(prop-2-enoato) (DADB) e dietil-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10- di(prop-2-enoate) (DEADP).</i>	54
<i>3.3. Análise experimental.....</i>	54
<i>3.4. Análise teórica</i>	56
4. RESULTADOS	58
<i>4.1. Artigo 1 - Effect of ortho-and-para- chlorine substitution on hydroxychlorochalcone.....</i>	59
<i>4.2. Artigo 2 – Synthesis and structural studies of two new anthracene derivates. ...</i>	81
5. CONCLUSÕES.....	101
<i>5.1. Compostos derivados da chalcona.</i>	101
<i>5.2. Compostos derivados do antraceno.....</i>	101
<i>5.3 Considerações finais e perspectivas</i>	102
6. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	103
7. ANEXO.....	115
<i>7.1. Autorização da Journal Molecular Modeling para uso do artigo na tese.</i>	115
<i>7.2. Autorização da Crystal para uso do artigo na tese.</i>	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da chalcona (Fonte: autor).....	2
Figura 2. Fórmula estrutural do antraceno (Fonte: autor).....	4
Figura 3. Representação de rotação (Fonte: autor).....	10
Figura 4. Representação da simetria de rotação e reflexão (Fonte: autor).....	10
Figura 5. Representação das quatorze redes Bravais, em três dimensões (Fonte: autor).	12
Figura 6. Rede cristalina bidimensional com parâmetro de rede (Fonte: autor).....	14
Figura 7. a) Uma onda plana sendo refletida pela família de planos com separação d entre eles. b) Se a condição de Laue for satisfeita então existe interferência construtiva (Fonte: autor).....	16
Figura 8. Diagrama de Argand dos fatores de espalhamento (Fonte: autor).....	17
Figura 9. Algoritmo autoconsistente (Fonte: autor).....	30
Figura 10. Orbitais Moleculares Ligantes com maior probabilidade de encontrar um elétron na região internuclear (Fonte: autor).....	32
Figura 11. Orbitais Moleculares Antiligantes com menor probabilidade de encontrar um elétron na região internuclear (Fonte: autor).....	32
Figura 12. Diagrama de energia para a molécula do H ₂ ou moléculas análogas (Fonte: autor).....	33
Figura 13. Interação pertubativa entre o orbital molecular ligante com energia ($\varepsilon i(L)$) e o orbital molecular anti-ligante com energia ($\varepsilon j(NL)$) sendo $\Delta E i \rightarrow j$ energia de estabilização, devido a deslocalização eletrônica i → j (Fonte: autor).....	34
Figura 14. Tipos de pontos críticos: (3,-3) ponto crítico nuclear (<i>NCP</i>), (3,-1) ponto crítico de ligação (<i>BCP</i>), (3,+1) ponto crítico do anel (<i>RCP</i>) e (3,+3) ponto crítico da gaiola (<i>CCP</i>). (Fonte: autor).....	40
Figura 15. Representação da densidade do elétron e seu campo vetorial gradiente no plano molecular de BF ₃ (Figura adaptada: MATTA & BOYD, 2007).....	41
Figura 16. Ligação de hidrogênio (Fonte: autor).....	47
Figura 17. Geometrias de ligações de hidrogênio: (a) lineares; (b) angular; (c) doação bifurcada; (d) aceitador bifurcado; (e) trifurcado; (f) bifurcado em três centros. (Fonte: autor).....	47
Figura 18. Interação entre um ânion e um anel aromático: a) não-clássicas CH-ânion e b) complexos ânion-π (Fonte: autor).....	49

Figura 19. Várias geometrias de interações π - π : (a) empilhamento face-a-face; (b) empilhamento face-a-face deslocada (c) empilhamento tipo T (Fonte: autor).....	50
Figura 20. Interação de van der Waals: (a) núcleo de átomo de hélio interagindo com a nuvem eletrônica do átomo de hélio (b) mudança de configuração dos átomos devido a ação da força eletrostática sobre a nuvem eletrônica (Fonte: autor).	51
Figura 21. A estrutura molecular de (a) CLC-O e (b) CLC-P mostrando o esquema de marcação de átomos onde os elipsóides térmicos são desenhados no nível de probabilidade de 50%.....	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Pontos críticos, ranqueamento (ω) e a assinatura (σ).	39
Tabela 2. Interações de hidrogênio e suas propriedades (A, aceitador; D, doador).	48

1. INTRODUÇÃO

1.1. O conhecimento estrutural de compostos orgânicos

O conhecimento estrutural de compostos orgânicos tem importância fundamental no desenvolvimento da civilização, pois a partir dele podemos compreender suas propriedades, sua estrutura molecular, arranjo supramolecular e possíveis aplicações (AITIPAMULA & VANGALA, 2006; ATWOOD *et al.*, 2017; CACIALLI *et al.*, 2004). Muitos estudos mostram que os compostos podem ter suas atividades aumentadas devido à adição de grupos de interesse (BLASS, 2015; CUSTÓDIO *et al.*, 2018; VAZ, *et al.*, 2016; VIEGAS-JUNIOR *et al.*, 2007). No entanto, para um entendimento completo desses novos compostos, estudos detalhados utilizando técnicas de infravermelho, ressonância magnética nuclear, difração de raios X (DRX) e análises teóricas como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e a Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM) são necessárias para obter uma ideia mais precisa das relações estrutura-atividade (MICHELINI *et al.*, 2019a; MICHELINI *et al.*, 2019b; CUSTÓDIO *et al.*, 2019a; CUSTÓDIO *et al.*, 2019b; DUARTE *et al.*, 2019a; DUARTE *et al.*, 2019b).

Dois compostos que têm apresentado bons resultados no estudo de suas estruturas são as chalconas que pertencem à classe das fitoalexinas, produzidas durante a biossíntese de flavonoides¹, e está presente em vários alimentos e podem proteger os organismos vivos de danos produzidos por agentes oxidantes (NI *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2018; SIMÕES *et al.*, 2000) e o antraceno que são hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) que apresentam em sua estrutura ciclos hexagonais contendo três ligações duplas alternadas e representam uma classe de contaminantes presentes na água, ar, solo e alimentos e são de difícil degradação no meio ambiente podendo causar danos aos seres vivos (SISINNO, *et al* 2003).

HPAs são emitidos por fontes naturais (vulcões, por exemplo) ou antropogênicas (derramamento de petróleo, queima de combustíveis, resíduos industriais etc.) (LOPES & ANDRADE, 1996; VO DINH *et al.*, 1998) e muitos processos térmicos dão origem a essas substâncias. Após a emissão, os HPAs, que são substâncias lipofílicas e podem ter

¹ Em 1930, o cientista húngaro Albert Szent-Gyorgy isolou uma substância química proveniente de laranjas e classificou – a como uma vitamina, mas depois verificou-se que tratava de um flavonoíde, a Rutina. Esta descoberta lhe garantiu o prêmio Nobel de química. Atualmente existem mais de 8000 compostos pertencentes a esse grupo (FONSECA *et al.*, 2016).

grande persistência no meio ambiente, distribuem-se no ambiente em proporções que dependem de suas propriedades físico-químicas e das características de cada compartimento ambiental.

1.2. Compostos derivados de chalcona

As chalconas podem ser quimicamente definidas como moléculas com cadeia aberta e apresenta dois grupos aromáticos ligados por uma carbonila e uma olefina conjugada – sistema carbonílico de três carbonos (Figura 1), ou seja, são cetonas α - β -insaturadas que apresentam o núcleo 1,3-diarilprop-2-en-1-ona (MARIÑO *et al.*, 2015). Uma vez que a versatilidade das chalconas está relacionada a seus anéis aromáticos, então as substituições que ocorrem neste grupo geralmente causam mudanças na estrutura (CUSTÓDIO *et al.*, 2019b).

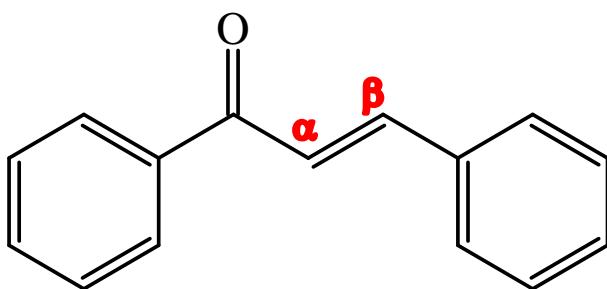


Figura 1. Fórmula estrutural da chalcona (Fonte: autor)..

As chalconas podem ser obtidas através de fontes naturais como, por exemplo, frutas, vegetais, grãos, raízes, flores, chás, vinhos, pimenta e outros. Uma de suas características é a de conferir pigmento amarelo às pétalas de algumas flores e assim funcionam como atrativo para polinizadores, favorecendo, assim, a reprodução das espécies (LIMA *et al.*, 2017). Elas também podem ser obtidas por síntese química, que é uma técnica capaz de produzir novos compostos e desenvolver métodos mais eficientes para sintetizar substâncias naturais já conhecidas (VOGEL, 1996). Existem vários métodos de síntese de chalconas, no entanto a metodologia mais utilizada é a condensação de Claisen-Schmidt. Neste método, realiza-se a condensação de um benzaldeído com uma cetona apropriada em um solvente polar como metanol, com o uso de uma base como catalisador. É um método bastante versátil e conveniente, que confere rendimentos de até 90% (GO *et al.*, 2005).

As chalconas se destacam por permitirem a produção de muitos derivados que podem ser facilmente sintetizados e, por este motivo, apresentam grande interesse

químico-farmacológico devido principalmente a sua estrutura relativamente simples e a diversidade de atividades farmacológicas que apresentam. Dentre suas atividades mais importantes destacam-se seu poder antioxidant, anticonvulsivante, antibactericida, antifúngica, antitumoral, anti-inflamatório, dentre outros. Por isso, o estudo das chalconas é de grande interesse para futuras aplicações no aspecto químico e farmacológico em várias áreas do conhecimento (FERREIRA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018, ZHUANG, *et al.*, 2017, BARE *et al.*, 1989). No campo tecnológico, esses compostos orgânicos têm atraído a atenção dos pesquisadores devido à sua grande aplicabilidade em materiais de células solares, dispositivos e materiais fotônicos, dispositivos ópticos e sensores eletroquímicos em processamento de sinal óptico ultra-rápido e outros (CUSTÓDIO *et al.*, 2019a; CUSTÓDIO *et al.*, 2019b; CUSTÓDIO *et al.*, 2019c, VAZ *et al.*, 2016; KRAWCZYK *et al.*, 2016).

A descrição estrutural de compostos químicos é essencial na ciência, porque compreender as propriedades de um composto, sua estrutura molecular e arranjo supramolecular informa sua aplicação em diversas áreas (MICHELINI *et al.*, 2019a; MICHELINI *et al.*, 2019b, DUARTE *et al.*, 2019; CUSTODIO *et al.*, 2019a; CUSTÓDIO *et al.*, 2018). O arranjo supramolecular e as propriedades físico-químicas da arilsulfonamida chalcona foi descrito através da difração de raios X, superfícies de Hirshfeld (HS)², sendo que os cálculos teóricos foram realizados utilizando a DFT, mapeamento do potencial eletrostático molecular (MEP)³ e a QTAIM e verificou que o arranjo do estado sólido é estabilizado pelas interações C – H … O e C – H … π observadas no mapa HS e MEP (DUARTE *et al.*, 2019).

CUSTÓDIO *et al.*, (2018) realizou a síntese e elucidação estrutural de uma nova sulfonamida chalcona por difração de raios X, análise de espectroscopia feita através de infravermelho, ressonância magnética nuclear e espectroscopia de massa. A topologia foi determinada através da análise de HS e do MEP, enquanto a energia dos orbitais moleculares de fronteira foi usada para avaliar a estabilidade do composto. Foi observado que o composto tem uma conformação plana e as interações intermoleculares do tipo C – H … O e N – H … O formam um arranjo supramolecular dimérico.

² A HS é uma ferramenta capaz de mostrar como ocorrem as interações intermoleculares auxiliando na quantificação das contribuições das interações na rede cristalina (MICHELINI *et al.*, 2019a).

³ O MEP é calculado a partir do potencial eletrostático sobre a densidade eletrônica, usando cores para representar os valores do potencial. O vermelho indica valores negativos do potencial eletrostático, enquanto o azul indica valores positivos do potencial, já o verde é utilizado para valores intermediários (MICHELINI *et al.*, 2019a).

CUSTODIO *et al.*, (2019b) relatou um estudo das propriedades estruturais, ópticas e elétricas lineares e não lineares de uma nova chalcona. Usando as abordagens da teoria de perturbação de Møller-Plesset⁴, DFT e difração de raios X. A abordagem da supermolécula foi usada para simular o ambiente cristalino do cristal e o índice de refração linear. Esta chalcona se mostrou quase plana, exceto por pequenas rotações em sua cadeia aberta que permite a deslocalização de elétrons. Isso também foi confirmado por uma ligação de hidrogênio intramolecular formada entre os grupos carbonila e amina.

1.3. Compostos derivados do antraceno

O antraceno é constituído por três anéis benzênicos de seis carbonos, onde a estrutura central apresenta uma ligação dupla e dois átomos de carbono em comum com cada uma das estruturas presentes nas extremidades (Figura 2). Seu peso molecular é 178,234 g/mol, densidade 1,25 g/cm³ a 23 °C e praticamente insolúvel em água e a temperatura ambiente é um sólido incolor que sublima facilmente. Todos os carbonos têm hibridação sp², de modo que a molécula esteja no mesmo plano, isto é, seus anéis são coplanares (SOLOMONS & FRYHLE, 2012).

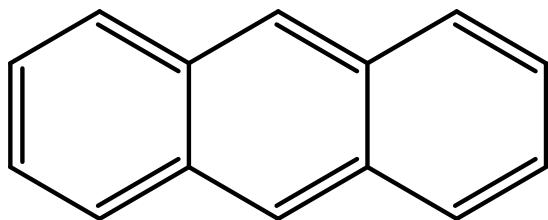


Figura 2. Fórmula estrutural do antraceno (Fonte: autor).

O antraceno foi descoberto em 1832 por Antoine Laurent e Jean Dumas a partir do alcatrão de hulha. Por oxidação do antraceno, Laurent conseguiu em 1836 a primeira síntese da antraquinona e do ácido ftálico. Esse composto pode ser obtido a partir do óleo antracênico existente no alcatrão e pode ser sintetizado a partir de benzoquinona, 1,3-butadieno e por redução da antraquinona com zinco. O antraceno assim como outros

⁴ A Teoria de Moller-Plesset é um método dirigido para o cálculo da energia adotando a correlação eletrônica também denominada de Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (ARRUDA, 2009). Em mecânica quântica, a Teoria de Perturbação é um conjunto de esquemas aproximados para descrever sistemas quânticos complexos em termos de outros mais simples. A ideia é iniciar com um sistema menos complexo e gradualmente ir adicionando hamiltonianos "perturbativos", que representam pequenas modificações ao sistema. Se a alteração for pequena, as grandezas físicas associadas ao sistema perturbado poderão ser geradas de forma contínua a partir do sistema simples (SCHRÖDINGER, 1926).

HPAs pode ser encontrado em erupções vulcânicas, petróleo, queima de combustíveis fósseis e resíduos industriais (LOPES & ANDRADE, 1996; VO DINH *et al.*, 1998). O antraceno e seus derivados são uma classe importante de compostos e têm sido amplamente investigados em diferentes áreas (SISINNO, *et al* 2003; PIERLOT *et al.*, 2000). Modificações adequadas no anel aromático policíclico podem ser feitas a fim de obter derivados com aplicações importantes (OLIVEIRA *et al.*, 2011; CZELUSNIAK, 2011). Existem alguns derivados do antraceno que apresentam propriedades interessantes na área da ciência dos materiais, que estão envolvidos na composição de dispositivos eletrônicos e fotônicos (CZELUSNIAK, 2011; MAGRI *et al.*, 2009).

As reações fotoquímicas bimoleculares de antracenos são de especial interesse, porque possuem propriedades fotocrônicas, que são baseadas na reação de fotodimerização, e podem ser utilizados no projeto de comutadores ópticos, eletrônicos ou magnéticos incorporados em mesofases, polímeros, filmes ou cristais (CZELUSNIAK, 2011). Derivados de antraceno também têm sido amplamente utilizados em muitas aplicações bioquímicas por causa de suas propriedades fluorescentes e sua capacidade de reagir com oxigênio molecular singlete [O₂(1Δg)], uma espécie reativa de oxigênio⁵ (ROS) capaz de causar danos em biomoléculas de DNA, proteínas e lipídios. A mudança nos substituintes também pode fornecer compostos com propriedades lipofílicas⁶, que podem ser usados como sondas em sistemas biológicos. Essa capacidade de alterar a estrutura do antraceno pode fornecer diferentes moléculas especialmente para uso em bioimagem e captação química de O₂(1Δg), formando um endoperóxido pela reação de Diels-Alder [4 + 2] (PIERLOT *et al.*, 2000).

A síntese de novos compostos com menos tempo e etapas para serem utilizados em sistemas biológicos tem sido um desafio. Nos últimos anos, um derivado do antraceno, o 3,3'-(9,10-antracenediil) bisacrilato (DADB), com propriedades fluorescentes, foi sintetizado pela reação de Heck e demonstrou ser capaz de atravessar a membrana plasmática. Porém, a redução das ligações duplas do DADB produz um derivado com maior intensidade de fluorescência e melhor reatividade com O₂ (1Δg) (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

⁵ As espécies reativas de oxigênio são compostos energeticamente mais reativos que o oxigênio molecular, isto, tem maior facilidade em reagir com outras moléculas (DOGAGALA *et al.*, 2001).

⁶ Propriedades lipofílicas é a capacidade de um composto químico ser dissolvido em gorduras, óleos vegetais, lipídios em geral (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

1.4. Justificativa

De todos os medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA)⁷, 15% são produtos naturais e 13% compostos inspirados neles (EDER, SEDRANI, & WIESMANN, 2014). Sendo assim, a exploração do conhecimento estrutural de compostos orgânicos naturais oferece uma excelente oportunidade para identificar os escores químicos interessantes para a descoberta de medicamentos, fornecendo compostos quimicamente diversos. É importante ressaltar que a estrutura molecular está relacionada com as propriedades físicas de um material, com a atividade funcional de uma biomolécula e com as interações entre certos fármacos e receptores (GIACOVAZZO *et al.*, 2011; MELO *et al.*, 2009).

Para expandir seu sucesso e explorar áreas do espaço químico não coberto pela biossíntese, houve um movimento para desenvolver compostos sintéticos com complexidade comparável à dos produtos naturais, por isso o uso desses produtos como materiais de partida é um método valioso para a síntese de coleções de compostos altamente complexos e diversos (MORRISON & HERGENROTHER, 2014; PADHYE *et al.*, 2010). Na pretensão de melhorar o entendimento das propriedades desses materiais se faz necessário determinar a sua estrutura molecular e a posição relativa de todas as moléculas no cristal, para substâncias obtidas tanto sinteticamente, quanto como isoladas de fontes naturais (NAPOLITANO, *et al.*, 2005)

Como muitos materiais inorgânicos, orgânicos e biológicos podem formar cristais, a cristalografia de raios X é importante na descoberta de novas moléculas com características relevantes para aplicações tanto na área farmacológica quanto tecnológica (CUSTÓDIO *et al.*, 2019b; GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO *et al.*, 2011). A própria determinação da estrutura do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) que carrega toda a informação genética de um organismo foi realizada por cristalografia de raios X e representa um marco no desenvolvimento da biologia, cujas contribuições alcançam avanços significativos no melhoramento de organismos vivos e no entendimento de processos biológicos (ÁRIAS, 2004). Assim a cristalografia de raios X permite descrever a estrutura molecular de compostos químicos, num ambiente sólido, considerando as interações intermoleculares e seu

⁷ O FDA é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos responsável por proteger e promover a saúde pública por meio do controle e supervisão da segurança alimentar, produtos de tabaco, suplementos dietéticos, medicamentos, vacinas, biofármacos, transfusões de sangue, dispositivos médicos, dispositivos emissores de radiação eletromagnética, cosméticos, alimentos e rações para animais e produtos veterinários.

arranjo supramolecular. Desse modo, é possível determinar quais interações tem maior contribuição para o empacotamento, levando a conhecer também quais regiões da molécula possui maior ou menor reatividade (NAPOLITANO *et al.*, 2007; FERNANDES *et al.*, 2010). Além disso, a modelagem molecular permite desenvolver modelos teóricos através de programas computacionais capazes de reproduzir o comportamento das moléculas, possibilitando a previsão de suas características e consequente obtenção de dados para o planejamento de novos compostos (CUSTODIO *et al.*, 2019; DUARTE *et al.*, 2019; MICHELINI *et al.*, 2019a; MICHELINI *et al.*, 2019b; CUSTÓDIO *et al.*, 2018; BARREIRO *et al.*, 1997).

1.5. Objetivo

O objetivo geral da presente tese foi estudar as propriedades geométricas do arranjo supramolecular e as propriedades eletrônicas de dois pares de compostos, sendo que no primeiro par observou-se o efeito da modificação da posição do átomo de cloro no anel A das clorochalconas 2'-hidroxi-4',6'-dimetil-2-clorocalcona (CLC-O) e 2'-hidroxi-4',6'-dimetil-4-clorocalcona (CLC-P) e o segundo par compostos analisou o efeito da presença/ausência de insaturação na cadeia carbônica nos compostos derivados do antraceno, dietil-(2E,2'E)-3,3'-(antraceno-9,10-diil)di(prop-2-enoato) (DADB) e dietil-(2E,2'E)-3,3'-(antraceno-9,10-diil)di(prop-2-enoato) (DEADP) usando cristalografia de raios X e a DFT.

1.5.1. Objetivos específicos

- a) Estudar os arranjos supramoleculares através das superfícies de Hirshfeld dos pares de compostos (derivados de chalconas e derivados do antraceno) para identificar as interações envolvidas entre as moléculas nos respectivos cristais;
- b) Realizar cálculos teóricos de cada composto, baseado na Teoria do Funcional da Densidade, para identificar algumas propriedades físicas e químicas dos compostos, através dos orbitais moleculares de fronteira e potencial eletrostático molecular;
- c) Estudar os tipos de interações ocorridas entre as moléculas nos arranjos supramoleculares de cada par de compostos;
- d) Comparar os efeitos da modificação do átomo de cloro na formação do arranjo supramolecular nos cristais das clorochalconas;
- e) Comparar os efeitos da presença e ausência da insaturação na formação do arranjo supramolecular nos cristais dos derivados do antraceno.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Cristalografia de raios X

A cristalografia de raios X é a ciência experimental que determina a estrutura atômica e molecular de um cristal, no qual a estrutura cristalina faz com que feixes de raios X incidentes difratem em várias direções específicas. Ao medir os ângulos e intensidades desses feixes difratados, logra-se produzir uma imagem tridimensional da densidade de elétrons no interior do cristal. A partir dessa densidade de elétrons, podem ser determinadas as posições médias dos átomos no cristal, bem como suas ligações químicas, sua desordem e várias outras informações ([GIACOVAZZO et al., 2011](#)).

Como muitos materiais podem formar cristais, por exemplo: sais, metais, minerais, semicondutores, bem como várias moléculas inorgânicas, orgânicas e biológicas, então a cristalografia de raios X é fundamental no desenvolvimento de muitos campos científicos ([CUSTÓDIO et al., 2019b; GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011](#)), e dessa forma, a determinação estrutural de um composto é o resultado da interação dos raios X com sua densidade de elétrons constituintes, a resposta dessa interação depende da distribuição espacial dos elétrons na estrutura da matéria. Em busca da melhor compreensão dessa metodologia é importante a apresentação dos principais conceitos envolvidos na cristalografia: 1) simetria de cristais 2) rede de bravais, 3) rede recíproca, 4) difração de raios X, 5) fator de estrutura 6) densidade eletrônica e o 7) problema da fase ([GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO et al., 2011](#)).

Um cristal é definido como um sólido que contém elevado grau de ordem interna tridimensional dos seus componentes sejam eles átomos, moléculas ou íons. Por outro lado, a organização interna de átomos e íons em um material não cristalino é totalmente aleatória e o material é descrito como amorf⁸. Foi Max von Laue quem percebeu, em 1912, que essa regularidade interna de cristais lhes dava uma qualidade semelhante à grade, e com essa característica poderia ser possível difratar a radiação eletromagnética de um comprimento de onda apropriado.

A partir do número de Avogadro e o volume que essa “molécula grama” ocupa no material, von Laue conseguiu perceber que distâncias entre átomos ou íons nos

⁸ Material amorf⁸ é a designação dada a uma estrutura que não têm ordenação espacial atômica de longa distância, ou seja, não possui uma estrutura cristalina definida, como os sólidos regulares ([VAN VLACK, 1973](#)).

cristais eram da ordem de 1Å. Naqueles tempos o grande debate se dava em torno de saber se os raios X eram partículas ou ondas. Se os raios X fossem ondas, von Laue estimou que teriam comprimentos de onda dessa mesma ordem de magnitude (1Å). Portanto, como a difração era vista como uma propriedade das ondas e não das partículas, von Laue incentivou Walther Friedrich e Paul Knipping a testar se os raios X poderiam ser difratados pelos cristais. O experimento de difração resultante foi muito bem-sucedido. De tal sorte que o cristal, por causa de sua regularidade interna, realmente agiu como uma rede de difração. Considerou-se, portanto, que esse experimento demonstrou que os raios X possuem propriedades semelhantes a ondas. Hoje sabemos agora que partículas como nêutrons ou elétrons podem também ser difratadas. O experimento de difração de raios X em 1912 foi muito significativo, porque é um método extremamente útil para estudos de estrutura molecular ([GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010](#)).

2.1.1 Simetria do estado cristalino

Sabe-se que em 1 mol de qualquer substância temos aproximadamente $6,023 \times 10^{23}$ átomos. Se essa estrutura for simétrica pode – se analisar apenas uma pequena porção do sólido chamada de cela unitária, visto que ela representa o padrão da estrutura como um todo, por isso a importância da simetria no estudo da cristalografia. A simetria é parte importante do nosso mundo, porque está presente nas artes, arquitetura, tecnologia e na natureza como propriedade fundamental do cristal, por isso se diz que um objeto é simétrico se, após algum movimento, real ou imaginário, ele é ou seria indistinguível do que era inicialmente ([GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010](#)).

A simetria pode ser classificada em dois tipos dentro de um cristal, a simetria pontual que descreve a repetição periódica de uma unidade assimétrica em torno de um ponto na cela unitária e a simetria translacional que é a repetição tridimensional e periódica da cela unitária, por meio de eixos de translação ([STOUT & JENSEN, 1989](#)). A simetria pontual acontece dentro da cela unitária, sendo definida por operações matemáticas realizadas em torno de um ponto e são denominadas de operações de simetria classificadas em operações próprias e operações impróprias, sendo as próprias definidas como operações de giro ou rotações para uma fração de 360° (Figura 3). Por outro lado, as operações impróprias são uma combinação de uma rotação com um espelho ou um centro de inversão, como pode ser observado na Figura 4 ([GIACOVAZZO, 2011](#)).

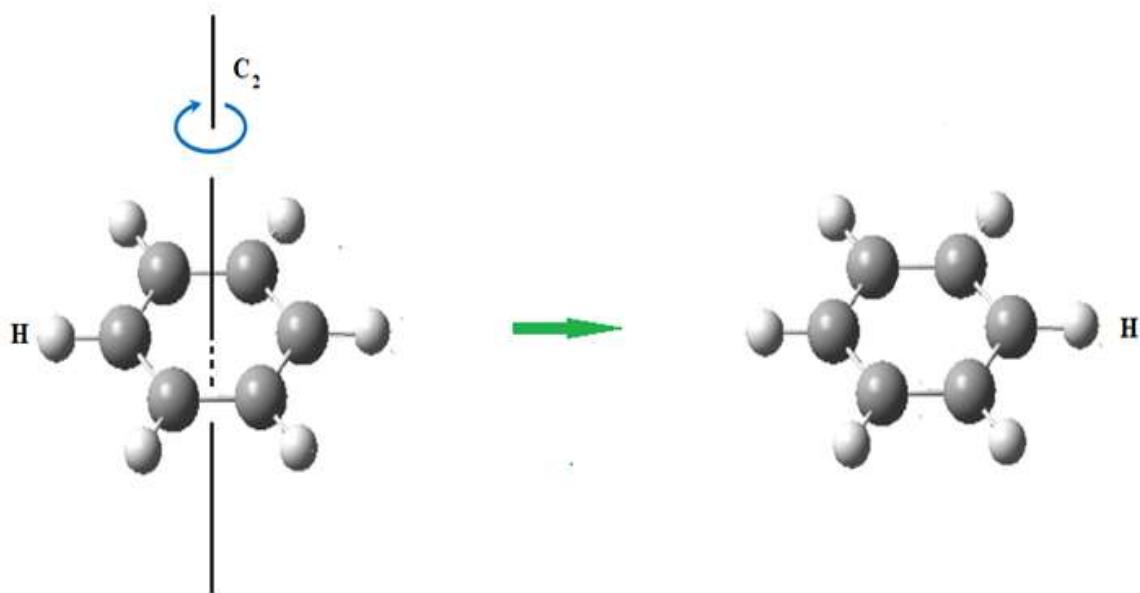


Figura 3. Representação de rotação ([Fonte: autor](#)).

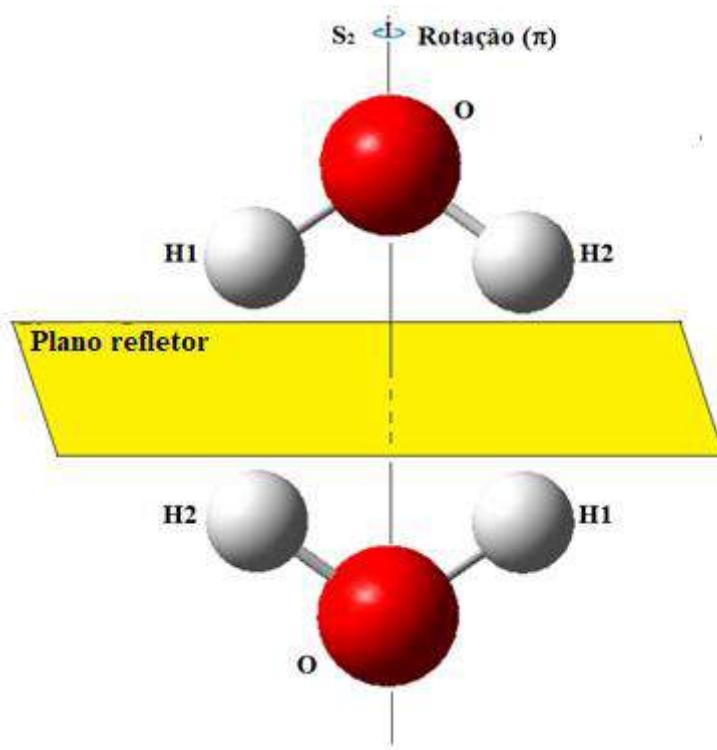


Figura 4. Representação da simetria de rotação e reflexão ([Fonte: autor](#)).

Para as operações de rotação própria, a molécula mantém a configuração, ou seja, uma situação equivalente ou indistinguível da configuração inicial, enquanto para

as operações de simetria impróprias temos a mudança na quiralidade⁹ da molécula. A simetria translacional acontece para a totalidade do cristal sendo a característica fundamental no estado sólido cristalino de modo que podemos definir um cristal como a repetição tridimensional por translação da cela unitária. O padrão de difração da cela unitária é o mesmo padrão de difração da amostra total, assim, podemos analisar apenas a cela unitária uma vez que ela contém toda a informação estrutural da amostra cristalina ([GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO, 2011](#)).

O estado cristalino consiste na forma como estão espacialmente ordenados os átomos ou moléculas no interior da estrutura. É a menor unidade estrutural que guarda todas as características do cristal, e que se repete periodicamente, preenchendo todo o espaço, é denominada de cela primitiva. O arranjo periódico é pormenorizado pela noção de simetria translacional e pelo conceito de rede de Bravais. Uma rede de Bravais é um arranjo infinito de pontos discretos, no espaço, com simetria translacional ([KITTEL, 1978](#)). Os pontos da rede de Bravais podem ser definidos por vetores de translação, \vec{R} , dado pela Equação (2.1):

$$\vec{R} = n_1 \cdot a \cdot \hat{x} + n_2 \cdot b \cdot \hat{y} + n_3 \cdot c \cdot \hat{z}, \quad (2.1)$$

em que os vetores base a , b e c são quaisquer três vetores de translação, não coplanares e n_1 , n_2 , n_3 são números inteiros. O conjunto $\{\vec{R}\}$ define a periodicidade da rede de Bravais, ou seja, para cada \vec{R} está associada uma operação de simetria de translação que deixa a rede invariante.

Na natureza agrupam-se no espaço tridimensional 7 sistemas cristalográficos: cúbico, hexagonal, tetragonal, ortorrômbico, trigonal, monoclinico e triclinico ([GIACOVAZZO et al., 2011](#)) e 14 tipos diferentes de redes de Bravais como podem ser visto na Figura 5. Essas 14 redes contêm apenas eixos de simetria rotacional de ordem 1, 2, 3, 4 e 6. A combinação das 14 redes de Bravais com os 32 Grupos Pontuais originam-se 73 grupos espaciais simórficos, e se considerarmos os deslizamentos nos quais toda a matéria cristalina pode ser classificada ([GIACOVAZZO et al., 2011](#)).

⁹ Quiralidade é um termo utilizado quando um objeto que não pode ser sobreposto à sua imagem especular, ou seja, um quiral ([ROMERO, 1998](#)) e essa propriedade também é observada em várias moléculas orgânicas. O tipo mais comum de uma molécula quiral contém um carbono tetraédrico, no qual estão ligados quatro diferentes grupamentos. O átomo de carbono é o centro assimétrico da molécula. Uma molécula desse tipo pode existir em dois arranjos espaciais diferentes, que são estereoisômeros um do outro e não podem ser sobrepostas, já que uma é a imagem especular da outra ([ALLINGER, 1983](#)).

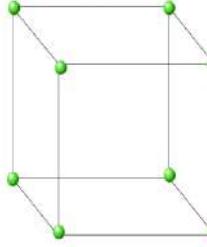
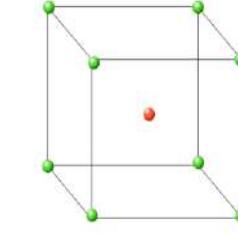
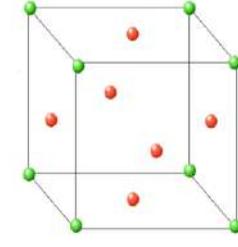
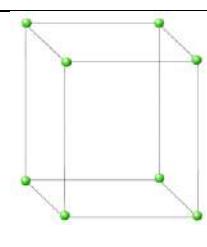
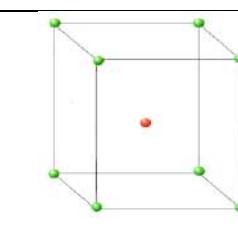
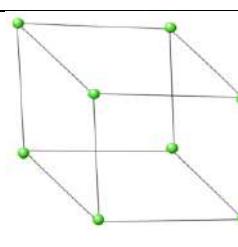
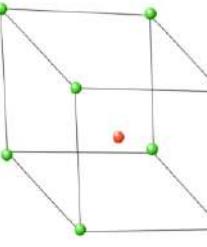
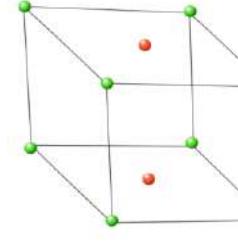
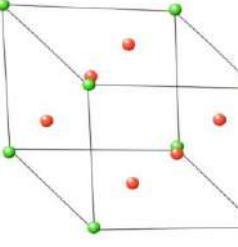
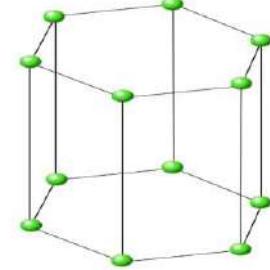
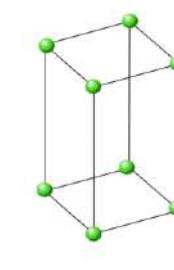
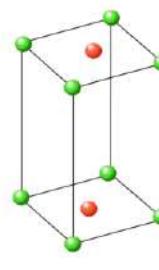
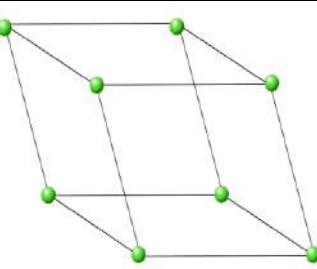
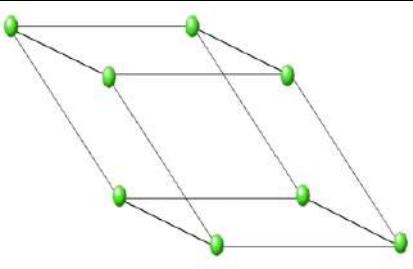
		
cúbica simples	cúbica de corpo centrado	cúbica de face centrada
		
tetragonal simples	tetragonal de corpo centrado	(f) ortorrômbica simples
		
ortorrômbica de corpo centrada	ortorrômbica de base centrada	ortorrômbica de face centrada
		
hexagonal	monoclínica simples	monoclínica de base centrada
		
trigonal	romboédrica	

Figura 5. Representação das quatorze redes Bravais, em três dimensões ([Fonte: autor](#)).

2.1.2. Rede recíproca e os índices de Miller

Enquanto a rede de Bravais é definida como um conjunto de pontos no espaço real, a rede recíproca é formada por um conjunto de pontos no espaço dos vetores de onda, também conhecido como espaço recíproco. Uma vez que os raios X se comportam como ondas, eles podem sofrer reflexões que produzem interferências construtivas ou destrutivas, devido à periodicidade da rede cristalina. Essa reflexão aqui mencionada é denominada difração de Bragg e a sua discussão vai conduzir-nos às noções de espaço recíproco ([SIMON, 2013](#)). Considerando uma onda plana, que incide sobre conjunto de planos de uma rede cristalina, com parâmetro de rede (a):

$$\psi_k = e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}} \quad (2.2)$$

Para um vetor de onda k genérico, esta função de onda não terá a mesma periodicidade da rede de Bravais, isto é, não será invariante pelas mesmas operações de simetria. Mas, para um conjunto discreto de vetores $k = G$, isto ocorrerá e estes vetores de onda G definem a rede recíproca, portanto, a rede recíproca é o conjunto de todos os vetores de onda G , tais que as correspondentes ondas planas $e^{i\vec{G}\cdot\vec{r}}$ têm a mesma periodicidade da rede de Bravais. Isto significa dizer que a onda plana $e^{i\vec{G}\cdot\vec{r}}$ é invariante pelas mesmas operações de simetria de translação da rede de Bravais, ou seja,

$$e^{i[\vec{G} \cdot (\vec{r} + \vec{R})]} = e^{i\vec{G} \cdot \vec{r}} \quad (2.3)$$

Resolvendo a Equação (2.3), podemos caracterizar a rede recíproca como definida pelo conjunto dos \vec{G} , que satisfazem a condição ([SIMON, 2013](#)):

$$e^{i\vec{G} \cdot \vec{R}} = 1 \quad (2.4)$$

para $\vec{G} \cdot \vec{R} = 2\pi m$. Então é possível observar na Figura 6 que para determinados valores do número de onda $k = G$ a onda plana terá a periodicidade da rede, desde que, essas ondas tenham comprimentos de onda iguais ao parâmetro de rede (a), dividido por um número inteiro.

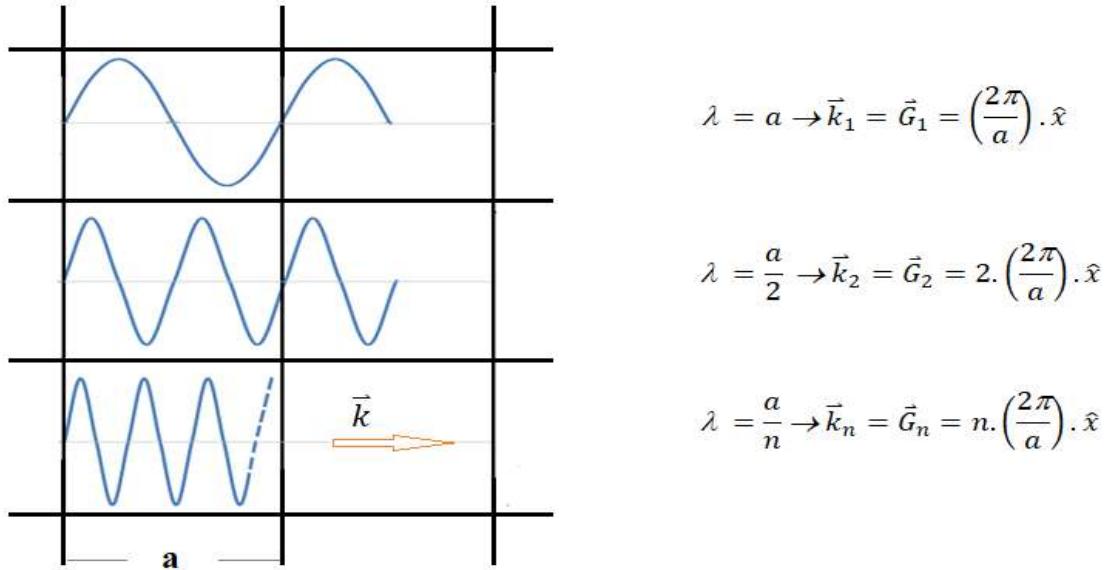


Figura 6. Rede cristalina bidimensional com parâmetro de rede ([Fonte: autor](#)).

Assim definimos o espaço denominado espaço recíproco, da seguinte forma:

$$\vec{G} = h \cdot \frac{2\pi}{a} \cdot \hat{x} + k \cdot \frac{2\pi}{b} \cdot \hat{y} + l \cdot \frac{2\pi}{c} \cdot \hat{z} \quad (2.5)$$

com h, k, l inteiros, geram uma nova rede de Bravais, chamada rede recíproca.

É possível mostrar que a rede recíproca também é uma rede de Bravais. Seus vetores de rede primitivos podem ser obtidos pelas Equações (2.6) ([SIMON 2013; ASHCROFT & MERMIN, 1976](#)):

$$\vec{g}_1 = 2\pi \frac{\vec{b} \times \vec{c}}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})} \quad \vec{g}_2 = 2\pi \frac{\vec{c} \times \vec{a}}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})} \quad \vec{g}_3 = 2\pi \frac{\vec{a} \times \vec{b}}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})} \quad (2.6)$$

Calculando o produto interno das Equações (2.1) e (2.5), teremos:

$$\vec{G} \cdot \vec{R} = 2\pi(hn_1 + kn_2 + ln_3) = 2\pi m, \quad (2.7)$$

para m inteiro. Assim, podemos escrever:

$$\vec{g}_i \cdot \vec{t}_j = 2\pi \delta_{ij}; \delta_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } i = j \\ 0, & \text{se } i \neq j \end{cases} \quad (2.8)$$

Para cada família de planos de uma rede Bravais no espaço real separados por uma distância (d) há um conjunto de \vec{G} da rede recíproca que são perpendiculares a esses planos. A menor distância entre planos consecutivos da família (hkl) é dada pela Equação (2.9) (SIMON, 2013)

$$d_{hkl} = \frac{2\pi}{|\vec{G}|} \quad (2.9)$$

Os índices de Miller de um plano da rede são as coordenadas do menor vetor da rede recíproca normal aquele plano, com relação a um conjunto específico de vetores primitivos da rede recíproca, portanto o plano da rede com índices de Miller (hkl) é normal ao vetor da rede recíproca (SIMON, 2013).

2.1.3. Difração dos raios X

É uma técnica usada para determinar a estrutura atômica e molecular de um cristal, na qual os átomos cristalinos fazem com que um feixe de raios X incidente difrate em muitas direções específicas. Medindo os ângulos e as intensidades dos feixes difratados, pode-se produzir uma imagem tridimensional da densidade de elétrons dentro do cristal. A partir desta densidade de elétrons, as posições médias dos átomos no cristal são determinadas (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). As primeiras experiências realizadas neste ramo da física foi observado que os cristais produziam padrões de difração de raios X, e por isso, admitiu-se que os cristais eram formados por planos de átomos a distâncias regulares uns dos outros. O feixe de raios X foi refletido parcialmente por planos consecutivos e interferiram-se construtivamente, quando a diferença de percurso, entre eles era um múltiplo inteiro do comprimento de onda, λ , pois só assim as ondas poderiam estar em fase (GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010).

A Figura 7a mostra uma onda refletida por uma família de planos de átomos à distância (d) uns dos outros, se a diferença de percurso ($\overline{AB} + \overline{BC}$) entre dois raios paralelos for um múltiplo do comprimento de onda ($n \cdot \lambda$), então a condição de Bragg é dada pela Equação (2.10). Já a Figura 7b relaciona o número de onda (k) da onda incidente e o número de onda (k') da onda espalhada com \vec{G} que representa a rede recíproca, como pode ser visto na Equação (2.11) (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

$$2d_{hkl} \operatorname{sen} \theta = n \cdot \lambda \quad (\text{lei de Bragg}) \quad (2.10)$$

e

$$\Delta \vec{k} = \vec{G} \quad (\text{condição de Laue}) \quad (2.11)$$

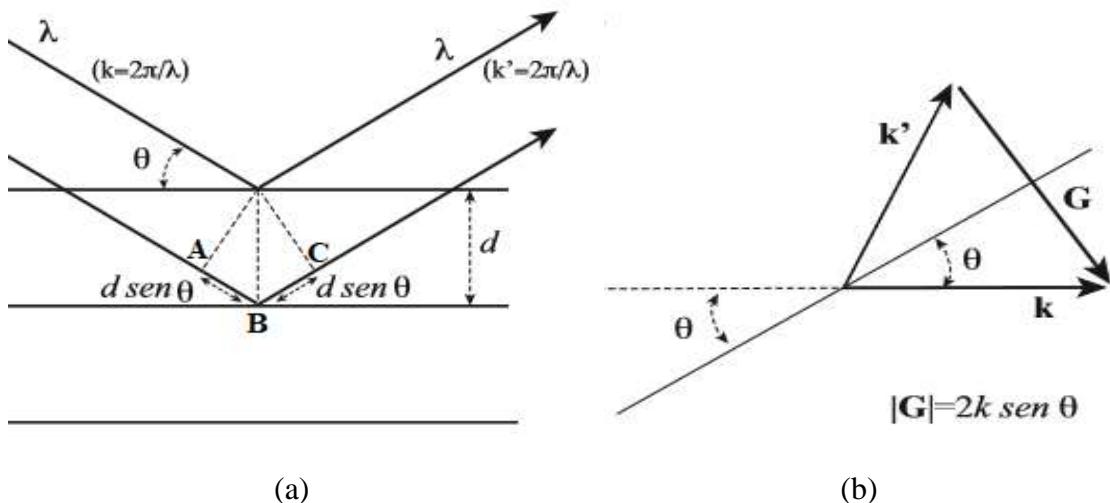


Figura 7. a) Uma onda plana sendo refletida pela família de planos com separação d entre eles. b) Se a condição de Laue for satisfeita então existe interferência construtiva (Fonte: autor).

Um feixe de raios X com vetor de onda \mathbf{k} dará origem a um pico de difração (ou reflexão de Bragg) se for satisfeita a lei de Bragg. Deste modo, para um dado comprimento de onda fixo e para uma dada direção de incidência fixa, não se observarão, em geral, picos de difração. Se quisermos procurar experimentalmente as posições dos picos de difração, temos que fazer uma de duas coisas: ou variar o comprimento de onda do feixe incidente, ou variar a sua direção (GIACOVAZZO et al., 2011). É importante ressaltar que os picos ou intensidades de difração são determinados pela distribuição eletrônica no interior da cela unitária, enquanto a direção do feixe difratado depende do tipo da cela unitária. A partir desses picos num alvo é possível obter os ângulos de difração e as distâncias entre os planos de cada família. Além disso eles contêm os fatores de estrutura que ajudam a determinar a posição dos átomos no interior da rede cristalina.

2.1.4. Fator de estrutura

O fator de estrutura é uma descrição matemática de como um material espalha radiação incidente, sendo esta particularmente útil na interpretação de padrões de interferência obtidos em experimentos de raios X e difração de elétrons e nêutrons. Na interação de uma frente de onda com uma rede cristalina a intensidade de difração depende da contribuição dos vários átomos da cela unitária. Devido a blindagem que essa distribuição eletrônica exerce no núcleo atômico a interação da onda no interior da estrutura cristalina ocorre com os elétrons do átomo. A onda sentirá o potencial periódico, devido às nuvens eletrônicas que circundam os núcleos, que neste momento, consideramos fixos, nas suas posições de equilíbrio (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Pode-se representar o fator de espalhamento atômico (f_N) de cada átomo e um ângulo de fase (ϕ_N). Para tanto é importante observar que não há uma correlação entre o módulo do fator de espalhamento atômico e o ângulo de fase. A soma vetorial dos fatores de espalhamento e seus respectivos ângulos, dos átomos da cela unitária determina o fator de estrutura total (F). Como o fator de estrutura é uma grandeza vetorial ele possui módulo e direção. A soma dos fatores de espalhamento pode ser vista na Figura 8.

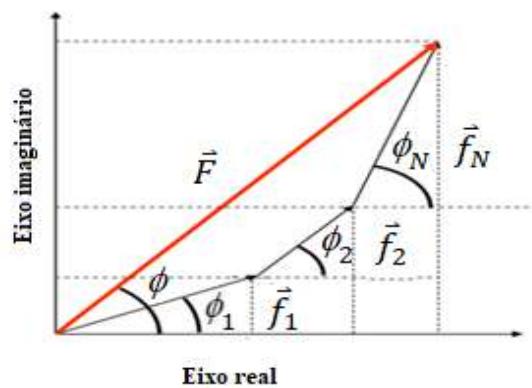


Figura 8. Diagrama de Argand dos fatores de espalhamento (Fonte: autor).

Decompondo os vetores do fator de estrutura para os N átomos e somando seus componentes sobre cada eixo (X e Y) podemos escrever o módulo do vetor fator de estrutura total (F) e o ângulo de fase, na seguinte forma:

$$|\vec{F}| = \left[\left(\sum_{i=1}^N f_i \cos \phi_i \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^N f_i \sin \phi_i \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.12)$$

e

$$\phi = \arctan \left(\frac{\sum_{i=1}^N f_i \sin \phi_i}{\sum_{i=1}^N f_i \cos \phi_i} \right) \quad (2.13)$$

Os raios X são espalhados pelos elétrons da estrutura cristalina e o espalhamento depende do número atômico do átomo e do ângulo de espalhamento, que é representado por um fator de espalhamento atômico f . Para um grupo de átomos, a amplitude (relativa ao espalhamento por um único elétron) e a fase relativa dos raios X espalhados por uma célula unitária são representadas pelo fator de estrutura F para cada reflexão de Bragg. Para uma estrutura conhecida com átomos j nas posições x_i, y_i, z_i , pode ser calculado a partir de:

$$|\vec{F}| = \left[\left(\sum_{i=1}^N f_i \cos(2\pi(hx_i + ky_i + lz_i)) \right)^2 + \cdots \right. \\ \left. \cdots + \left(\sum_{i=1}^N f_i \sin(2\pi(hx_i + ky_i + lz_i)) \right)^2 \right]^{1/2} \quad (2.14)$$

e

$$\phi = \arctan \left(\frac{\sum_{i=1}^N f_i \sin(2\pi(hx_i + ky_j + lz_i))}{\sum_{i=1}^N f_i \cos(2\pi(hx_i + ky_j + lz_i))} \right) \quad (2.15)$$

onde

$$\phi_i = 2\pi(hx_i + ky_i + lz_i) \quad (2.16)$$

As coordenadas x, y e z são fracionárias, ou seja, o valor da coordenada atômica dividido pelo parâmetro da cela unitária relativo à coordenada. De posse do valor do módulo do fator de estrutura e o ângulo de fase, pode-se escrever o vetor \vec{F} , como:

$$\vec{F} = \left(\sum_{i=1}^N f_i \cos(2\pi(hx_i + ky_i + lz_i)) \right) \hat{x} + \dots \\ \dots + \left(\sum_{i=1}^N f_i \sin(2\pi(hx_i + ky_i + lz_i)) \right) \hat{y} \quad (2.17)$$

ou

$$\vec{F} = |\vec{F}(hkl)| \cdot e^{i2\pi(hx_i + ky_j + lz_k)} \quad (2.18)$$

O fator de estrutura mostra como a cela unitária espalha a radiação que incide sobre ela. Esse espalhamento depende da densidade eletrônica contida na cela unitária e de qual tipo de rede de Bravais a cela unitária pertence. Assim se faz necessário fazer a transformada de Fourier do fator de estrutura para determinar a densidade eletrônica, e consequentemente a posição de cada átomo dentro da cela unitária ([GIACOVAZZO et al., 2011](#)).

2.1.5. Densidade eletrônica e o problema da fase

Para obter uma imagem do material que espalhou raios X e forneceu um padrão de difração se faz indispensável realizar um somatório tridimensional de Fourier. O teorema Fourier, afirma que uma função periódica contínua pode ser representada pela somatória dos termos do cosseno. A transformada de Fourier, portanto, fornece uma classificação que descreve a densidade de elétrons no cristal em estudo. Cada átomo contém elétrons; quanto maior seu número atômico, maior a densidade eletrônica em seu interior e, portanto, maior seu pico num mapa de eletrondensidade que é dado pela amplitude do fator de estrutura, $|F(hkl)|$, de modo que a quantidade mensurável no padrão de difração de raios X pode ser determinada se o arranjo de átomos na estrutura cristalina é conhecido. A seguir eis a condição para se calcular a densidade eletrônica da estrutura cristalina, se houver dados sobre os fatores de estrutura, incluindo seus ângulos de fase relativos ([GLUSKER & TRUEBLOOD, 2010](#)).

Nesses termos, o objetivo da cristalografia é calcular a densidade eletrônica em qualquer posição da cela unitária. Isto é possível devido ao fato de $\rho(xyz)$ ser a transformada de Fourier do fator de estrutura. Segundo as condições de Laue a difração

ocorre em direções discretas, então $\rho(xyz)$ pode ser escrito como uma função de $F(hkl)$, por meio de uma somatória (GIACOVAZZO *et al.*, 2011):

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V_c} \cdot \sum_h \sum_k \sum_l |\vec{F}(hkl)| \cdot e^{-i[2\pi(hx+ky+lz)-\phi]} \quad (2.19)$$

onde $|\vec{F}(hkl)|$ é a amplitude, $\phi(hkl)$ a fase do fator de estrutura e V_c é o volume do cristal. Em um experimento de difração de raios X por um cristal a única informação obtida são as intensidades dos feixes difratados, e consequentemente o módulo do fator de estrutura, pois a intensidade I é proporcional ao quadrado de $|\vec{F}(hkl)|$ (GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO *et al.*, 2011)

$$I \propto |\vec{F}(hkl)|^2 \quad (2.20)$$

Dessa forma fica claro que todas as variáveis são obtidas experimentalmente, com exceção da fase é um importante parâmetro para a determinação da função densidade eletrônica. A falta desta informação leva a um sério problema, conhecido por problema da fase, que até então não possui uma solução analítica (GLUSKER e TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO *et al.*, 2011, DRENTH, 1994), entretanto, para a solução deste problema podem ser usados métodos diretos (VITERBO, 2009).

Os métodos diretos procuram obter diretamente as fases dos fatores de estrutura através de relações matemáticas a partir de um conjunto de intensidades medidas experimentalmente. A etapa chave foi realizada por Hauptman e Karle, que desenvolveram um método prático para empregar a equação de Sayre para o qual receberam, em 1985, o prêmio Nobel em Química. Esse método é o preferido para a análise de pequenos cristais de moléculas (GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

Em geral, a fase e a amplitude de uma onda são quantidades independentes, mas, no caso da difração de raios X, as amplitudes dos fatores de estrutura $[|F(hkl)|^2]$ e as fases estão relacionadas por meio do conhecimento da função densidade eletrônica (CLEGG, 1998; STOUT e JENSEN, 1989) conforme a Eq (2.19). Desta forma, se as fases são conhecidas, as amplitudes podem ser calculadas, utilizando a informação da densidade eletrônica (CLEGG, 2009; GIACOVAZZO *et al.*, 2011).

2.2. Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) é uma teoria da Mecânica Quântica utilizada para resolver, através de métodos de aproximação, a equação de Schrödinger para sistemas de muitos corpos. Com essa teoria, as propriedades de um sistema de muitos elétrons podem ser determinadas usando-se funcionais dependentes da densidade eletrônica. As bases iniciais dessa teoria foram propostas em 1928 por Llewellyn Thomas e Enrico Fermi, os quais estudaram em seus trabalhos um gás de elétrons interagentes, e somente a partir de 1964 baseadas em dois teoremas fundamentais essa teoria foi finalmente estabelecida o que rendeu a Pierre Hohenberg e Walter Kohn o prêmio Nobel de Química de 1998 ([HOHENBERG & KOHN, 1964](#)).

2.2.1. Equação de Schrödinger

Para descrever acuradamente o sistema cristalino composto por vários átomos ou moléculas em seu estado fundamental pode se recorrer a equação de Schrödinger, independente do tempo e sem correções relativísticas dada por:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2.21)$$

onde o operador hamiltoniano está em unidades atômicas e nos espaço das configurações é expresso por:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{1}{2} \underbrace{\sum_{i=1}^N \nabla_i^2}_{1^{\circ} \text{ termo}} - \frac{1}{2} \underbrace{\sum_{j=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2}_{2^{\circ} \text{ termo}} - \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{r}_A|}}_{3^{\circ} \text{ termo}} + \dots \\ & \dots + \frac{1}{2} \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}}_{4^{\circ} \text{ termo}} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \sum_{A \neq B}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{r}_A - \vec{r}_B|}}_{5^{\circ} \text{ termo}} \end{aligned} \quad (2.22)$$

em que, o 1º termo da Equação (2.22) é o operador energia cinética dos N elétrons do sistema, o 2º termo é operador energia cinética dos M núcleos, o 3º termo é a energia de interação atrativa coulombiana elétron-núcleos, o 4º termo é a energia de interação repulsiva coulombiana elétron-elétron e o 5º termo representa a energia de interação repulsiva núcleo-núcleo.

A solução analítica da equação de Schrödinger para sistemas de muitas partículas é complexa, sendo necessário realizar aproximações numéricas com uso de programas computacionais para determinar as soluções do problema. Neste cenário uma das aproximações mais utilizadas para facilitar a solução deste tipo de situação, envolvendo uma estrutura com muitos átomos com interações entre elétrons e núcleos, é a aproximação de Born-Oppenheimer ([ATKINS & FRIEDMANN, 2005](#)).

2.2.2. Born-Oppenheimer

Aproximação de Born-Oppenheimer ou desacoplamento dos movimentos eletrônicos e nuclear considera que a massa do núcleo é muito maior que a massa do elétron e, por isso, os elétrons percebem os núcleos como se eles fossem partículas estáticas, enquanto a nuvem eletrônica se adaptaria, instantaneamente, a qualquer mudança de configuração. Dessa forma, a energia cinética nuclear sendo muito pequena em relação às outras energias envolvidas poderia ser negligenciada e a energia potencial entre os núcleos se tornariam uma constante. Sem estas aproximações de Born-Oppenheimer seria muito trabalhoso resolver problemas de mais de dois corpos. Desta maneira a Equação (2.23) pode ser escrita da seguinte forma ([ATKINS & FRIEDMANN, 2005](#)):

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{r}_A|} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (2.23)$$

Assim, dentro da aproximação de Born-Oppenheimer, é possível desacoplar a equação de Schrödinger, original em duas outras, uma eletrônica e outra nuclear. A função de onda traz todas as informações necessárias para determinar o estado do sistema, contudo, são poucos os sistemas físicos que possuem solução analítica através da equação de Schrödinger e mesmo a solução numérica aproximada pode ser inviável. Em 1927, Thomas e Fermi utilizaram uma aproximação baseada na densidade eletrônica para determinar a energia dos elétrons do sistema. Empregando um modelo estatístico para aproximar a distribuição eletrônica nos átomos, o qual ficou conhecido como modelo de Thomas-Fermi e esse modelo é o precursor do DFT ([VIANNA et al., 2004; MARTIN, 2004](#)).

2.2.3. O modelo de Thomas-Fermi

O modelo de Thomas-Fermi é uma teoria da mecânica quântica para a estrutura de sistemas multieletrônicos desenvolvida logo após a introdução da equação de Schrödinger. Devido à dificuldade de descrever o sistema molecular utilizando a função de onda, assim Thomas e Fermi calcularam a energia do sistema através da densidade eletrônica (MARCH, 1982), como pode ser visto na Equação (2.24).

$$E[\rho(\vec{r})] = \frac{3h^2}{10m} \left(\frac{3}{8\pi} \right)^{\frac{2}{3}} \int d^3r \rho^{\frac{5}{3}}(\vec{r}) \dots \\ \dots - Ze^2 \int d^3r \frac{\rho(\vec{r})}{|\vec{r}|} + e^2 \iint d^3r d^3r' \frac{\rho(\vec{r}) \cdot \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2.24)$$

onde a primeira integral corresponde a energia cinética dos elétrons, a segunda corresponde a interação elétron-núcleo e a terceira é a expressão clássica da energia de interação elétron-elétron ou o termo Hartree-Fock.

O modelo de Thomas-Fermi, no entanto é limitado por não fazer previsões adequadas de sistemas reais sendo insuficiente quando se faz necessário a reprodução de algumas características gerais da densidade, como estrutura de casca em átomos. A limitação da equação de Thomas-Fermi está relacionada com o fato da expressão resultante para a energia cinética ser apenas uma aproximação, porque o método não tenta representar a energia de troca de um átomo. Um termo para a energia de troca foi adicionado por Dirac em 1928, Equação (2.25), no entanto, o modelo de Thomas-Fermi-Dirac permaneceu um tanto impreciso para a maioria das aplicações (VIANNA *et al.*, 2004; MARTIN, 2004).

$$E[\rho(\vec{r})] = \frac{3h^2}{10m} \left(\frac{3}{8\pi} \right)^{\frac{2}{3}} \int d^3r \rho^{\frac{5}{3}}(\vec{r}) - Ze^2 \int d^3r \frac{\rho(\vec{r})}{|\vec{r}|} \dots \\ \dots + e^2 \iint d^3r d^3r' \frac{\rho(\vec{r}) \cdot \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} - \frac{3e^2}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int d^3r \rho(\vec{r}) \quad (2.25)$$

Em 1962, Edward Teller mostrou que a teoria de Thomas-Fermi não poderia descrever ligações moleculares, pois a energia de qualquer molécula calculada, com essa teoria é maior do que a soma das energias dos átomos constituintes. De maneira mais geral, a energia total de uma molécula diminui quando os comprimentos das

ligações são aumentados uniformemente (LIEB, 1977; TELLER, 1962). O problema com a modelagem imprecisa da energia cinética no modelo de Thomas-Fermi, bem como outros funcionais de densidade sem orbitais, só foi contornado, na teoria do funcional de densidade de Kohn-Sham, com um sistema fictício de elétrons não interagentes cuja expressão de energia cinética é conhecida (VIANNA *et al.*, 2004; MARTIN, 2004).

2.2.4. Teorema Hohenberg e Kohn

A dificuldade de descrever sistemas multieletônicos com a função de onda levou Thomas e Fermi a contornar esse problema utilizando a densidade eletrônica, em 1927. No entanto esse modelo apresentou discordâncias relacionadas com a energia cinética, energia de troca e correlação eletrônica¹⁰ e a solução dos problemas só foram determinadas em 1964, através dos dois teoremas de Hohenberg-Kohn que demonstraram que energia do sistema poderia ser obtida a partir da densidade eletrônica do estado fundamental (HOHENBERG & KOHN, 1964).

O primeiro teorema de Hohenberg e Kohn estabelece que a densidade de carga $\rho(\vec{r})$ do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons é determinada, a partir do potencial externo $v(\vec{r})$. Para provar este teorema é necessário supor o contrário, ou seja, que dois potenciais externos $v(\vec{r})$ e $v'(\vec{r})$ resultam na mesma densidade $\rho(\vec{r})$ para o estado fundamental, visto que dois hamiltonianos H e H' são definidos pelos dois potenciais $v(\vec{r})$ e $v'(\vec{r})$, associando-se a eles duas funções de onda ψ e ψ' , respectivamente. Então podemos escrever para o estado fundamental não degenerado:

$$\langle \psi | H | \psi \rangle = E < \langle \psi' | H | \psi' \rangle \quad (2.26)$$

$$E < \langle \psi' | H' - V' + V | \psi' \rangle$$

$$E < \langle \psi' | H' + V - V' | \psi' \rangle$$

¹⁰ A correlação eletrônica em mecânica quântica refere-se à interação entre elétrons em um sistema quântico ou que duas funções de distribuição $f(x)$ e $g(y)$ não são independentes entre si (KOHN & SHAM, 1965)

$$E < E' + \int \rho(\vec{r}) \cdot [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r} \quad (2.27)$$

Por outro lado, temos:

$$\langle \psi' | H' | \psi' \rangle = E' < \langle \psi | H' | \psi \rangle \quad (2.28)$$

$$E' < \langle \psi | H - V + V' | \psi \rangle$$

$$E' < \langle \psi | H + V' - V | \psi \rangle$$

$$E' < E - \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r} \quad (2.29)$$

Somando a Equação 2.27 com a 2.29, temos:

$$E + E' < E' + E \quad (2.30)$$

Deste modo, a suposição inicial de que os potenciais externos $v(\vec{r})$ e $v'(\vec{r})$ resultam na mesma densidade $\rho(\vec{r})$ para o estado fundamental é falsa. Assim um potencial externo $v_{ext}(\vec{r})$ é um funcional único da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ a menos de uma constante.

O segundo Teorema Hohenberg e Kohn diz que a energia do estado fundamental E corresponde ao mínimo do funcional de energia $E[\rho(\vec{r})]$, obtido a partir da densidade eletrônica exata do estado fundamental $\rho(\vec{r})$, isto é, se a energia E' for diferente da energia E , então ela provém de uma função de onda não compatível com a função de onda que representa o estado fundamental, e portanto, a densidade eletrônica $\rho'(\vec{r})$ será maior que a densidade eletrônica do estado estacionário $\rho(\vec{r})$. Este teorema torna possível o uso do princípio variacional para encontrar a densidade eletrônica que corresponde a minimização do funcional de energia $E[\rho(\vec{r})]$ ([HOHENBERG & KOHN, 1964](#)). Então para qualquer aproximação da densidade eletrônica, $\rho'(\vec{r})$, de tal modo que $\rho'(\vec{r}) > 0$ e $\int \rho'(\vec{r}) d\vec{r} = N$, a energia total $E'[\rho'] > E[\rho] = E$. A forma do operador de energia cinética e do operador da repulsão eletrônica é a mesma para

qualquer sistema eletrônico com um dado número de partículas e potencial externo. Pode-se, então, definir um funcional universal.

$$F[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \psi \rangle \quad (2.31)$$

Assim podemos escrever de acordo com o princípio variacional, que:

$$E_O = E[\rho] = F[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} < E[\rho'] = F[\rho'] + \int \rho'(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.32)$$

onde $E[\rho]$ é o funcional da energia total com relação ao potencial externo $v(\vec{r})$. Então é possível determinar através dos teoremas de Hohenberg e Kohn o estado fundamental de um sistema, com um dado potencial externo, usando a densidade eletrônica como variável ao invés de usar a função de onda de N-elétrons.

2.2.5. Equações de Kohn-Sham

A partir da Equação (2.32) podemos escrever o funcional universal $F[\rho]$, separando a parte clássica da energia de Coulomb e assim o funcional da energia pode ser escrito como na Equação (2.33):

$$E[\rho] = \int \rho(\vec{r}) v_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + G[\rho], \quad (2.33)$$

onde o termo da energia, devido à interação clássica coulombiana entre os elétrons, está contido no segundo termo e o último termo, $G[\rho]$, que também é um funcional universal da densidade

$$G[\rho] = T_s [\rho] + E_{XC} [\rho], \quad (2.34)$$

e $T_s[\rho]$ é o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem tendo a mesma densidade eletrônica do sistema que interage. $E_{XC} [\rho]$ inclui o termo de interação elétron-elétron não clássica (troca e correlação) mais a parte residual da energia cinética. Substituindo a Equação (2.34) em (2.33) podemos escrever:

$$E[\rho] = \int \rho(\vec{r}) v_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + T_s [\rho] + E_{XC} [\rho] \quad (2.35)$$

Para determinar o mínimo do funcional de energia vamos utilizar o multiplicador de Lagrange que tem o objetivo de determinar os máximos e mínimos de uma função com pelo menos uma restrição (THOMAS, 2009; HOFFMANN & BRADLEY, 2010). Este método consiste em introduzir uma variável nova (λ), chamada de multiplicador de Lagrange e a partir daí deriva-se os funcionais em relação à densidade eletrônica e iguala a zero, para determinar o mínimo do funcional de $E[\rho]$. Os termos de troca e correlação e as interações coulombianas para o funcional de energia para elétrons não interagentes da Equação 2.35 são descartados. Assim obtém-se a seguinte expressão:

$$E[\rho] = \int \rho(\vec{r}) v_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + T_s [\rho] \quad (2.36)$$

onde

$$E_{XC} [\rho] = 0 \quad e \quad \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} = 0$$

Aplicando o multiplicador de Lagrange na equação (2.36), temos:

$$\frac{\delta}{\delta \rho} \left\{ \int \rho(\vec{r}) v_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + T_s [\rho] - \lambda \cdot \left[\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \right\} = 0 \quad (2.37)$$

onde

$$v(\vec{r})_{ext} + \frac{\delta}{\delta \rho} T_s [\rho] - \lambda = 0 \quad (2.38)$$

O funcional de energia cinética dos elétrons não interagentes é escrito em termos da densidade de carga do estado fundamental da seguinte maneira:

$$T_s [\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int \psi_i^* \nabla^2 \psi_i d\vec{r} \quad (2.39)$$

Sendo densidade de carga do estado fundamental de um sistema não interagente.

$$\sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 d\vec{r} = \rho_0 \quad (2.40)$$

A equação de Kohn-Sham é compatível com a equação de Schrödinger para um sistema fictício composto de partículas não interagentes, tal que a densidade eletrônica gerada seja a mesma do sistema real original composto pelas partículas reais interagentes.

$$\hat{H}\psi_i(\vec{r}) = \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v(\vec{r})_{ext} \right] \psi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (2.41)$$

A energia do estado fundamental pode agora ser obtida pela soma dos autovalores desta equação.

$$E[\rho] = \int \rho_0(\vec{r}) v(\vec{r})_{ext} d\vec{r} + T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \quad (2.42)$$

De modo que através da soma dos autoestados de cada partícula no estado fundamental, obtem-se o funcional de energia do estado fundamental de um sistema de partículas não interagente e considerando um sistema de elétrons interagentes, temos que a equação de Schrödinger e o potencial efetivo são dados por:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v(\vec{r})_{eff} \right] \psi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (2.43)$$

e

$$v(\vec{r})_{eff} = v(\vec{r})_{ext} + v(\vec{r})_{xc} + \int \frac{\rho(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (2.44)$$

O segundo termo da Eq 2.44 é chamado de potencial de troca e correlação é também conhecido como potencial de Kohn-Sham ($v(\vec{r})_{xc}$), e é definido pela Equação (2.43) e

o terceiro e último termo é conhecido como potencial de Hartree (v_H) obtido através do método Hartree – Fock¹¹.

$$v(\vec{r})_{xc} = \frac{\delta}{\delta\rho} E(\rho)_{xc} \quad (2.45)$$

Assim o potencial $v(\vec{r})_{eff}$ da Equação (2.44) pode ser escrito como:

$$v(\vec{r})_{eff} = v(\vec{r})_{ext} + v(\vec{r})_{xc} + v(\vec{r})_H. \quad (2.46)$$

A densidade de carga do estado fundamental de um sistema interagente pode ser obtida por meio dos orbitais de Kohn-Sham:

$$\sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 d\vec{r} = \rho(\vec{r}) \quad (2.47)$$

As Equações 2.44, 2.45 e 2.46 são conhecidas como equações de Kohn e Sham. O modelo de Kohn e Sham permitiu transformar um problema com N partículas em outros N problemas (aproximados) com uma partícula cada um facilitando a resolução do problema.

2.2.6. Campo autoconsistente do DFT

Para resolver as equações de Kohn-Sham de forma autoconsistente inicialmente é sugerido um valor aleatório para a densidade de carga eletrônica $\rho_0(\vec{r})$ e, assumindo, uma relação matemática, entre o funcional $E_{xc}[\rho_0]$ e $\rho_0(\vec{r})$ baseada em critérios físicos. A partir destas considerações pode-se, enfim, calcular o potencial de troca e correlação ($v_{xc}(\vec{r})$) como função de \vec{r} e o potencial de Hartree ($(v_H(\vec{r}))$). Assim se determina os orbitais de Kohn-Sham e uma nova densidade de carga, com a Equação (2.43), repetindo este processo até que a convergência seja atingida com a precisão desejável, isto é $\rho_1 - \rho_0 < \epsilon$, como se pode observar na Figura 9.

¹¹ O método Hartree – Fock se baseia na substituição da função de onda pelo produto de funções de onda monoeletrônicas e ortogonais, de modo que cada elétron interagisse com o potencial médio formado pelos outros elétrons e núcleos do sistema. Assim, o hamiltoniano operando em um sistema de N elétrons é substituído pela soma de N hamiltonianos efetivos de um elétron cada (ATKINS *et al*, 2005).

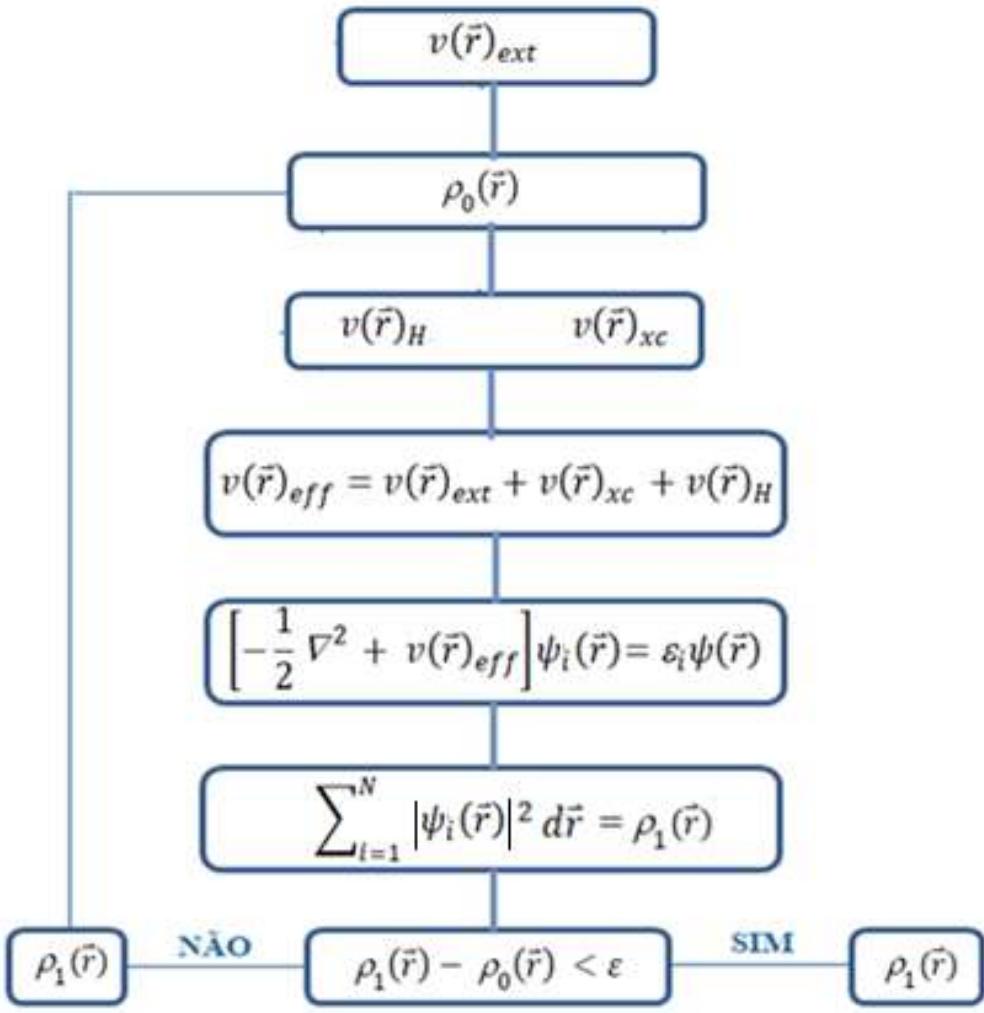


Figura 9. Algoritmo autoconsistente (Fonte: autor).

2.3. Orbital de ligação natural

Com o desenvolvimento da mecânica quântica e da cristalografia de raios X, espectroscopia e outros métodos para a determinação da estrutura molecular, o conceito de estrutura de Lewis foi consideravelmente ampliado. Assim propriedades químicas como os raios covalentes empíricos e eletronegatividades atômicas puderam ser relacionadas com o comprimento e a polaridade de uma ligação na estrutura de Lewis (NASCIMENTO, 2008). Neste contexto, Pauling e Slater introduziram o conceito de hibridização, permitindo relacionar o ângulo entre duas ligações com a composição de orbitais híbridos (CARPENTER & WEINHOLD, 1988), e posteriormente utilizaram as funções de onda para descrever orbitais de ligação e assim melhorar o conceito de estrutura de Lewis localizada (COULSON, 1961).

É através da equação de Schrödinger (2.21) que se determina a função de onda de um orbital molecular, que dá a probabilidade de encontrar um elétron ao redor do núcleo em termos da distribuição de densidade de carga eletrônica. A densidade eletrônica é um observável físico e está relacionado com as propriedades químicas das moléculas. Com relação às moléculas, a ligação atômica é compreendida a partir das funções de onda dos orbitais atômicos envolvidos na ligação e assim encontram-se as funções de onda para os orbitais moleculares que envolvem a molécula inteira (LEE, 1999). Assim modelos matemáticos de orbitais atômicos, híbridos ou naturais podem ser utilizados para descrever as ligações químicas em moléculas a partir da estrutura eletrônica.

Os orbitais de ligação natural (NBO) são um conjunto de base utilizado para construir, por meio de uma combinação linear, a função de onda ψ de uma molécula. A combinação dessas funções de onda que representam os orbitais atômicos levam a formação de novos orbitais moleculares, o Orbital Molecular Ligante, sempre terá menor energia em relação aos orbitais atômicos que o geraram, e o Orbital Molecular Antiligante, terá energia superior em relação aos orbitais atômicos.

Os NBOs são uma sequência de conjuntos orbitais localizados naturais que são construídos para incluir a maior porcentagem possível da densidade eletrônica e assim representar a estrutura natural de Lewis da forma mais precisa possível levando em conta a localização dos máximos de densidade para ligações e pares isolados (WEINHOLD & LANDIS, 2001). São assim denominados, pois foram obtidos a partir da função de onda considerada ideal para sua descrição, isto é, a função é a única informação que aparece em sua definição, como pode ser visto na Equação (2.48).

$$\psi^+ = C_x \psi_\alpha + C_y \psi_\beta \quad \text{e} \quad \psi^- = C_x \psi_\alpha - C_y \psi_\beta \quad (2.48)$$

O Orbital Molecular Ligante, ψ^+ , contribui para redução da energia potencial da molécula quando ocupado por elétrons. Em termos de ligação química, o caráter ligante do ψ^+ tem origem na interferência construtiva gerada pela combinação de dois orbitais atômicos, aumentando assim, a amplitude da função de onda entre os dois núcleos. Consequentemente, um elétron que ocupa um orbital molecular ligante tem uma maior probabilidade de ser encontrado na região internuclear, como observado na Figura 10 (BROWN, et al., 2009).

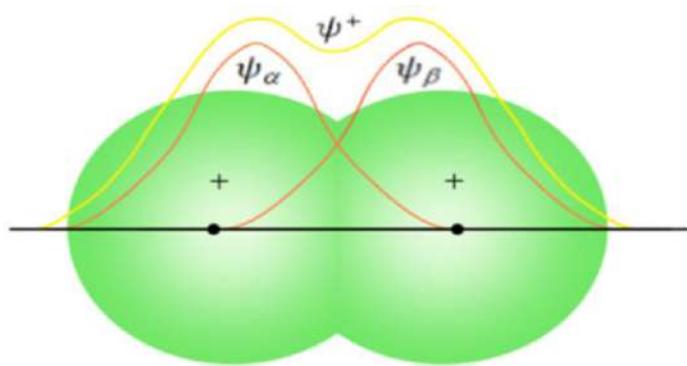


Figura 10. Orbitais Moleculares Ligantes com maior probabilidade de encontrar um elétron na região internuclear ([Fonte: autor](#)).

Já o Orbital Molecular Antiligante, ψ^- aumenta energia potencial da molécula, se ocupado por elétrons, isto devido à interferência destrutiva originada pela sobreposição de dois orbitais atômicos, que por sua vez, cancela a amplitude da função de onda produzindo um nodo na região internuclear, como ilustrado na Figura 11. O elétron que ocupa um Orbital Molecular Antiligante não contribui para formação da ligação química ([BROWN, et al., 2009](#)).

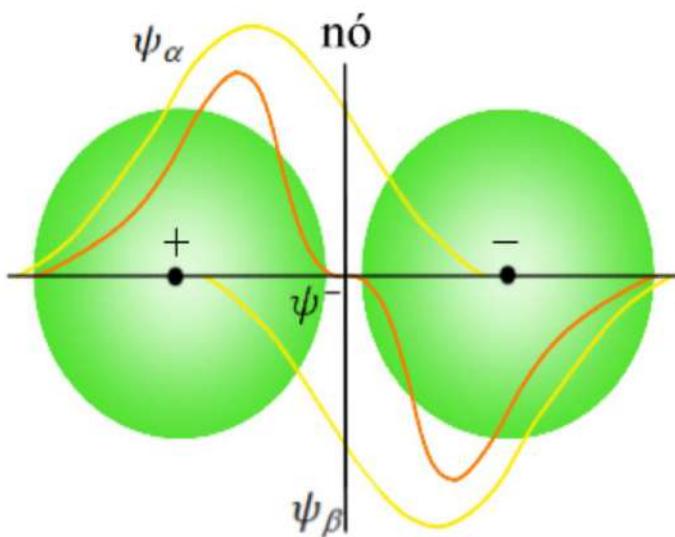


Figura 11. Orbitais Moleculares Antiligantes com menor probabilidade de encontrar um elétron na região internuclear ([Fonte: autor](#)).

Na molécula do H₂, a evidência experimental da diferença de energia, gap, entre os orbitais moleculares ligante e antiligante tem origem na observação da absorção energia em 11,4 eV que pode ser atribuída a transição eletrônica de um elétron que

ocupa um orbital de menor energia (Orbital Molecular Ligante) para um outro de maior energia (Orbital Molecular Antiligante), como observado na Figura 12.

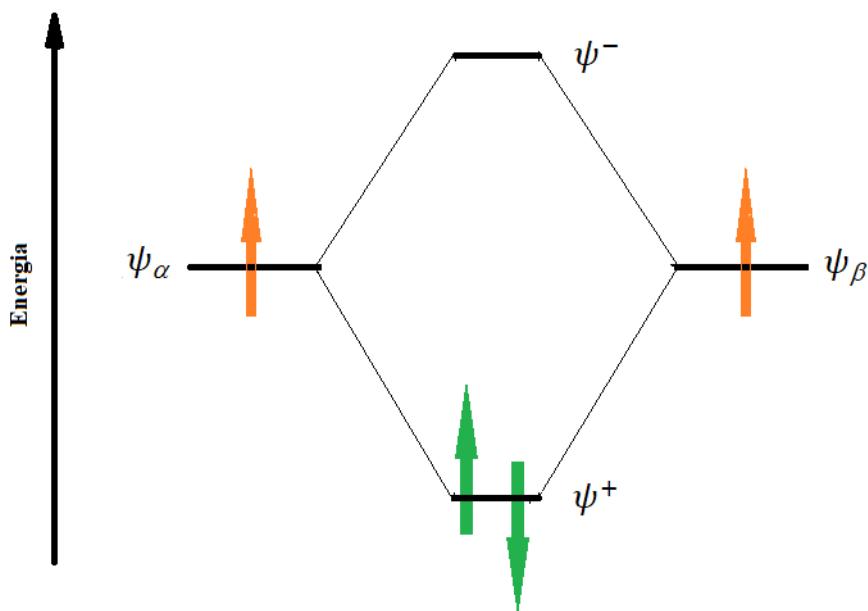


Figura 12. Diagrama de energia para a molécula do H_2 ou moléculas análogas (Fonte: autor).

Esses orbitais de menor energia, eletronicamente ocupados e de maior energia, eletronicamente desocupados, são denominados de HOMO (do inglês *highest occupied molecular orbital*) e LUMO (do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*), respectivamente. A diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO (ΔE_{GAP}) denominado salto de banda ou gap, está associado ao índice de estabilidade e a reatividade química do sistema molecular. Sendo assim, quanto maior ΔE_{GAP} maior será a estabilidade cinética e menor a reatividade química. É importante ressaltar que a estabilidade cinética está associada com a rapidez com que um medicamento atua no organismo ou com problemas industriais, tais como a descoberta de catalisadores para acelerar a síntese de algum novo produto, enquanto a reatividade química consiste na tendência que uma reação química tem em acontecer (SKLENAR & JÄGER, 1979; ARROIO *et al.*, 2010).

$$\Delta E_{GAP} = E_{LUMO} - E_{HOMO}. \quad (2.49)$$

A análise de duas novas estruturas de 1 a 4 quinolinonas com ligantes de bromo (CMQ) e nitrobenzil (NMQ) mostrou que o valor de ΔE_{GAP} indicou que o CMQ era mais resistente a transferência de carga, ou seja, maior estabilidade química eletrônica que o NMQ. Em relação à capacidade de ambas as moléculas receberem elétrons observou – se que não houve diferença significativa entre elas ([MICHELLINI et al., 2019](#)).

2.3.1 Interações entre orbitais

Segundo a teoria dos orbitais moleculares a interação entre os orbitais ou hiperconjugação é a maneira utilizada para descrever a deslocalização eletrônica nas moléculas. Essas interações entre orbitais funcionam como “pontes” para o transporte de elétrons dentro da molécula. A mais conhecida e que tem importância na química orgânica é a conjugação que se refere à deslocalização de elétrons π em sistemas conjugados, enquanto o termo hiperconjugação se refere à deslocalização de ligações σ ([ALABUGIN et al., 2011](#)). As interações entre orbitais constituem um fator de estabilização de uma molécula. Através da teoria NBO, pode-se quantificar a energia correspondente à interação de um orbital preenchido (σ – doador) e um vazio (σ^* – receptor), como pode ser observado na Figura 13 ([WEINHOLD & LANDIS, 2001](#)).

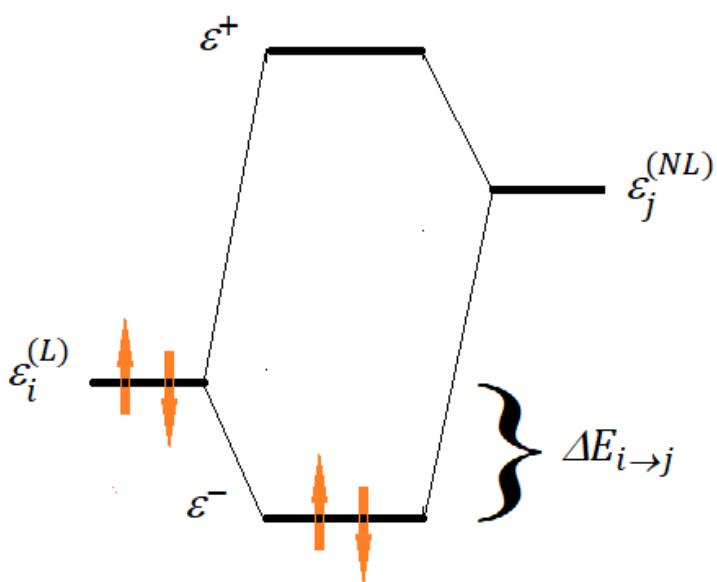


Figura 13. Interação perturbativa entre o orbital molecular ligante com energia ($\varepsilon_i^{(L)}$) e o orbital molecular anti-ligante com energia ($\varepsilon_j^{(NL)}$) sendo $\Delta E_{i \rightarrow j}$ energia de estabilização, devido a deslocalização eletrônica $i \rightarrow j$ ([Fonte: autor](#)).

O NBO é um método de estudo para ligações intra e intermoleculares, e suas interações, podem auxiliar no entendimento da investigação da transferência de

interação conjugativa em sistemas moleculares ([GLENDENING, LANDIS & WEINHOLD, 2013](#)). Hiperconjugação é uma das maneiras que existem para descrever a deslocalização eletrônica nas moléculas. Alguns orbitais doadores de elétrons, orbitais de energia de estabilização interativa, são resultantes da Teoria de Micro Perturbações de Segunda Ordem ([KAVITHA et al., 2010](#)). A matriz Fock de Segunda Ordem foi calculada para avaliar as interações entre doador-receptor na análise de cálculo NBO. Para cada doador (i) e aceitador (j), a energia de estabilização, associada com a deslocalização $i \rightarrow j$ é estimada como:

$$E^{(2)} = \Delta E_{i \rightarrow j} = -n_\sigma \frac{\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2}{\varepsilon_j^{(NL)} - \varepsilon_i^{(L)}} = -n_\sigma \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_j^{(NL)} - \varepsilon_i^{(L)}} \quad (2.50)$$

onde $\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2$ ou F_{ij}^2 é o elemento da matriz Fock¹² entre os orbitais da ligação natural i e j. $\varepsilon_j^{(NL)}$ é a energia do orbital antiligante σ^* , $\varepsilon_i^{(L)}$ é a energia dos orbitais ligantes σ e n_σ representa a ocupação do orbital doador σ ([WEINHOLD & LANDIS, 2001](#)).

Da Equação (2.48) pode-se ver que a energia de estabilização é inversamente proporcional a variações de $\varepsilon_j^{(NL)} - \varepsilon_i^{(L)}$, isto é, quanto menor essa diferença do gap maior será $\Delta E_{i \rightarrow j}$ ou quanto maior for à interação entre os orbitais da ligação natural F_{ij}^2 , no entanto, a dependência com o termo do numerador em muitos casos é mais relevante, pois o mesmo está elevado ao quadrado. Obviamente a deslocalização se beneficia de ambos os fatores, mas F_{ij}^2 é geralmente o mais importante em termos de "interesse químico" ([WEINHOLD & LANDIS, 2001](#)).

Assim o objetivo do NBO é descrever as ligações na molécula a partir da ideia de estrutura molecular e ligação química proposta por Lewis ([CARPENTER & WEINHOLD, 1988](#)). Levando em conta a localização dos máximos de densidade para ligações e pares isolados ([WEINHOLD & LANDIS, 2001](#)). Esse método auxilia na melhor compreensão do formato dos orbitais moleculares, elucidando como ocorrem ligações e interações entre os átomos nas moléculas e avalia interações entre as ligações químicas, a partir da matriz de densidade eletrônica de um elétron ([JENSEN, 2007](#)).

¹²A Matriz de Fock é uma aproximação da matriz do operador energético do elétron de um dado sistema quântico e é utilizada para solucionar as equações de matriciais de Hartree-Fock-Roothaan para um átomo ou um sistema molecular ([GLAESEMAN & SCHMIDT, 2010](#)).

2.4. Teoria Quântica de Átomos em Moléculas

2.4.1. Densidade eletrônica

A cristalografia de raios X é um procedimento experimental que tem como objetivo determinar o fator de estrutura, obtido no espalhamento dos fótons de raios X, pelo sistema cristalino, com o uso de um detector para medir a intensidade e com a transformada de Fourier caracterizar a densidade eletrônica da estrutura molecular. Informações importantes sobre a geometria, natureza das ligações ou mesmo de aspectos relacionados com a reatividade química estão associadas a densidade eletrônica em determinadas regiões (SCHWARZ, 1985). Por isso é importante à análise e visualização das alterações sofridas na estrutura molecular através do mapeamento da superfície de densidade de carga (MICHELLINI *et al.*, 2020; MICHELLINI *et al.*, 2019; CUSTÓDIO *et al.*, 2019a; DUARTE *et al.*, 2019a; DUARTE *et al.*, 2019b). A densidade eletrônica pode ser escrita como a probabilidade $\psi(\vec{r})\psi^*(\vec{r})^* = |\psi(r)|^2$ de encontrar um elétron em qualquer elemento de volume dv. Assim basta utilizarmos a definição usual para determinar a probabilidade:

$$\rho(x_i) = \int \psi(x_1, x_2, \dots, x_n)\psi^*(x_1, x_2, \dots, x_n)dx_1 \dots, dx_{i-1} dx_{i+1} \dots dx_n \quad (2.51)$$

Multiplicando a densidade de probabilidade, Equação (2.51), pelo número de elétrons (n) do sistema dá a probabilidade de encontrar os elétrons Equação (2.52):

$$\rho(x) = \sum_{i=1}^n \rho_i(x) = n \int (\psi(x_1, x_2, \dots, x_n)\psi^*(x_1, x_2, \dots, x_n)) dx_2 dx_3 \dots dx_n \quad (2.52)$$

Assim a densidade de carga experimental obtida pela difração de raios X pode ser comparada com densidade eletrônica teórica ρ obtida através da Equação (2.50) (KORITSANSZKY & COPPENS, 2001).

2.4.2. Pontos críticos

Como $\rho(\vec{r})$ é um observável físico pode-se utilizá-la para determinar o ponto máximo de sua variação em uma determinada região molecular, isto é, as suas características topológicas podem ser resumidas em termos do tipo e número de seus

pontos críticos. Um caso particular é observado na região nuclear onde existe um ponto crítico de máximo local, devido às forças atrativas nucleares em relação aos elétrons. Como consequência desta observação, é associado um átomo a uma região do espaço cuja fronteira é determinada pelo balanço de forças que as vizinhanças nucleares exercem sobre os elétrons (BADER, 1994). Um ponto crítico (CP) da densidade eletrônica é um ponto no espaço onde cada componente do gradiente se anula, ou seja:

$$\vec{\nabla}\rho(\vec{r}) = 0 \quad (2.53)$$

onde

$$\vec{\nabla}\rho(\vec{r}) = \frac{\partial\rho}{\partial x}\hat{i} + \frac{\partial\rho}{\partial y}\hat{j} + \frac{\partial\rho}{\partial z}\hat{k} \quad (2.54)$$

O gradiente de $\rho(\vec{r})$ é um vetor que indica o sentido e a direção na qual a função escalar $\rho(\vec{r})$ sofre a maior taxa de aumento, e sua magnitude é igual ao valor dessa taxa. Nas regiões nucleares ela atinge seu valor máximo, por isso, essa posição é denominada de ponto crítico nuclear NCP (do inglês *nuclear critical point*). Os pontos críticos estão matematicamente relacionados com o gradiente da densidade de carga, mas, sua classificação é obtida por meio da segunda derivada espacial $\rho(\vec{r})$ ou Laplaciano de $\rho(\vec{r})$, de maneira que as regiões de concentração e depressão de $\rho(\vec{r})$ possam ser reconhecidas (BADER, 1994).

2.4.3. Tipos de pontos críticos

O Laplaciano de um campo escalar como a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ é um operador diferencial de segunda ordem que corresponde à divergência do gradiente desse campo $\vec{\nabla} \bullet \vec{\nabla}\rho(\vec{r})$. Esse operador é proporcional à diferença entre o valor médio de $\rho_m(\vec{r})$ do campo no elemento de volume em torno do ponto \vec{r}_c e o valor $\rho_0(\vec{r})$ do campo em \vec{r}_c . Existem nove termos de $\vec{\nabla}\rho(\vec{r})$ que podem ser arranjados na chamada “matriz Hessiana”, que quando avaliada em um ponto crítico localizado em r é escrita como na equação (2.55):

$$\nabla^2 \rho(\vec{r}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (2.55)$$

Assim a solução da equação 2.55 é obtida a partir de uma rotação nos eixos coordenados tal que todos os elementos fora da diagonal principal sejam nulos e dessa forma obtém-se os três eixos principais de curvatura. Esses eixos são assim denominados por que as magnitudes dos laplacianos da densidade eletrônica determinada em relação a eles são maximizadas e assim a nova matriz é dada por:

$$\nabla^2 \rho(\vec{r}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (2.56)$$

onde $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ são as curvaturas da densidade em relação aos três eixos principais x_0, y_0, z_0 .

O traço da matriz Hessiana diagonalizada é conhecido como o Laplaciano da densidade. Assim podemos escrever a equação ([MATTA & BOYD, 2007](#)):

$$\nabla^2 \rho(\vec{r}) = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (2.57)$$

Então o Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2 \rho(\vec{r})$) é a soma dos três autovalores da matriz Hessiana da densidade de carga (λ_1, λ_2 e λ_3). E esse operador permite avaliar por meio do seu sinal as regiões onde existem concentrações ou depressões da densidade de carga em relação à sua vizinhança, isto é, regiões onde existem os pontos críticos.

Um ponto crítico é representado por dois valores independentes: o ranqueamento (ω) que representa o número de autovalores diferentes de zero ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) e a assinatura

(σ) , representa a soma de seus sinais (BADER, 1994; FIRME, 2007). Assim, temos os seguintes pontos críticos de acordo com o (ω, σ) , como pode ser visto na tabela 1:

Tabela 1. Pontos críticos, ranqueamento (ω) e a assinatura (σ).

(ω, σ)	Número de curvaturas e tipo ponto crítico.
(3,-3):	Todas as curvaturas são negativas e ρ é um máximo local em r , ponto crítico nuclear (NCP).
(3,-1):	Duas curvaturas são negativas e ρ é um máximo em r no plano definido por seus eixos correspondentes e ρ é um mínimo em r ao longo do terceiro eixo que é perpendicular a este plano, ponto crítico de ligação (BCP).
(3,1):	Duas curvaturas são positivas e ρ é o mínimo em r no plano definido por seus eixos correspondentes. E ρ é um máximo em r ao longo do terceiro eixo que é perpendicular a este plano, ponto crítico do anel (RCP).
(3,3):	Todas as curvaturas são positivas e ρ é um mínimo local em r , ponto crítico da gaiola (CCP) (BADER, 1994).

Cada tipo de ponto crítico identifica com um elemento da estrutura química e todos estes pontos críticos estão representados na Figura 14. No entanto, outras informações são necessárias para descrever a densidade de carga no entorno desses pontos críticos, o que permitirá determinar as linhas do campo gradiente da densidade de carga $\vec{\nabla}\rho(\vec{r})$, os caminhos de ligação, as interações intermoleculares e valores de $\rho(\vec{r})$ e do $\nabla^2\rho(\vec{r})$ nos pontos críticos. Os pontos de máximo da densidade eletrônica nas posições dos núcleos dão origem a uma topologia, isto é, a densidade de carga é a grandeza responsável por estabelecer o formato dos átomos nas moléculas. A topologia incorpora uma partição natural do espaço molecular em regiões mononucleares separadas, Ω , identificadas como átomos em moléculas. A superfície $S(\Omega)$ que delimita um átomo em uma molécula é de fluxo zero no campo de vetor gradiente da densidade de elétrons, ou seja, não é intersecionada por nenhum dos vetores de gradiente $\vec{\nabla}\rho(\vec{r})$ em qualquer ponto, o que é equivalente a satisfazer a condição (BADER, 1994):

$$\vec{\nabla}\rho(\vec{r}) \cdot \hat{n}(\vec{r}) = 0 \quad (2.58)$$

em que $\forall \vec{r}$ pertencente à superfície $S(\Omega)$. Sendo \vec{r} o vetor posição e $\hat{n}(\vec{r})$ um versor normal à superfície $S(\Omega)$.

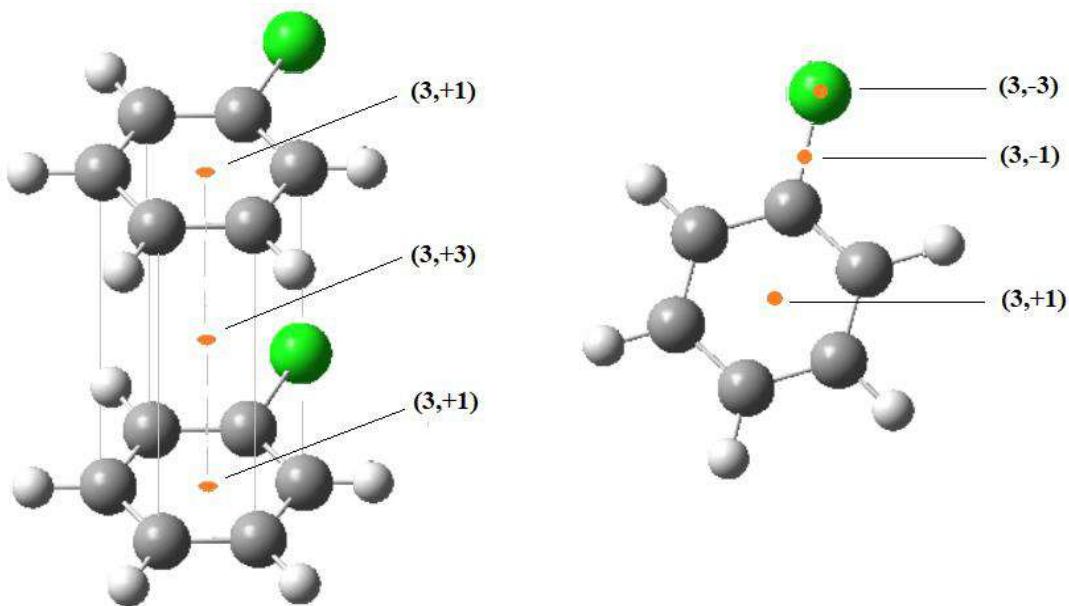


Figura 14. Tipos de pontos críticos: (3,-3) ponto crítico nuclear (*NCP*), (3,-1) ponto crítico de ligação (*BCP*), (3,+1) ponto crítico do anel (*RCP*) e (3,+3) ponto crítico da gaiola (*CCP*). [\(Fonte: autor\)](#).

2.4.4. A topologia da densidade eletrônica e a forma dos átomos nas moléculas

A Figura 15 representa a densidade do elétron e seu campo vetorial gradiente no plano molecular de BF_3 e mostra as superfícies de fluxo zero que dividem o espaço molecular em "bacias atômicas" mononucleares separadas e uma superfície arbitrária cortando a densidade. O lado esquerdo da Figura 15 é um gráfico de contorno de $\rho(\vec{r})$, e no lado esquerdo, representamos, o campo vetorial gradiente correspondente $\vec{\nabla}\rho(\vec{r})$. As linhas de campo vetorial gradiente particionam o espaço molecular naturalmente em três bacias de flúor e uma bacia central de boro. As linhas de campo vetorial gradiente pertencentes a uma bacia atômica convergem todas para o núcleo que atua como um atrator de linhas de campo vetorial gradiente. As linhas de campo vetorial gradiente varrem uma parte do espaço físico associado a um núcleo e que é identificado como a base de um átomo em uma molécula (AIM).

Um átomo em uma molécula é definido como a união de um núcleo e sua bacia associada. Cada bacia é limitada por uma ou várias superfícies de fluxo zero, uma das quais pode ocorrer no infinito. Ocionalmente, máximos locais na densidade eletrônica podem pertencer a posições diferentes daquelas dos núcleos atômicos. Os máximos não nucleares, também conhecidos como atratores não nucleares (NNA), são topologicamente indistinguíveis dos máximos nucleares. Assim como um núcleo, um

NNA está associado a uma bacia varrida por linhas de campo vetorial gradiente e é delimitada por uma superfície de fluxo zero. As bacias NNA constituem sistemas quânticos abertos e, portanto, são denominados "pseudo-átomos". Esses pseudo-átomos podem compartilhar uma superfície de fluxo zero interatômica, um ponto crítico de ligação e um caminho de ligação com outros átomos ou pseudo-átomos em uma molécula. Atratores não nucleares e suas bacias são de grande importância na caracterização de ligações metálicas e são de interesse teórico.

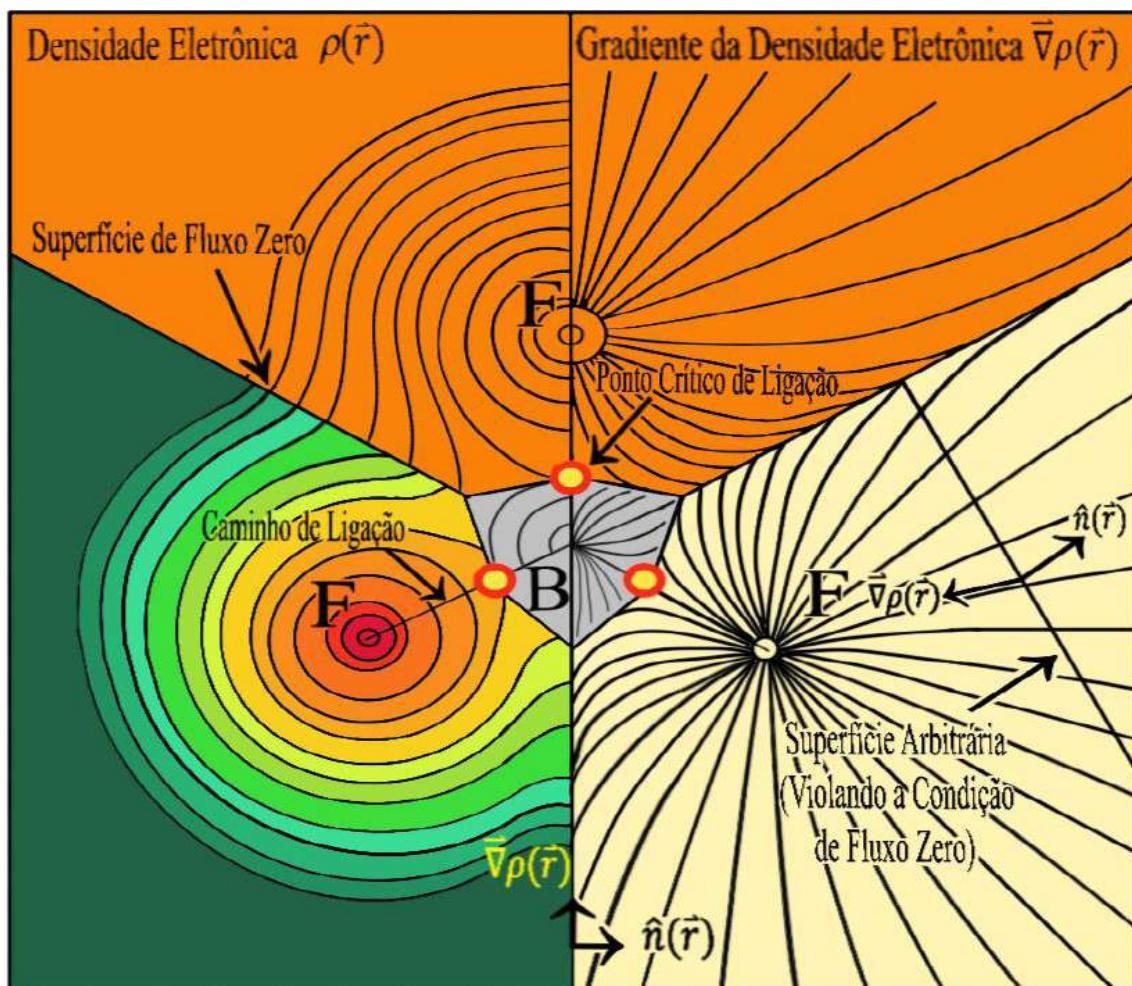


Figura 15. Representação da densidade do elétron e seu campo vetorial gradiente no plano molecular de BF₃ (Figura adaptada: MATTA & BOYD, 2007).

A definição topológica de um átomo segue da condição de contorno expressa na Equação (2.58) e que se aplica a todos os pontos da superfície. Este particionamento do espaço real da densidade eletrônica foi mostrado para ser enraizado na mecânica quântica trazendo em coincidência a definição topológica de um átomo em uma molécula com a de um sistema quântico aberto adequado. Os descriptores topológicos

serão descritos a seguir, com intuito de diferenciar os tipos de pontos críticos, analisar a topologia da densidade de carga e ligações químicas (MATTA & BOYD, 2007; BADER, 1994).

Laplaciano da densidade de carga ($\nabla^2 \rho(\vec{r})$):

O sinal do Laplaciano indica regiões de concentração ou depleção de carga eletrônica local em relação à vizinhança. Assim, onde $\nabla^2 \rho(\vec{r}) > 0$, a densidade é localmente menor que sua distribuição média; onde $\nabla^2 \rho(\vec{r}) < 0$ a densidade é localmente concentrada e fortemente ligada em relação à sua distribuição média. Uma concentração de carga local se comporta como uma base de Lewis (doador de elétrons), enquanto uma redução de carga local atua como um ácido de Lewis (aceitador de elétrons). O Laplaciano reproduz a estrutura da camada esférica de átomos isolados em termos de camadas alternadas de concentração e depleção de carga (CASTILLO, et al., 2005).

Os átomos covalentemente ligados têm carga de ligação concentrada na região entre seus núcleos. Além das concentrações de carga de ligação, os pares solitários estão associados a concentrações de carga de não ligação. Através das curvaturas da densidade no ponto crítico, $\lambda_1 = \partial^2 \rho / \partial x^2$, $\lambda_2 = \partial^2 \rho / \partial y^2$, $\lambda_3 = \partial^2 \rho / \partial z^2$ observar-se que duas curvaturas negativas, que medem a extensão em que a densidade de carga está concentrada ao longo do caminho de ligação, determinam $\nabla^2 \rho(\vec{r}) < 0$, caracterizando uma ligação covalente. Por outro lado, se observarmos duas curvaturas positivas, que medem uma depleção da densidade de carga na região da superfície interatômica e uma concentração nas bacias atômicas individuais, isto determinará $\nabla^2 \rho(\vec{r}) > 0$ caracterizando uma ligação iônica, ligação de hidrogênio ou interação de Van der Waals (MATTA & BOYD, 2007; BADER, 1994).

Caminho de ligação BP

O caminho de ligação (do inglês *Bond Path*) é uma única linha de máxima densidade local que liga dois núcleos atômicos vizinhos e interceptam uma superfície de fluxo zero, em um ponto onde a densidade assume um valor mínimo. Essa superfície de fluxo zero é quem define o limite entre os átomos, independentemente do tipo de ligação entre eles (MATTA & BOYD, 2007, BADER, 1998, BADER, 1994). De fato, um ponto sobre o caminho de ligação, onde se encontra um mínimo valor da densidade de carga, indica um ponto crítico de ligação (do inglês *Bond Critical Point*, BCP), e é

neste ponto que o caminho de ligação intercepta a superfície de fluxo zero que separa os dois átomos vizinhos ligados. O *BP* é um indicador universal de todo tipo de ligação, seja ela fraca, forte, de camada fechada ou mesmo as interações de camada aberta.

Comprimento do caminho de ligação BPL (do inglês *bond path length*):

Como vimos, entre dois átomos quimicamente ligados existe uma única linha que une seus núcleos e que passa por um *BCP*, conhecida por caminho de ligação *BP*. A distância entre as duas extremidades percorrendo um *BP* é definida como comprimento do caminho de ligação (*Bond Path Length*, *BPL*), R_{ij} (MATTA & BOYD, 2007, BADER, 1998, BADER, 1994). Já as distâncias entre os *BCP* e os núcleos dos respectivos átomos ligados i e j que fornecem a dimensão da bacia atômica e se relacionam com a maneira como a densidade de carga eletrônica é acumulada nos átomos são denominadas de d_i e d_j . Assim, se $d_i < d_j$, então o átomo i pode ter menor acúmulo de densidade de carga eletrônica que o átomo j .

Elipticidade da ligação (ε)

A elipticidade mede até que ponto a densidade é preferencialmente acumulada em um determinado plano que contém o caminho da ligação. A elipticidade é definida na Equação (2.59). Se $\lambda_1 = \lambda_2$, então $\varepsilon = 0$, e a ligação é cilíndrica simétrica, mas se $\lambda_1 > \lambda_2$, então $\varepsilon > 0$, há perda da simetria com alongamento na distribuição da densidade de carga na direção do eixo da curvatura λ_1 . Assim, ε é uma medida do caráter π da ligação até o limite da "ligação dupla" para a qual a elipticidade atinge um máximo, indicando dessa maneira um aumento da instabilidade na ligação química (MATTA & BOYD, 2007; BADER, 1994), ou seja, as elipcidades indicam regiões de instabilidade estrutural, em que o vínculo é mais facilmente rompido.

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1, \quad \text{p/ } |\lambda_1| \geq |\lambda_2| \quad (2.59)$$

Densidades de energia no BCP

As densidades de energia requerem informações contidas na matriz de densidade de um elétron. As densidades de energia (potencial, cinética e total) são usadas para resumir a mecânica de uma interação de ligação. A densidade de energia potencial, V , também conhecida como campo virial, é o campo potencial efetivo médio

experimentado por um único elétron no ponto \mathbf{r} em um sistema de muitas partículas. O campo virial, avaliado em qualquer ponto do espaço, é sempre negativo e sua integral sobre todo o espaço produz a energia potencial total da molécula. A demonstração local do teorema do virial expressa a relação entre o campo virial, a densidade da energia cinética e o Laplaciano, que quando escrito para um estado estacionário é (BADER, 1994):

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right) \nabla^2 \rho(\vec{r}) = 2G(\vec{r}) + v(\vec{r}) \quad (2.60)$$

onde $G(\mathbf{r})$ é o gradiente da densidade de energia cinética.

Como $G(\vec{r}) > 0$ e $v(\vec{r}) < 0$, o teorema virial local quando aplicado em um BCP implica que as interações para as quais $\nabla^2 \rho(\vec{r}) < 0$ são dominadas por uma redução local da energia potencial, com compartilhamento da densidade de carga eletrônica nesta região característica de ligações covalentes. Por outro lado, as interações para as quais $\nabla^2 \rho(\vec{r}) > 0$ são dominadas por um excesso local na energia potencial, com redução da densidade de carga eletrônica nesta região, e acúmulo nos atratores nucleares próximos, característica de interações de camadas fechadas como as ligações de hidrogênio (MATTA & BOYD, 2007, BADER, 1998, BADER, 1994). Para comparar as densidades de energia cinética e potencial de forma proporcional em vez da forma como foi apresentada, reescrevemos na Equação (2.61) da seguinte forma:

$$H_B = G_B + v_B \quad (2.61)$$

Quando o $\nabla^2 \rho(\vec{r}) > 0$, ρ_b é relativamente baixa, isto é menor que 0,06. A razão $|\lambda_1|/\lambda_3 < 1$ e H_b tem um valor positivo, próximo de zero, a interação química é definida como casca fechada e é aplicado a ligações de hidrogênio, ligações iônicas e interações de Van der Waals (DOMAGALA *et al.*, 2003). Quando a ordem de grandeza do ρ_b é 0,1, $\nabla^2 \rho(\vec{r}) < 0$, a razão $|\lambda_1|/\lambda_3 > 1$ (próxima de um para ligações simples) e H_b tem um valor negativo, há uma ligação covalente envolvendo o ponto crítico desta ligação. É importante enfatizar que a QTAIM é baseado em um quantum observável e sua análise topológica é uma ferramenta poderosa para a interpretação de densidades de carga determinadas por raios X.

2.5. Química supramolecular

A química supramolecular é um campo interdisciplinar, definida por J.M. Lehn como a química além da molécula, tendo como base a associação de duas ou mais espécies químicas, moléculas e/ou íons, unidas por forças de intermoleculares (LEHN, 1995). A química molecular trata da formação de novos compostos a partir das interações entre os sítios doadores e aceitadores de elétrons, onde propriedades físicas e químicas como polaridade, quiralidade, geometria, natureza química, diferença de energia entre HOMO e LUMO serão de suma importância para que ocorra a reação química e o surgimento dessas moléculas (TIER, 2017). Por outro lado, a química supramolecular está associada com as interações intermoleculares e a simetria do empacotamento (MICHELINI *et al.*, 2019a; MICHELINI *et al.*, 2019b; CUSTODIO *et al.*, 2019; DUARTE *et al.*, 2019; CUSTÓDIO *et al.*, 2018) e visa desenvolver sistemas químicos altamente complexos a partir de componentes que interajam por meio de forças intermoleculares não covalentes (LEHN, 1995) com o objetivo de atingir alguma funcionalidade ou propósito para o sistema (ARAKI & TOMA, 2002).

A química supramolecular pode ser dividida em duas grandes categorias: hospedeiro-convidado e automontagem. A diferença entre essas duas áreas é uma questão de tamanho e forma (STEED & ATWOOD, 2009). Se uma molécula é maior do que outra e pode envolvê-la, ela é chamada de "hospedeiro" e a molécula menor é seu "hóspede ou convidado", que fica envolvida pelo hospedeiro. Onde não há diferença significativa no tamanho e nenhuma espécie está agindo como hospedeira para outra, a união não covalente de duas ou mais espécies é denominada automontagem. Estritamente, a automontagem é um equilíbrio entre dois ou mais componentes moleculares para produzir um agregado com uma estrutura que depende apenas das informações contidas nos blocos de construção químicos. Este processo é geralmente espontâneo, mas pode ser influenciado no caso de sólidos, pelos processos de nucleação¹³ e cristalização¹⁴ (STEED & ATWOOD, 2009).

A automontagem de compostos pirazólicos de metais de transição via interações não covalentes tem originado uma série de espécies supramoleculares com interessantes arquiteturas multidimensionais. Para que se possa controlar a automontagem molecular dentro do cristal é de importância vital a identificação, utilização e compreensão

¹³ A Nucleação é normalmente definida como sendo o processo que determina quanto tempo um observador tem que esperar antes de uma nova fase ou estrutura auto-organizada apareça (COSTA, 2012).

¹⁴ A cristalização é um processo de separação em que a partir de uma solução homogênea saturada, pode-se obter um material constituído de partículas sólidas e cristalino (MCCABE, 2004).

detalhada dos sintons supramoleculares que governam a orientação, o reconhecimento e a associação dos blocos de montagens no estado sólido (NETO *et al.*, 2008). Os síntons supramoleculares são definidos como arranjos espaciais de interações intermoleculares que incorporam as características de reconhecimento geométrico e químico das moléculas (ALLEN *et al.*, 1996) ou seja podem ser descritos como uma combinação de grupos doadores e aceitadores complementares que se reconhecem entre si ao nível molecular e podem gerar interações supramoleculares reproduzíveis e no estado sólido (BRODER *et al.*, 2002).

O primeiro modelo para descrever os arranjos supramoleculares foi denominado de chave e fechadura onde considerava a enzima como a fechadura e o substrato como a chave, sendo que o substrato (hóspede) deveria ter o tamanho e forma complementares ao sítio de ligação da enzima (hospedeiro) (NELSON & COX, 2000). Então para que ocorra a formação do arranjo supramolecular, a molécula deve possuir os locais de ligação específicos e apropriados para que a segunda molécula possa interagir e se ligar (STEED & ATWOOD, 2009), isto é, o surgimento de uma estrutura e sua auto-organização é resultado de interações intermoleculares dentre as quais se destacam as interações π - π , Van der Waals e as interações de hidrogênio clássicas (O-H \cdots O) e não clássicas (C-H \cdots O) (BISSANTZ *et al.*, 2010, ANSLYN & DOUGHERTY, 2006; MA & DOUGHERTY, 1997; NETTO *et al.*, 2008). Os avanços nessa área são fundamentais para a melhor compreensão dos sistemas biológicos e para o desenvolvimento de novos fármacos, materiais e sensores químicos (FOKOUÉ *et al.*, 2020; ARAKI & TOMA, 2002).

2.5.1. Ligações de hidrogênio

A ligação de hidrogênio (Figura 16) é uma interação do tipo dipolo-dipolo entre um doador de prótons (D) e um aceitador de prótons (A). Há uma série de moléculas que é uma fonte de doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio (DUARTE *et al.*, 2019a , MICHELINI *et al.*, 2019b, ETTER, 1991; JEFFREY, 1996). A ligação de hidrogênio é uma interação não covalente importante no projeto de arquiteturas supramoleculares, por causa de sua força e alto grau de direcionalidade (ETTER, 1991; JEFFREY, 1996) e por isso são interessantes dentro do enfoque da química supramolecular (MATHEW *et al.*, 2014).

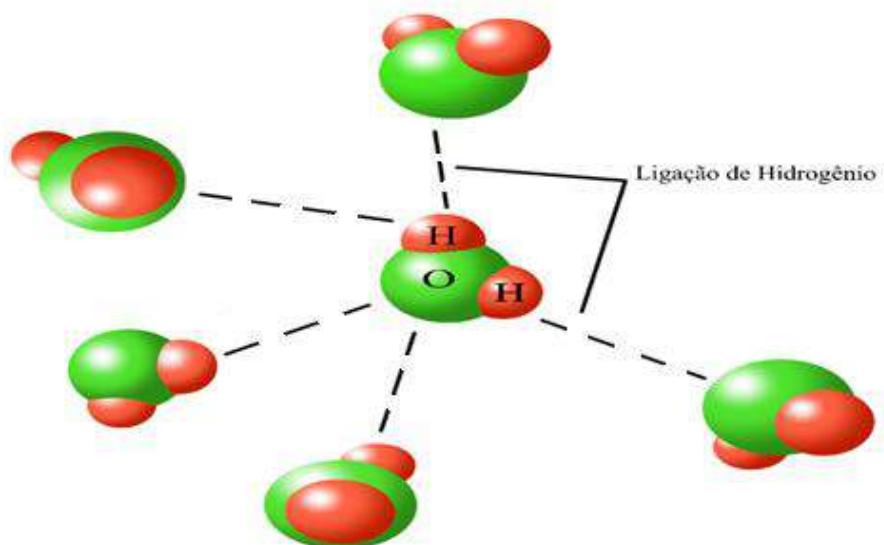


Figura 16. Ligação de hidrogênio ([Fonte: autor](#)).

A força das ligações de hidrogênio pode ser muito diferente entre vários sistemas, pois depende do tipo de átomo eletronegativo ao qual o átomo de hidrogênio está ligado e da geometria que a ligação de hidrogênio adota na estrutura. Normalmente, as intensidades variam de 4 a 120 kJ/mol, com a grande maioria abaixo de 60 kJ/mol. Os tipos de geometrias que podem ser adotadas em uma ligação de hidrogênio estão resumidos na Figura 17 (a-e). Essas são chamadas de interações de ligações de hidrogênio primárias, isto é há uma interação direta entre o grupo doador e o grupo aceitador ([JEFFREY, 1996](#)).

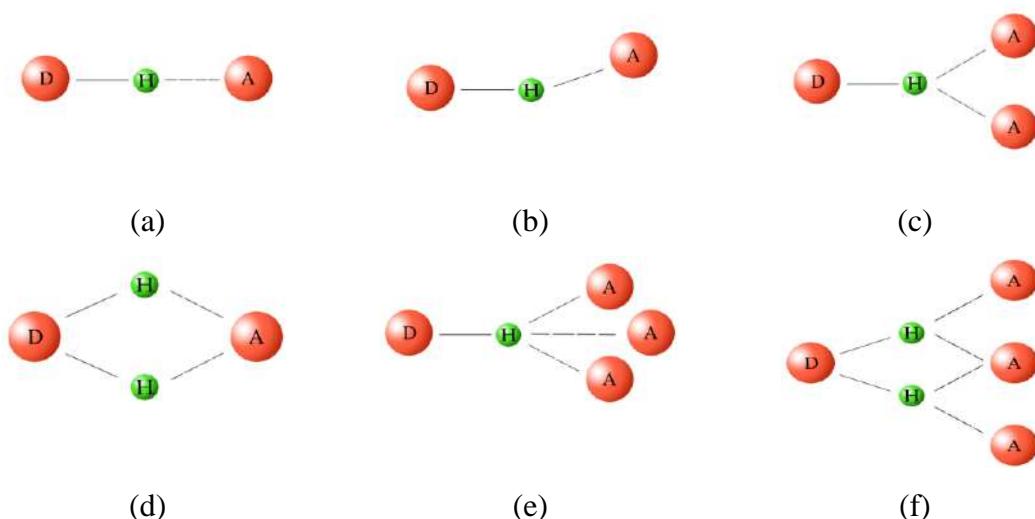


Figura 17. Geometrias de ligações de hidrogênio: (a) lineares; (b) angular; (c) doação bifurcada; (d) aceitador bifurcado; (e) trifurcado; (f) bifurcado em três centros. ([Fonte: autor](#)).

A geometria de uma ligação de hidrogênio e o tipo de grupos doadores e aceitadores determinam a força, o comprimento e a natureza da interação. As interações das ligações de hidrogênio podem ser divididas em três categorias amplas, cujas propriedades estão listadas na Tabela 2. Os ligantes pirazólicos destacam-se por conterem na sua estrutura um átomo de nitrogênio capaz de atuar como doador de ligação de hidrogênio. O reconhecimento molecular deste grupo N-H frente a aceitadores de ligações de hidrogênio desempenha um papel relevante na formação de compostos supramoleculares (NETTO *et al.*, 2008). Em uma interação forte o átomo de hidrogênio está próximo do ponto central dos átomos doadores e aceitadores. Essas ligações são formadas entre duas bases fortes, por exemplo, no íon HF₂, que é praticamente linear com o átomo de hidrogênio entre os dois átomos de flúor. As ligações de hidrogênio de força moderada são formadas entre grupos doadores neutros e aceitadores neutros por meio de pares de elétrons isolados.

Tabela 2. Interações de hidrogênio e suas propriedades (A, aceitador; D, doador).

Interação (D-H···A)	Forte	Moderada	Fraca
Energia de ligação (kJ/mol)	60-120	16-60	<1,2
Comprimento de ligação em Å (D···H)	1,2-1,5	1,5-2,2	2,2-3,3
Comprimento de ligação em Å (H···A)	2,2-2,5	2,5-3,2	3,2-4,0
Ângulo de ligação (°)	175-180	130-180	90-150

As interações moderadas das ligações de hidrogênio não têm geometria linear, mas são ligeiramente curvadas. Uma ligação de hidrogênio linear requer uma posição fixa do átomo de hidrogênio em relação ao aceitador, enquanto as ligações de hidrogênio não lineares têm muitas posições possíveis que formam uma forma cônica em torno da posição linear. Ângulos de ligação maiores resultam em um cone maior e, portanto, há mais posições possíveis para a ligação ocorrer. Ligações de hidrogênio fracas são ainda menos lineares e, em alguns casos, podem formar interações perpendiculares, por exemplo, a interação C – H ··· π entre anéis de benzeno quando as ligações C-H apontam diretamente para o sistema conjugado. A natureza altamente direcional das interações de ligações de hidrogênio, junto com o alinhamento específico de doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, provou ser um recurso frutífero para o projeto de sistemas supramoleculares (JEFFREY, 1997).

2.5.2. Interações- π

Existem duas interações π principais que podem ser encontradas em sistemas supramoleculares, a saber, interações cátion- π e interações π - π . As interações cátion- π é uma interação molecular não covalente entre a face de um sistema π rico em elétrons (por exemplo, benzeno, etileno, acetileno) e um cátion adjacente (por exemplo, Li⁺, Na⁺), como pode ser visto na Figura 18. Esta interação é um exemplo de ligação não covalente entre um monopolo (cátion) e um quadrupolo (sistema π). As energias de ligação são significativas e variam entre 5 e 80 kJ/mol. Semelhante a essas outras ligações não covalentes, as interações cátion- π desempenham um papel importante na natureza, particularmente na estrutura da proteína, reconhecimento molecular e catálise enzimática (BISSANTZ *et al.*, 2010, ANSLYN & DOUGHERTY, 2004; MA & DOUGHERTY, 1997).

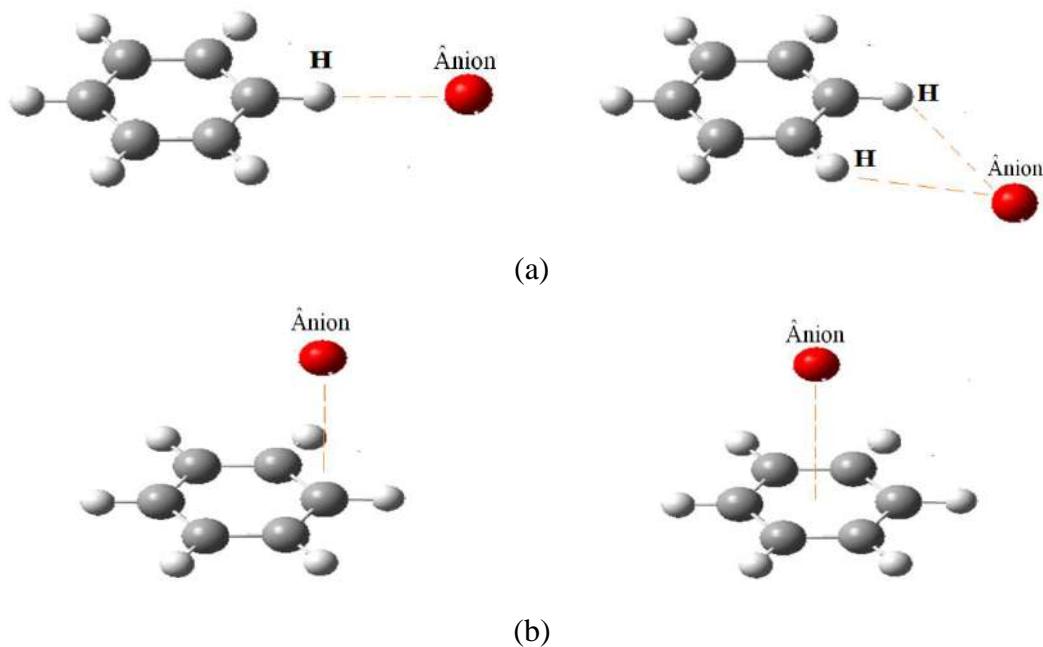


Figura 18. Interação entre um ânion e um anel aromático: a) não-clássicas CH-ânion e b) complexos ânion- π (Fonte: autor).

As interações $\pi \cdots \pi$ surgem da atração entre a nuvem de elétrons π de carga negativa de um sistema conjugado e a estrutura a carregada positivamente de uma molécula vizinha. Os três tipos de interação $\pi \cdots \pi$ apresentados na Figura 19 são o (a) face-face empilhado em que um anel benzeno está sobreposto a outro anel benzeno, o (b) empilhamento face a face deslocado, em que os sistemas de anéis paralelos estão

deslocados e a interação ocorre entre o centro de um anel e o canto de outra e (c) empilhamento T ou borda a face, em que um átomo de hidrogênio de um anel interage em uma orientação perpendicular em relação ao centro de outro anel (NETTO *et al.*, 2008). A energia de interação quando os sistemas π estão deslocados em paralelo ou em forma de T é de aproximadamente -2,50 kcal/mol. Quando os sistemas estão empilhados a energia de interação é menos favorável, -1,48 kcal/mol (MATTHEWS *et al.*, 2014; SALONEN *et al.*, 2011; BISSANTZ *et al.*, 2010).

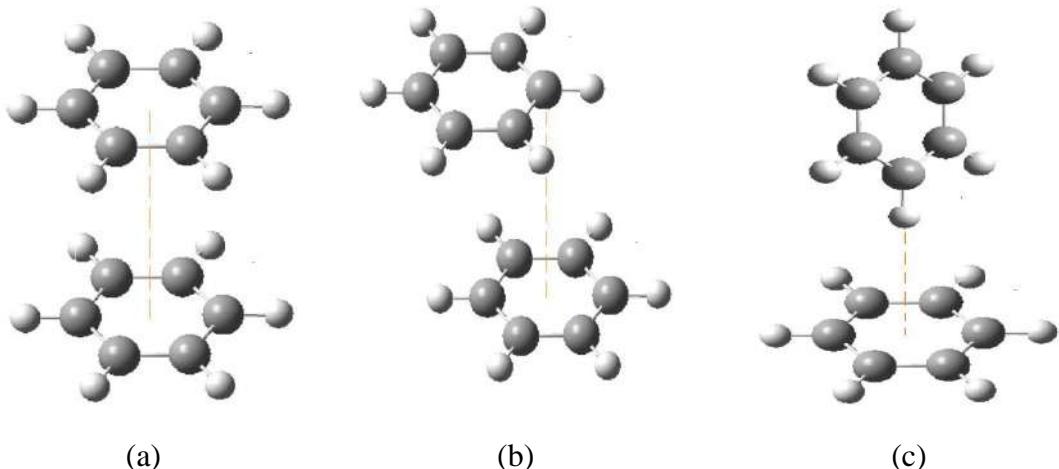


Figura 19. Várias geometrias de interações π - π : (a) empilhamento face-a-face; (b) empilhamento face-a-face deslocada (c) empilhamento tipo T (Fonte: autor).

A análise estrutural de quinonilones por fingerprints mostrou que o arranjo supramolecular se estabilizou, preferencialmente, devido às interações C – H \cdots π , já as interações do tipo π - π tiveram pouca contribuição, sendo neste caso, irrelevantes na estabilidade do empacotamento supramolecular (MICHELINI *et al.*, 2019b). Um gráfico de fingerprints foi utilizado para representar a porcentagem de todas às interações presentes nas moléculas de chalconas (DUARTE *et al.*, 2019a). Os resultados mostraram que a estabilidade do empacotamento ocorreu em maior porcentagem nas interações C – H \cdots π e C – H \cdots O.

As interações C-H \cdots π e $\pi\cdots\pi$ são importantes na estabilização do empacotamento de cristais moleculares orgânicos, uma vez que grupos C-H e anéis aromáticos são abundantes na estrutura dessas substâncias e o efeito cooperativo dessas interações intermoleculares não é desprezível mesmo sendo fracas (NETTO *et al.*, 2008). As interações π também são importantes no enovelamento e na estabilidade das proteínas, pois além de determinar a estrutura, são responsáveis por modular as

propriedades físicas dos resíduos nos sítios ativos da enzima ([SALONEN et al., 2011](#); [BISSANTZ et al., 2010](#)).

No que diz respeito aos compostos de coordenação¹⁵, ainda há poucos trabalhos focados na questão de como complexos ou polímeros são empacotados na rede cristalina. Embora haja evidências experimentais de interações C-H···π e π···π em estruturas de alguns complexos, sua descrição estrutural não está bem documentada, ainda que seja de fundamental importância para o desenvolvimento da Química Inorgânica Supramolecular ([NETTO et al., 2008](#)).

2.5.3. Interação de van der Waals

As interações de van der Waals surgem de flutuações da distribuição de elétrons entre espécies que estão próximas umas das outras. Conforme a nuvem de elétrons se move em torno da localização momentânea de uma molécula, um dipolo induzido é formado dentro da molécula. Essa variação da distribuição de elétrons (ou dipolo) entre duas espécies adjacentes irá alinhar as moléculas de modo que uma carga positiva parcial de uma espécie seja atraída por uma carga negativa parcial de outra molécula (Figura 20a e 20b); portanto, os dois dipolos instantâneos se atraem e produzem uma interação de london ([LIMA, 2014](#)). A intensidade dessas interações depende da polarização da molécula; quanto mais polarizável a espécie, maior será à força da interação. Essas interações são não direcionais e não apresentam alta característica no design supramolecular ([STEED et al., 2007](#)).

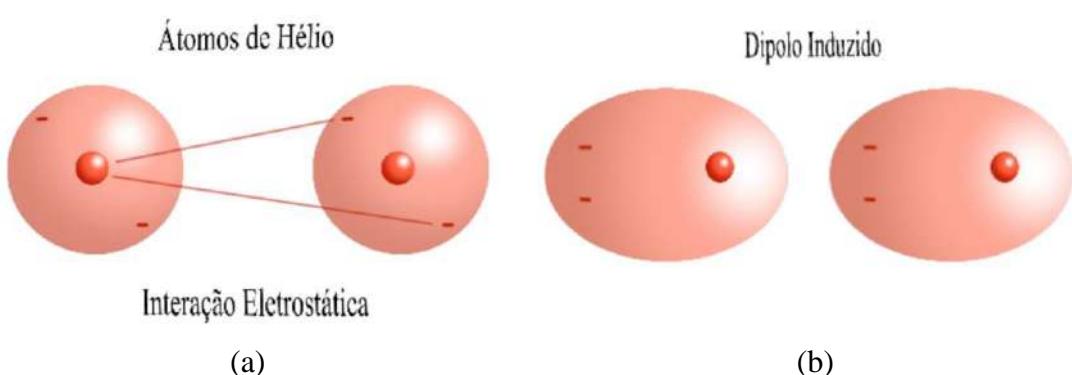


Figura 20. Interação de van der Waals: (a) núcleo de átomo de hélio interagindo com a nuvem eletrônica do átomo de hélio (b) mudança de configuração dos átomos devido a ação da força eletrostática sobre a nuvem eletrônica ([Fonte: autor](#)).

¹⁵ Compostos de coordenação são moléculas formadas por um ou vários ácidos de Lewis que fazem ligação com uma ou várias bases de Lewis. Esses compostos são muitas vezes também denominados de complexos ([ATKINS, P., & FRIEDMANN, 2005](#)).

No estado sólido, as espécies tendem a se alinhar de forma que haja um número máximo de interações entre cada molécula, o que minimiza a energia de rede da estrutura de estado sólido. À medida que as moléculas "crescem" em um cristal, elas se organizam de modo que todo o espaço vazio seja ocupado, para alcançar a interação máxima com seus vizinhos e, portanto, a mais estável energia de rede para o cristal. Este arranjo compactado é alcançado pela maioria das estruturas de estado sólido, mas existem alguns exemplos em que há um espaço vazio, onde a estrutura rígida é forte o suficiente para suportar forças externas ([STEED *et al.*, 2007](#)).

3. METODOLOGIA

3.1. Obtenção das amostras de chalcona.

Os arquivos de informação cristalográfica para as hidroxiclorochalconas foram obtidos no Cambridge Structural Data Center (CCDC) ([ALLEN, 2002](#)) sob os códigos 1303821 e 1303818 para CLC-O e CLC-P, respectivamente ([GOUD, 1995](#)). Onde o átomo de cloro está em CLC-O na posição *ortho* e em CLC-P na posição *para* do anel A.

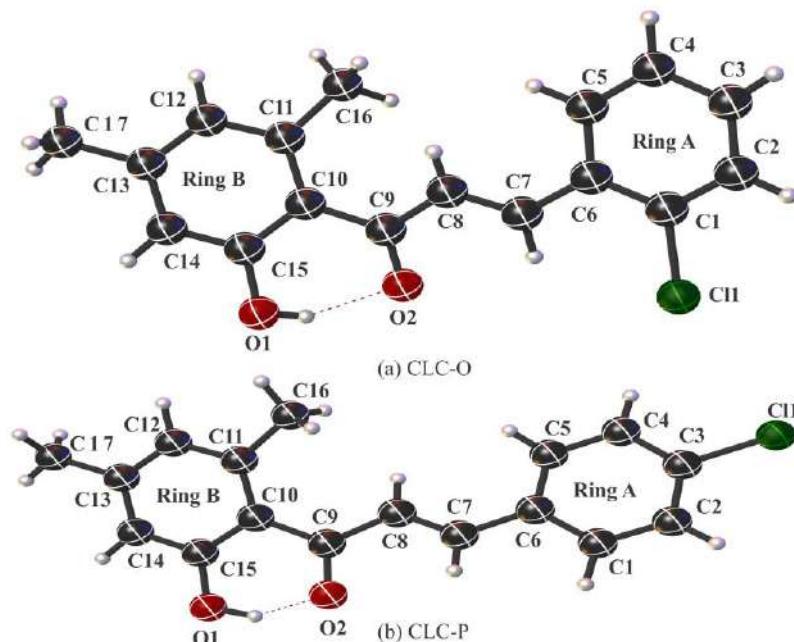


Figura 21. A estrutura molecular de (a) CLC-O e (b) CLC-P mostrando o esquema de marcação de átomos onde os elipsóides térmicos são desenhados no nível de probabilidade de 50%.

3.2. Obtenção das amostras de antraceno.

Os cristais de DADB e DEADP foram obtidos por evaporação lenta de uma solução de metanol quente à temperatura ambiente 295 (2) K. A coleta de dados foi realizada usando o difratômetro Kappa Apex II Duo (Bruker -AXS, Goiânia, GO, Brasil) operando com Cu-K α . Soluções estruturais foram obtidas usando métodos diretos implementados em SHELXS ([RIBEIRO, et al., 2016](#)) e o refinamento final foi realizado com mínimos quadrados de matriz completa em F2 usando SHELXL ([RIBEIRO, et al., 2016](#)). Os programas ORTEP-3 ([FENG et al., 2016](#)), SHELXS / SHELXL ([RIBEIRO, et al., 2016](#)) foram usados dentro do pacote de software WinGX

(FENG *et al.*, 2016). Todos os átomos de hidrogênio foram colocados em posições calculadas e refinados com parâmetros de deslocamento individuais fixos seguindo o modelo de ligação (comprimentos de ligação C – H de 0,97 e 0,96 Å para grupos aromáticos e metil, respectivamente). Arquivos de informações cristalográficas para DADB e DEADP foram depositados no Cambridge Structural Database (NAIR *et al.*, 2014) sob os códigos 2098280 e 2098281, respectivamente. Cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente em www.ccdc.cam.ac.uk (acesso em 3 de agosto de 2021).

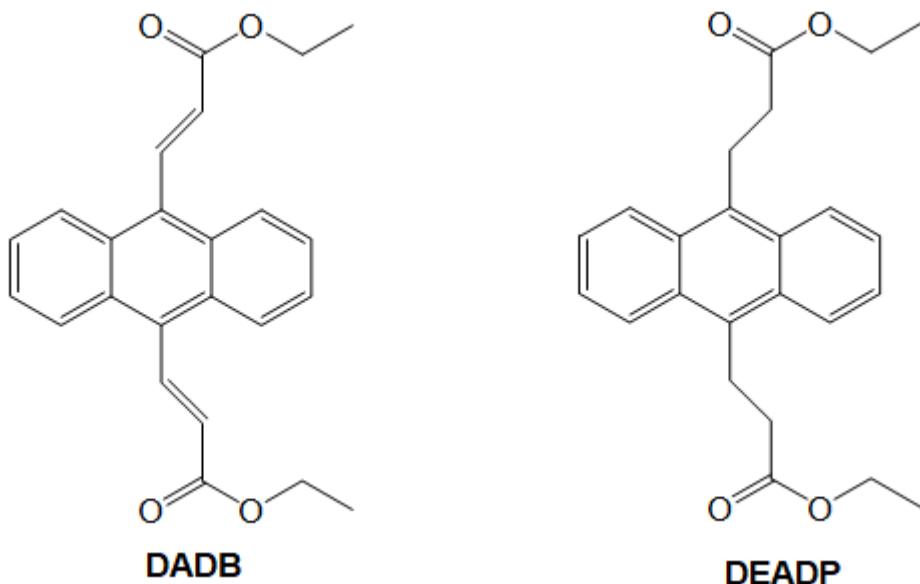


Figura 22. Estrutura química de derivados de antraceno ditil-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10- di(prop-2-enoato) (DADB) e dietil-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10-di(prop-2- enoate) (DEADP).

3.3. Análise experimental

As representações moleculares foram realizadas por Ortep (FARRUGIA, 2012) e Mercury (MACRAE, *et al.*, 2008). Além disso, as interações intermoleculares foram analisadas por HS e investigadas por fingerprints 2D, ambas calculadas usando o Crystalexplorer17.5 (TURNER *et al.*, 2017). O HS pode ser entendido como um mapa espacial, desenvolvido com o intuito de definir o espaço ocupado por uma molécula no cristal, de forma que avalie uma determinada molécula nas interações intermoleculares e informe sobre as regiões eletrodoadoras e eletroreceptoras, nesta visualização gráfica ferramenta torna possível descrever as interações intermoleculares e contatos através do mapeamento de cores que identifica regiões e descreve propriedades de superfície

específicas facilitando a análise visual dos padrões de interatividade molecular ([MCKINNON et al., 2004](#)).

A HS possui uma superfície denominada d_normal, que corresponde a uma distância de contato normalizada e é definida por uma escala de cores ([MCKINNON et al., 2004](#)). A cor azul indica uma região de interação fraca e a branca, regiões de contato moderada, enquanto a vermelha indica regiões de interações fortes. Para cada átomo, temos uma função de peso, conforme definido por F. L Hirshfeld ([MCKINNON et al., 2007](#)).

$$Wa(\vec{r}) = \frac{\rho_a^{at}(\vec{r})}{\sum_{i \in \text{moléculas}} \rho_i^{at}(\vec{r})}, \quad (3.1)$$

onde $\rho_i^{at}(\vec{r})$ é a função da densidade eletrônica para cada átomo e a densidade do elétron atômico pode ser definida como na Equação (63):

$$\rho_a(\vec{r}) = Wa(r)\rho^{mol}(\vec{r}), \quad (3.2)$$

em que $\rho^{mol}(\vec{r})$ é a densidade molecular de elétrons ([MCKINNON et al., 2007](#)).

As distâncias d_i e d_e são definidas por:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}, \quad (3.3)$$

onde d_{norm} é a distância de contato normalizada definida em termos d_i e d_e e de seus raios de van der Waals internos (r_i^{vdW}) e externo (r_e^{vdW}) ([MCKINNON et al., 2007](#)).

O Shape Index (S) é uma medida definida em termos da curvatura k_1 e k_2 , reconhecida como interações de vários tipos e parâmetros diferentes ([MCKINNON et al., 2007](#)).

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2} \right), \quad (3.4)$$

As fingerprints apresentaram um mapeamento 2D derivado de HS capaz de traçar graficamente pontos na superfície com uma função de d_i versus d_e , fornecendo um resumo informativo e quantitativo de cada tipo de contato intermolecular no cristal, através da área relativa da superfície correspondente a cada tipo de interação presente na molécula, sendo gerada a partir da visualização padrão de 0,6 a 2,4 Å (MCKINNON *et al.*, 2004; SPACKMAN & MCKINNON 2002).

3.4. Análise teórica

Todos os resultados teóricos foram obtidos com auxílio do DFT, implementado no pacote de programas Gaussian09 (FRISCH *et al.*, 2009), através do funcional M06-2X e o conjunto de base de Pople 6-311 ++ G (2d, 2p) e o conjunto de base de Pople 6-311 ++ G (d, p) para as chalconas e os derivados de antraceno, respectivamente. Os parâmetros geométricos obtidos teoricamente foram comparados com os dados cristalográficos nas moléculas, onde foram verificados os efeitos causados pelas suas modificações. Os orbitais moleculares de fronteira, Orbital Molecular Mais Alto Ocupado (HOMO) e Orbital Molecular Mais Baixo (LUMO), foram obtidos a fim de caracterizar possíveis interações entre elétrons doadores e aceitadores, e as diferenças entre as energias destes orbitais foram obtidas para verificar a estabilidade molecular (ZHANG, 2007).

Os mapas de Potenciais Eletrostáticos Moleculares (MEP) foram determinados para cada uma das moléculas através da Equação (3.5) para observar suas superfícies de isodensidade de elétrons e obter informações sobre o comportamento ácido-base de Lewis:

$$V(\vec{r}) = \sum_i^N \frac{Z_i}{|\vec{r}_i - \vec{r}|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \quad (3.5)$$

Na Equação (3.5), a variável Z_i é a carga dos núcleos i no ponto \vec{r}_i e $\rho(\vec{r}')$ é a densidade de carga no ponto \vec{r}' (NÁRAY-SZABÓ & FERENCZY, 1995). O primeiro termo representa o potencial eletrostático criado pelo núcleo e o segundo termo é criado pelos elétrons em função da densidade eletrônica (GRANT & RICHARDS, 1996). As superfícies de isodensidade eletrônica são aplicadas em diversas áreas da química teórica, desempenhando um papel importante na compreensão das interações

intermoleculares de compostos, propriedades moleculares, reatividade, empacotamento cristalino, solvatação, ação de drogas e seus análogos químicos.

Os NBOs ([WEINHOLD & LANDIS 2001](#)) foram determinados a fim de se obter mais informações sobre as estruturas moleculares dos pares de moléculas. Uma descrição mecânico-quântica das interações intermoleculares presentes nas estruturas cristalinas, foi realizada com o auxílio da QTAIM (M062-X / 6-311G ++ (d, p)), em que a densidade eletrônica, $\rho(r)$ e a densidade eletrônica Laplaciana, $\nabla^2\rho(r)$, parâmetros topológicos foram estudados nos BCPs ([BADER, 1980](#)). As entradas foram geradas por meio de dados cristalográficos e os cálculos realizados, para que as posições atômicas fossem fixadas no espaço.

4. RESULTADOS

Os resultados obtidos nesta tese de doutorado estão apresentados em dois artigos publicados no ano de 2021. O primeiro deles, intitulado *Effect of ortho-and-para-chlorine substitution on hydroxychlorochalcone* publicado no *Journal Molecular Modeling* e o segundo *Synthesis and Structural Studies of Two New Anthracene Derivatives* publicado no *Crystals*.

A principal contribuição no primeiro artigo foi descrever a partir da análise teórica as estruturas moleculares de duas hidroxiclorocalconas, fazer sua sobreposição a fim de detectar a mudança na planaridade e através da superfície de Hirshfeld investigar se a posição do átomo do cloro no anel aromático influencia nas propriedades do composto orgânico. Além disso, as propriedades geométricas das chalconas 2'-Hidroxi-4', 6'-dimetil-2-clorocalcona e 2'-Hidroxi-4', 6'-dimetil-4-clorocalcona também foram obtidas para as moléculas em fases gasosas através do funcional M06-2X e o conjunto de base de Pople 6-311 ++ G (2d, 2p), implementado no pacote de programa gaussian09 ([FRISCH *et al.*, 2009](#)). O Orbital Molecular de Fronteira (HOMO-LUMO), NBO e mapa MEP foram determinados com o mesmo nível de teoria, a fim de observar as informações relacionadas à transferência de carga na molécula. As interações entre as moléculas nos respectivos cristais foram verificadas com o auxílio do QTAIM, através do funcional M06-2X e o conjunto de base 6-311 ++ G (d, p).

No segundo trabalho foram realizadas caracterizações estruturais e cristalinas de dois derivados do antraceno para obter informações sobre suas propriedades físicoquímicas. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, análises termogravimétricas e microscopia eletrônica de varredura. A principal contribuição desta tese para o segundo artigo foi a realização de uma análise por superfície de Hirshfeld para investigar se a mudança da ligação entre C8 e C9 influenciava nas propriedades do composto orgânico e através do DFT, com funcional M06-2X e conjunto de base 6-311 ++ G (d, p) da teoria na fase gasosa estudamos as estruturas moleculares dos compostos. Com os resultados obtidos para os orbitais moleculares de fronteira, HOMO e LUMO, e do mapa MEP, foi possível predizer as suas propriedades químicas. Os arranjos supramoleculares também foram estudados e através da análise dos NBOs e com o auxílio do QTAIM (M06-2X / 6-311G ++ (d, p)) verificou-se o tipo de interação entre suas moléculas, bem como a forma como ocorrem. As autorizações para o uso dos dois artigos neste trabalho estão disponíveis no Anexo 1 e Anexo 2.

4.1. Artigo 1 - Effect of ortho-and-para- chlorine substitution on hydroxychlorochalcone

Journal of Molecular Modeling (2021) 27: 65
https://doi.org/10.1007/s00894-021-04670-y

ORIGINAL PAPER



Effect of *ortho*- and *para*-chlorine substitution on hydroxychlorochalcone

Rogério F. Costa¹ · Antônio S. N. Aguiar² · Igor D. Borges³ · Ricardo Ternavisk² · Clodoaldo Valverde² · Ademir J. Camargo² · Delson Braz¹ · Hamilton B. Napolitano^{2,3} · Solemar S. Oliveira²

Received: 21 October 2020 / Accepted: 12 January 2021 / Published online: 2 February 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

Abstract

This work describes a comparative molecular structure of two hydroxychlorochalcones with an emphasis on their planarity. Hirshfeld surface analysis investigates the effect of *ortho*- and *para*-chlorine substitution on supramolecular arrangement and physical chemical properties. The molecular conformation of 2'-hydroxy-4',6'-dimethyl-2-chlorochalcone and 2'-hydroxy-4',6'-dimethyl-4-chlorochalcone chalcones was obtained through DFT with the exchange-correlation functional M06-2X and the 6-311++G(2d,2p) basis set, and the results were compared with the experimental X-ray data in order to get insights on the effect of *ortho*- and *para*-chlorine substitution. The charge transfer into entire main carbon chain was also investigated using frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO), NBO, and MEP map in order to describe the comparative conformational stability due to the resonance effect produced by π electron displacements. Finally, the intermolecular observed interactions were analyzed by QTAIM, with the M06-2X/6-311G+(d,p) theory level.

Keywords Hydroxychlorochalcone · Hirshfeld surface · DFT

Introduction

Chalcones and their derivatives are studied due to their simple structural form, structural versatility, and wide range of biological properties, which are attributed to the substitutions in the aromatic rings [1–3]. Chalcones are secondary metabolites and precursors of the biosynthesis of flavonoids, with potential applications in the clinical area, such as metochalcone [4], which has been marketed as a choleric drug, besides having several biological actions that are presented in the literature as anti-inflammatory, antibacterial, antimalarial, antioxidant, and others [1–7]. In addition, several chalcones are reported to

demonstrate nonlinear optical properties (NLO), and thus molecules with these properties encourage research and generate interest in the field of materials science, due to their various applications. These include optical communication through optical fibers and electronic devices, and controlled devices per nonlinear optical have demonstrated exceptional performance in the literature [8–18].

Chalcones can be obtained by extraction of natural sources or by chemical synthesis through Claisen-Schmidt condensation or by the addition of Michael that symbolizes a relevant form of carbon-carbon bond, qualified by the addition of nucleophiles of carbons to alkenes devoid of electrons [5, 19–21]. The structural basis of chalcones generally refers to two aromatic rings attached by an α , β -unsaturated carbonyl group, since the versatility of chalcones is related to this group, so the substitutions occurring in the aromatic rings generally cause changes in structure [5, 22–24]. The 2'-hydroxy-4',6'-dimethyl-2-chlorocalcone (CLC-O) and 2'-hydroxy-4',6'-dimethyl-4-chlorocalcone (CLC-P) chalcones were comparatively analyzed to understand the conformational effect of the *ortho*- and *para*-substitution of the chlorine atom in hydroxychlorochalcones.

We carried out a theoretical study to verify the observed conformational molecular change regarding chlorine

✉ Rogério F. Costa
rogerio.costa@coppe.ufrj.br
✉ Solemar S. Oliveira
solemar@ueg.br

¹ COPPE Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-596, Brazil

² Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO 75001-970, Brazil

³ Laboratório de Novos Materiais, Centro Universitário de Anápolis, Anápolis, GO 75083-515, Brazil

substitution. The boundary molecular orbitals and natural bond orbital (NBO) were analyzed to verify their conformational stability and molecular electrostatic potential (MEP) map. The supramolecular arrangements, characterized by the Hirshfeld surface and Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM), were studied to verify the nature of the interaction, as well as the driven force of the crystalline state [25].

Methods

Crystallographic analysis

The crystallographic information files were obtained in the Cambridge Structural Data Centre (CCDC) [26] under code 1303821 and 1303818 for CLC-O and CLC-P, respectively [25]. The molecular representations were performed by Ortep [27] and Mercury [28]. In addition, the intermolecular interactions in the structure were analyzed by HS and investigated by 2D fingerprints both calculated using the Crystalexplorer17.5 [29]. Based on the concept of electrostatic interactivity, HS is a powerful tool with respect to the proper characteristics of a molecule [30]. HS can be understood as a spatial map, developed with the intention of defining the space occupied by a molecule in the crystal, so that it evaluates a particular molecule in intermolecular interactions and provides information about electro-donor and electro-acceptor regions. This graphical visualization tool makes it possible to describe intermolecular interactions and contacts through color mapping that identifies regions and describes specific surface properties, facilitating visual analysis of molecular interactivity patterns [23, 31]. The objective of the tool is to divide the crystal into different regions in which this factor assists in the structural characterization [31–33].

The regions have their own characteristics, and some highlights are considered to facilitate the interpretation of the mapping. On the HS, there is a surface called d_{norm} , which corresponds to a normalized contact distance and is defined by a color scale [31]. The colors are white, blue, and red. White color indicates a region of moderate interaction and the blue one, weak regions of contact. Red staining indicates strong regions of interactions, donor, and recipient regions [33]:

$$Wa(r) = \frac{\rho_i^{av}(r)}{\sum_{i \text{ atoms}} \rho_i^{av}(r)}, \quad (1)$$

where $\rho_i^{av}(r)$ is the function of the electron density for each atom, and the atomic electron density can be defined:

$$\rho_a(r) = Wa(r)\rho^{mol}(r) \quad (2)$$

on what $\rho^{mol}(r)$ is the molecular electron density [33].

The distances d_i and d_e are defined by:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}, \quad (3)$$

where d_{norm} is the normalized contact distance defined in terms d_i and d_e van der Waals internal and external radii (r_i^{vdW} e r_e^{vdW}) [33]. The S shape index:

$$S = \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{k_1 + k_2}{k_1 - k_2} \right), \quad (4)$$

is a measure defined in terms of the curvature k_1 and k_2 , recognized as interactions of several different types and parameters [32, 33]. The fingerprints presented a 2D mapping derived from HS capable of graphically plotting points on the surface with a d_i versus d_e function, providing an informative and quantitative summary of each type of intermolecular contacts in the crystal, across the relative area of the surface corresponding to each type of interaction present in the molecule, being generated from the standard visualization of 0.6 to 2.4 Å² [31, 34].

Computational procedure

All theoretical results were obtained by density functional theory (DFT) through Gaussian09 [35], with the exchange-correlation functional M06-2X and the 6-311++G(2d,2p) basis set. The geometric parameters obtained theoretically were compared with experimental CLC-O and CLC-P values, where the effects caused by the different positions of the chlorine atom in ring A in their structures were verified. The frontier molecular orbitals, highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), were obtained in order to characterize possible interactions between donor and acceptor electrons, and the differences between the energies of these orbitals were obtained to verify molecular stability [36]. The molecular electrostatic potential (MEP) maps were determined for each of the chalcones molecules to observe their electron isodensity surfaces and obtain information about their Lewis acid-base behaviors. NBOs [37] were determined in order to obtain more information about molecular structures of chalcones. A refined mechanical-quantum description of the intermolecular interactions present in the crystalline structures of each of the chalcones was carried out with the aid of the QTAIM [38], at the theoretical level M06-2X/6-311G++(d, p), in which the electronic density, $\rho(r)$, and Laplacian electronic density, $\nabla^2\rho(r)$, topological parameters were studied at the bond critical point (BCP). The inputs were generated by means of

crystallographic data, and the calculations were performed, so that the atomic positions were fixed in space.

Results and discussion

Solid state analysis

Molecular structure of the chalcone and its modifications in the position of the C1 atom (Fig. 1) were reported by Satish Goud et al. [25], in which the change in position of the chlorine atom showed a significant influence on the structure and packaging of CLC-O and CLC-P compounds, where CLC-O is a compound with Cl atom in *ortho* position of ring A, whereas CLC-P has a structure with Cl atom in *para* position of ring A, forming a dimer. Both chalcones have their representation iso in Fig. 2, showing the different packaging characteristics. The comparison RMSD with a value of 0.231 was subjected to the overlay of chalcones showing the structural differences between the two chalcones due to the influence of the substitution of the chlorine atom on the aromatic ring A, changing the planarity of the structures. It becomes evident in

Fig. 3 that the structures largely overlap, except in the region of the aromatic ring B. We have an angle of 26.87° for CLC-O and 22.10° for CLC-P, both formed between the aromatic rings of the two molecules, with a difference of 4.47° between the two regions, which is caused by this substitution. In addition, intermolecular interactions of CLC-O and CLC-P, and their quantitative contributions to stability of packaging are visualized from HS and the two-dimensional graphs that are derived from HS, which provide all interactions in a two-dimensional plot. These represent the percentage contribution of each type of interaction present in molecule.

The intermolecular interactions into crystal structures are listed in Table 1. The HS indicates regions with more intense colors associated with intermolecular interactions (Fig. 4). CLC-O interactions are found at the red spots displayed in d_{normal} (ranging from -0.0892 to 13,630) with interactions $C_7H_5 \cdots C_{14}$ (Fig. 4a), $C_{14} \cdots H_5C_7$ (Fig. 4b), and $C_2H_1 \cdots C_{17}$ (Fig. 4c). In CLC-P, the d_{normal} (ranging from -0.1402 to 15,746) shows the interactions $C_4H_4 \cdots O_2$ (Fig. 4d) and $C_1H_2 \cdots O_2 / O_2 \cdots H_2C_1$ (Fig. 4e).

The shape index is shown in Fig. 5a of the CLC-O, with a bond of type C-H \cdots π , where there is a hydrogen atom

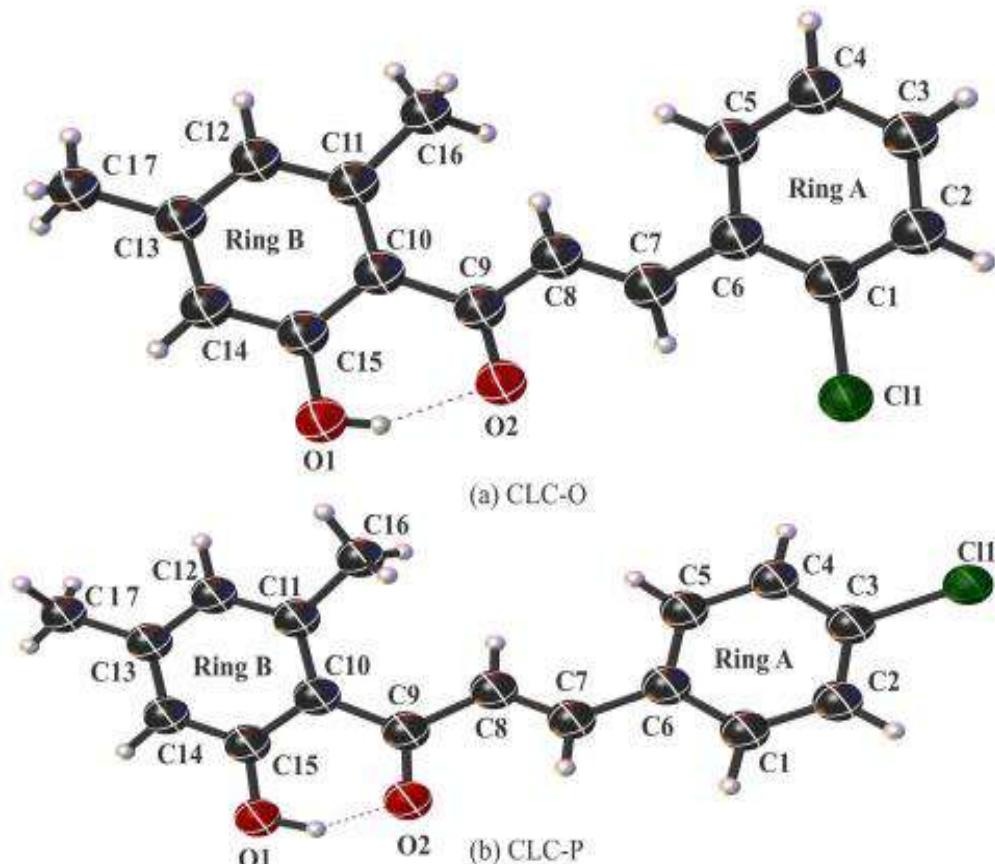
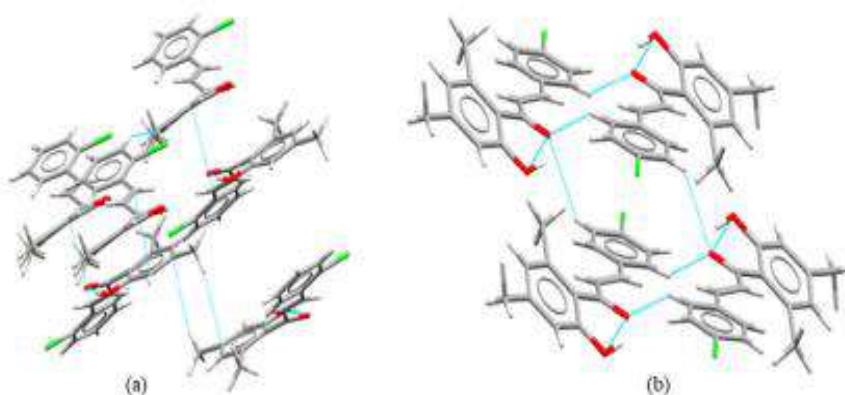


Fig. 1 The molecular structure of the (a) CLC-O and (b) CLC-P showing the atom-labeling scheme. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level

Fig. 2 (a) Crystalline packing of CLC-O and (b) crystalline packing of CLC-P



interacting with the center of an aromatic ring. In the literature, this feature is observed through a concave surface in the center of the ring, visualized on HS. To show this interaction, a centroid made between the atom and the aromatic ring was used, as seen in Fig. 6a and c. In Fig. 5b, the shape index of CLC-P shows a $\pi \cdots \pi$ type bond in which two mirrored triangles are observed, one in blue and one in red. Such a feature is known in the literature as a “bow tie” and configures the overlapping of two aromatic rings. This overlap can be checked in the centroid calculated as Mercury and shown in Fig. 6b and d, with the distance between two rings of 3.879 Å. The interactions and HS were plotted with the aid of CrystalExplorer 17.5 software and centroids with Mercury software [28, 29].

Figure 7 shows chalcone fingerprints in which two-dimensional diagrams report the quantitative information of each type of intermolecular interaction on HS for both chalcones, in which the contacts to be investigated from these structures are the C···C, C···H, C···Cl, Cl···H, H···H, and O···H. Contacts, Cl···Cl, Cl···O, C···O, and O···O, would not present significant values to be discussed. This analysis

showed that the major contributions are of contacts of type H···H, presenting 43.2% for CLC-O, whereas for CLC-P, it is 43.1%, because the compounds are organic and thus tend to have a high index of interactions of the type H···H, as indicated in Fig. 7(1b) and (2b). The C···H interactions play an important role in crystal packaging, presenting 15.7% for CLC-O and 17.5% for CLC-P; the “wings” in the top left and bottom right of each plot in Fig. 7(1c) and (2c) refer to these contacts.

The Cl···H contacts, in Fig. 7(1d) and (2d), can be observed at the lower limits of de versus di with quantitative information of 15.2% for CLC-O and 13.8% for CLC-P. In type C···C in Fig. 7(1e) and (2e), it is equivalent to 9.5% in CLC-O and 8.1% in CLC-P, presenting a single contact typical of $\pi \cdots \pi$ interactions. Moreover, Fig. 7(1f) and (2f) show the O···H with 14.5% contacts in CLC-O and 14.6% in CLC-P, forming a pair of sharp tips with a small extension of sharp tips indicating the absence of strong interactions. Compounds that exhibit this elongated trace generally show a classic intermolecular hydrogen bonding pattern.

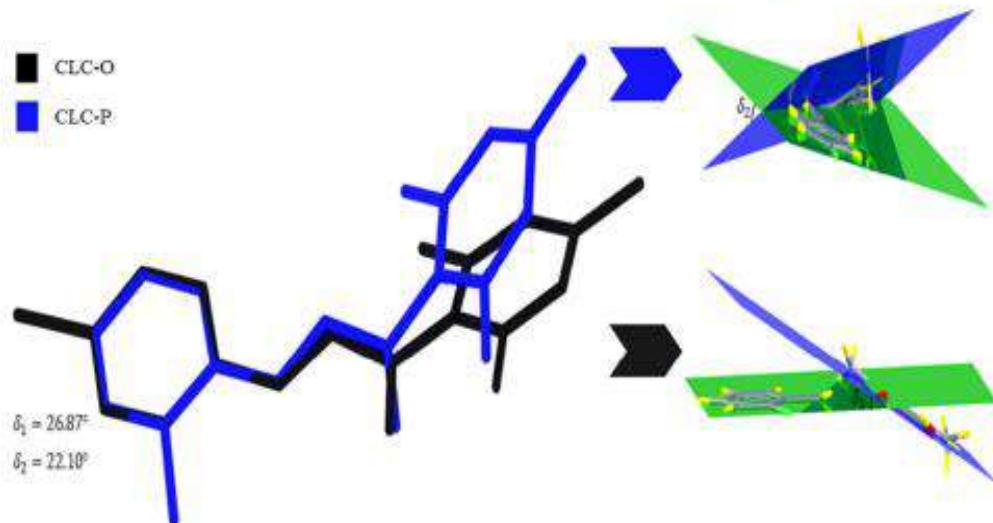


Fig. 3 Overlapping of CLC-O and CLC-P, showing the angles formed by aromatic (green) and (blue) rings

Table 1 Hydrogen bond geometry (\AA , $^\circ$) obtained from structural analysis for CLC-O and CLC-P

Chalcone	D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A	Symmetry code
CLC-O	$\text{C}_2\text{H}_1\cdots\text{C}_{17}$	0.91	2.85	3.676	152.1(2)	$-1+x, 1+y, z$
	$\text{C}_{14}\cdots\text{C}_7\text{H}_5$	0.95	3.21	3.247	83.9(2)	$1.5-x, -1/2+y, 1/2-z$
CLC-P	$\text{C}_1\text{H}_2\cdots\text{O}_2$	1.02	2.47	3.386	149(4)	$1-x, 1-y, 2-z$
	$\text{C}_4\text{H}_4\cdots\text{O}_2$	0.89	2.68	3.242	121.3(4)	$x, y, -1+z$

Molecular modeling

The comparison between the bond lengths obtained experimentally and theoretically showed that the greatest variation found was 3.7% in the CLC-O molecule in which the greatest changes occurred in the C_1-C_2 , C_2-C_3 , C_4-C_5 , C_6-C_7 , C_7-C_8 , C_8-C_9 , $\text{C}_{11}-\text{C}_{16}$, $\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$, $\text{C}_{14}-\text{C}_{15}$, and $\text{C}_{15}-\text{C}_{10}$ bonds. For the CLC-P molecule, the largest relative difference occurred in the C_8-C_9 bond, whose bond length increased by 1.9%. These small changes in the bond lengths occur because the chalcones were studied in two different environments. On the one hand, the experimental data were obtained in a medium in which the respective molecules are subject to interactions with other neighboring molecules in the crystalline network. On the other hand, theoretical data were obtained with the molecules in gas phase. Therefore, the evaluation of results showed that these dispersions are not significant. The relative differences for the bond lengths of the chalcone molecules were obtained through the expression:

$$\Delta B = \frac{|B_{XRD} - B_{DFT}|}{B_{XRD}} 100, \quad (5)$$

where B_{XRD} is the experimental bond length and B_{DFT} is the theoretical one. Figure 8 shows the graph of the relative difference, obtained by Eq. (7) for bond lengths of CLC-O (Fig. 8a) and CLC-P (Fig. 8b), whose values are described in the vicinity of line $f(x)=x$. Table 2 shows experimental and theoretical bond lengths of CLC-O and CLC-P molecules and the relative difference.

The position of the Cl atom in ring A of the chalcone molecules does not significantly change the bond lengths in these structures, where the greatest relative differences were observed in the experimental results for the $\text{C}_{11}-\text{C}_{16}$, $\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$, and $\text{C}_{15}-\text{C}_{10}$ bonds, whose values were 2.77%, 2.74%, and 2.69%, respectively. Figure 9 shows the graphs of the relative differences obtained for the experimental and theoretical data for CLC-O versus

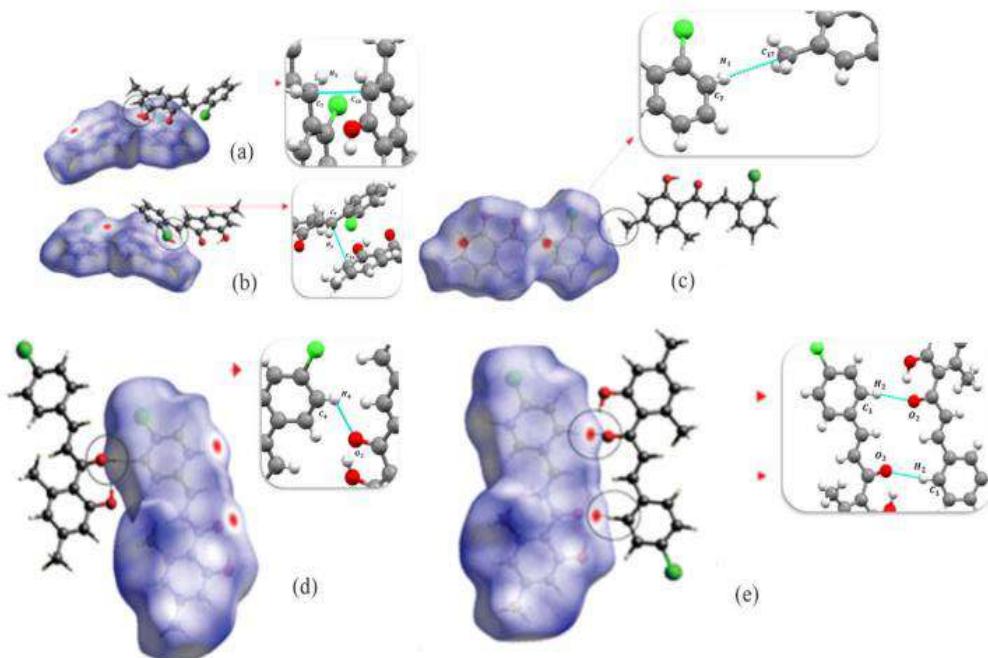
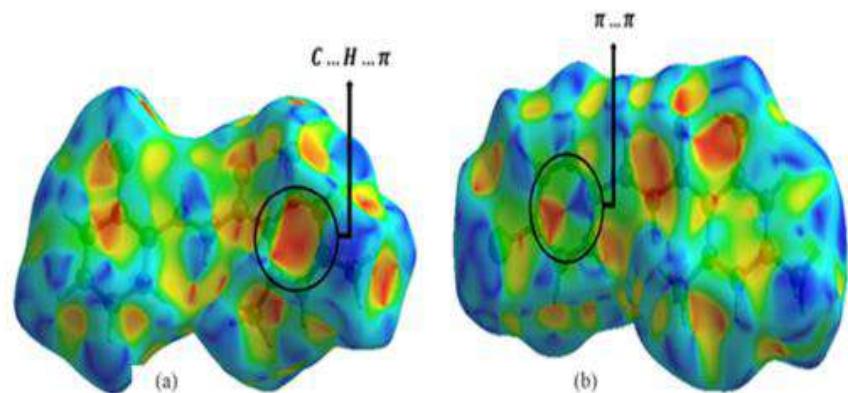


Fig. 4 HS indicating intermolecular interactions of CLC-O [(a) $\text{C}_7\text{H}_5\cdots\text{C}_{14}$, (b) $\text{C}_{14}\cdots\text{H}_5\text{C}_7$, and (c) $\text{C}_2\text{H}_1\cdots\text{C}_{17}$] and CLC-P [(d) $\text{C}_4\text{H}_4\cdots\text{O}_2$ and (e) $\text{C}_1\text{H}_2\cdots\text{O}_2/\text{O}_2\cdots\text{H}_2\text{C}_1$]

Fig. 5 Molecule shape index of (a) CLC-O and (b) CLC-P



CLC-P. Tables 3 and 4 show experimental and theoretical bond lengths, respectively, and the relative difference between CLC-O and CLC-P molecules.

For the angles, the comparison between the experimental and theoretical results showed that, for the CLC-O molecule, the largest relative difference was observed for the C₇–C₈–C₉ angle, whose value was 2.77%, while for the CLC-P molecule, the angles C₅–C₆–C₇, C₇–C₆–C₁, and C₈–C₉–C₁₀ showed relative differences, respectively, equal to 3.18, 3.55, and 2.90%. The relative differences for the angles were obtained through the expression:

$$\Delta A = \frac{|A_{XRD} - A_{DFT}|}{A_{XRD}} 100, \quad (6)$$

where A_{XRD} corresponds to experimental angle and A_{DFT} to the theoretical angle. Figure 10 shows the dispersions occurred in the angles for the chalcone molecules. Table 5 shows experimental and theoretical angles of CLC-O and CLC-P molecules and the relative difference.

Bond angles proved to be more sensitive to the changes in the position of Cl atom in ring A. For the structure of two

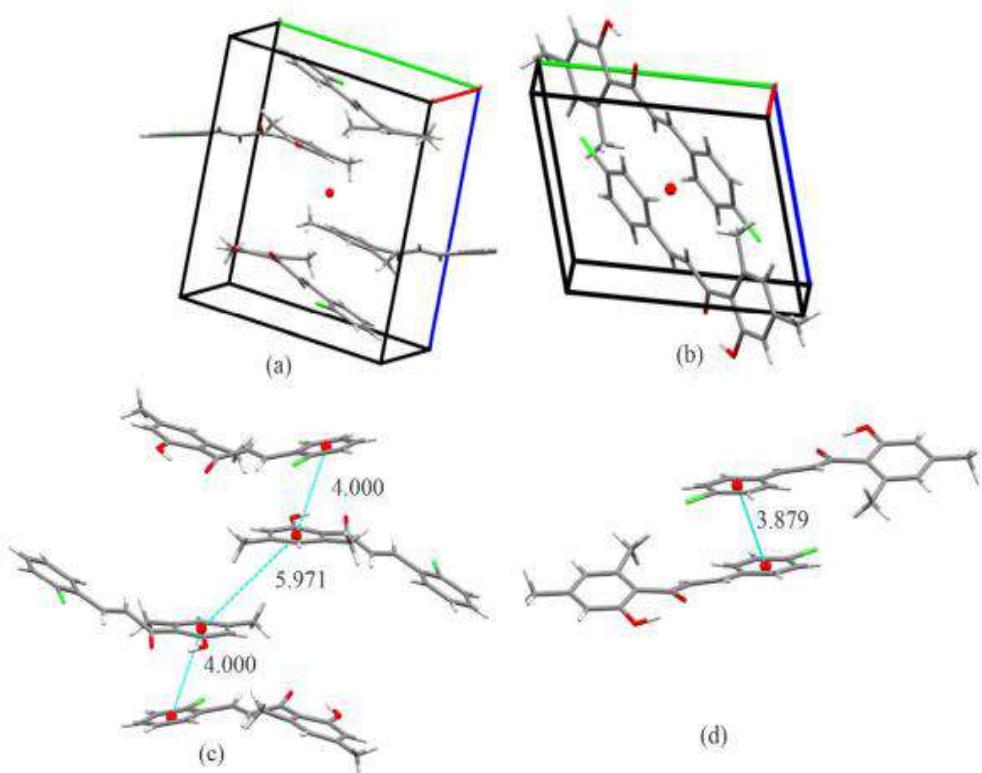


Fig. 6 Molecule centroid of (a and b) CLC-O and (c and d) CLC-P

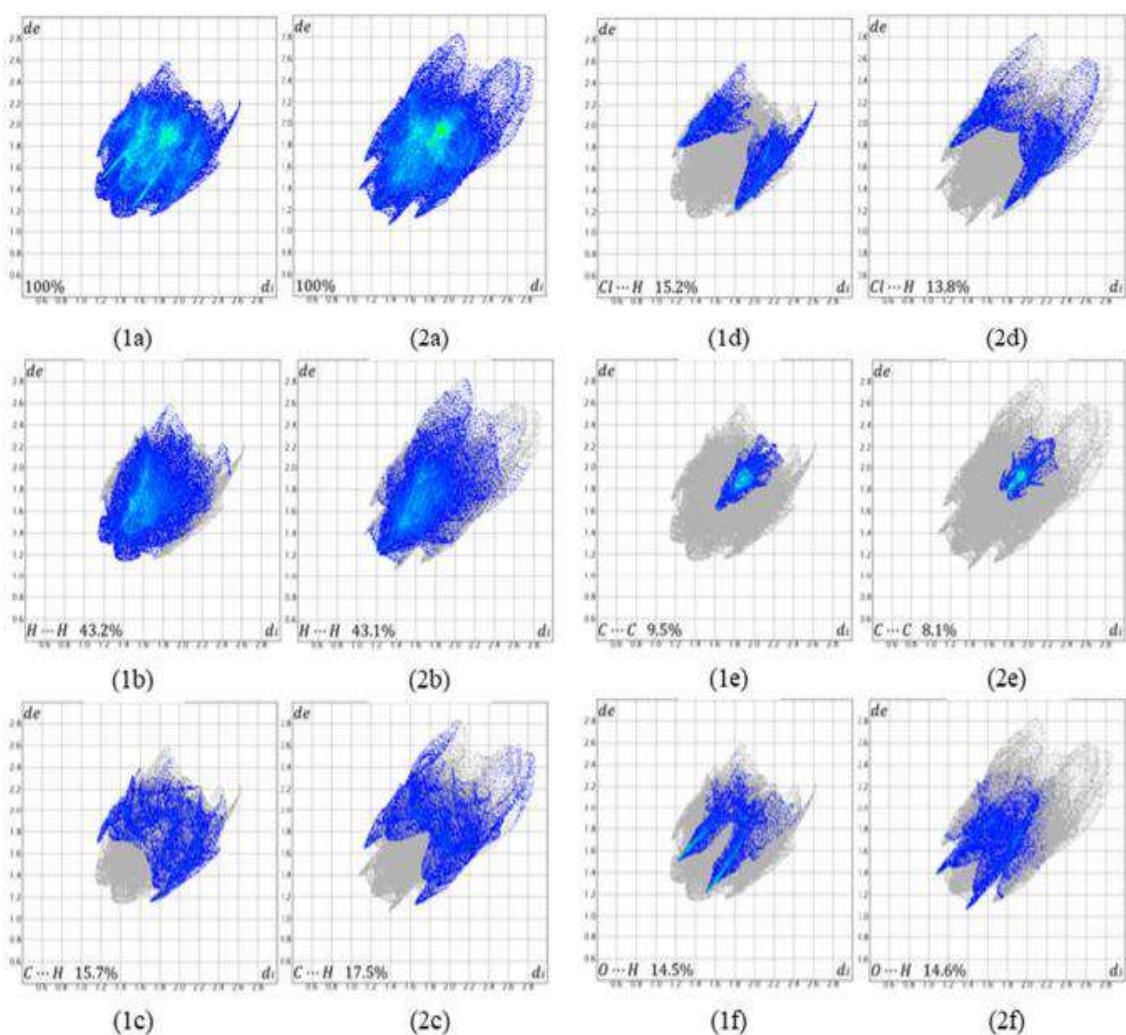


Fig. 7 Quantification of different types of contacts and the fingerprints established for (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, and 1f) CLC-O and (2a, 2b, 2c, 2d, 2e, and 2f) CLC-P

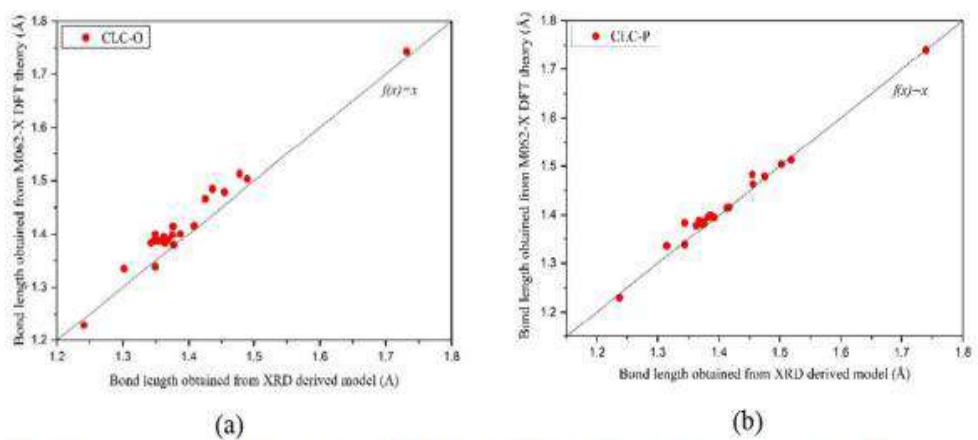


Fig. 8 Comparison between the bond lengths obtained using DFT method and experimental result for CLC-O and CLC-P molecules

Table 2 Bond lengths of CLC-O and CLC-P molecules

Bonds CLC-O	XRD (Å)	M06-2X (Å)	ΔB (%)	Bonds CLC-P	XRD (Å)	M06-2X (Å)	ΔB (%)
Cl-C ₁	1.73200	1.74314	0.643	Cl-C ₃	1.74000	1.73981	0.011
C ₁ -C ₂	1.34800	1.38622	2.835	C ₁ -C ₂	1.37100	1.38600	1.094
C ₂ -C ₃	1.35500	1.38548	2.249	C ₂ -C ₃	1.36800	1.38421	1.185
C ₃ -C ₄	1.36900	1.38982	1.521	C ₃ -C ₄	1.37300	1.38876	1.148
C ₄ -C ₅	1.34300	1.38283	2.966	C ₄ -C ₅	1.37500	1.38226	0.528
C ₅ -C ₆	1.38700	1.39989	0.929	C ₅ -C ₆	1.38300	1.39878	1.141
C ₆ -C ₇	1.42500	1.46601	2.878	C ₆ -C ₇	1.45600	1.46321	0.495
C ₆ -C ₁	1.37500	1.39780	1.658	C ₆ -C ₁	1.38400	1.39604	0.870
C ₇ -C ₈	1.30200	1.33390	2.450	C ₇ -C ₈	1.31500	1.33543	1.554
C ₈ -C ₉	1.43600	1.48473	3.393	C ₈ -C ₉	1.45500	1.48296	1.922
C ₉ -O ₂	1.24100	1.22844	1.012	C ₉ -O ₂	1.23800	1.22969	0.671
C ₉ -C ₁₀	1.45400	1.47891	1.713	C ₉ -C ₁₀	1.47600	1.47919	0.216
C ₁₀ -C ₁₁	1.40800	1.41593	0.563	C ₁₀ -C ₁₁	1.41600	1.41596	0.003
C ₁₁ -C ₁₆	1.47800	1.51276	2.352	C ₁₁ -C ₁₆	1.51900	1.51232	0.440
C ₁₁ -C ₁₂	1.36400	1.38218	1.333	C ₁₁ -C ₁₂	1.37500	1.38214	0.519
C ₁₂ -C ₁₃	1.34900	1.39913	3.716	C ₁₂ -C ₁₃	1.38600	1.39943	0.969
C ₁₃ -C ₁₇	1.49000	1.50332	0.894	C ₁₃ -C ₁₇	1.50300	1.50328	0.019
C ₁₃ -C ₁₄	1.37700	1.37863	0.118	C ₁₃ -C ₁₄	1.36300	1.37841	1.131
C ₁₄ -C ₁₅	1.36200	1.39534	2.448	C ₁₄ -C ₁₅	1.39200	1.39519	0.229
C ₁₅ -O ₁	1.34900	1.33769	0.838	C ₁₅ -O ₁	1.34400	1.33810	0.439
C ₁₅ -C ₁₀	1.37600	1.41441	2.791	C ₁₅ -C ₁₀	1.41300	1.41442	0.100

quinolinones synthesized with Br and nitrobenzyl, similar results were observed for the bond lengths and angles in molecules produced [39]. In addition, it has been described that angular variations are ten times more sensitive than variations in the bond length, for the same energy variation, which helps to explain the greater dispersion of these results [40].

It is possible to observe that the position of the Cl atom in ring A significantly changes the C₉-C₁₀-C₁₅ and C₁₆-C₁₁-C₁₂ angles, whose relative differences are 6.9%

and 7.5%, respectively, for the experimental results. For the theoretical data, the largest dispersions occurred in the angles C₅-C₆-C₁ and C₉-C₁₀-C₁₅, where the values obtained are 5.0% and 5.4%, respectively. Figure 11 shows the graphs for the angles of the CLC-O versus CLC-P molecules, obtained experimentally and theoretically. Tables 6 and 7 show experimental and theoretical angles, respectively, and the relative difference between CLC-O and CLC-P molecules.

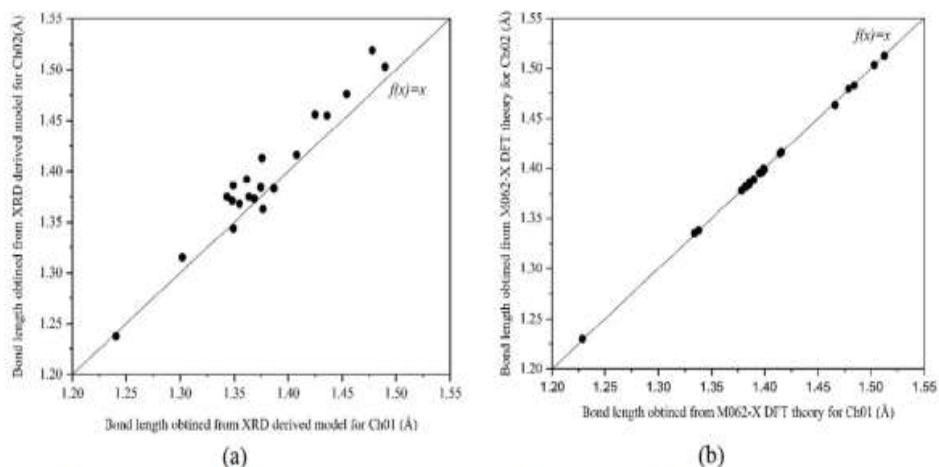


Fig. 9 Dispersion of (a) experimental and (b) theoretical bond length between CLC-O and CLC-P molecules

Table 3 Relative difference for bond lengths between CLC-O and CLC-P molecules obtained experimentally

Bonds CLC-O	XRD (Å)	Bonds CLC-P	XRD (Å)	ΔB (%)
C ₁ –C ₂	1.34800	C ₁ –C ₂	1.37100	1.71
C ₂ –C ₃	1.35500	C ₂ –C ₃	1.36800	0.96
C ₃ –C ₄	1.36900	C ₃ –C ₄	1.37300	0.29
C ₄ –C ₅	1.34300	C ₄ –C ₅	1.37500	2.38
C ₅ –C ₆	1.38700	C ₅ –C ₆	1.38300	0.29
C ₆ –C ₇	1.42500	C ₆ –C ₇	1.45600	2.18
C ₆ –C ₁	1.37500	C ₆ –C ₁	1.38400	0.65
C ₇ –C ₈	1.30200	C ₇ –C ₈	1.31500	1.00
C ₈ –C ₉	1.43600	C ₈ –C ₉	1.45500	1.32
C ₉ –O ₂	1.24100	C ₉ –O ₂	1.23800	0.24
C ₉ –C ₁₀	1.45400	C ₉ –C ₁₀	1.47600	1.51
C ₁₀ –C ₁₁	1.40800	C ₁₀ –C ₁₁	1.41600	0.57
C ₁₁ –C ₁₆	1.47800	C ₁₁ –C ₁₆	1.51900	2.77
C ₁₁ –C ₁₂	1.36400	C ₁₁ –C ₁₂	1.37500	0.81
C ₁₂ –C ₁₃	1.34900	C ₁₂ –C ₁₃	1.38600	2.74
C ₁₃ –C ₁₇	1.49000	C ₁₃ –C ₁₇	1.50300	0.87
C ₁₃ –C ₁₄	1.37700	C ₁₃ –C ₁₄	1.36300	1.02
C ₁₄ –C ₁₅	1.36200	C ₁₄ –C ₁₅	1.39200	2.20
C ₁₅ –O ₁	1.34900	C ₁₅ –O ₁	1.34400	0.37
C ₁₅ –C ₁₀	1.37600	C ₁₅ –C ₁₀	1.41300	2.69

Table 4 Relative difference for bond lengths between the CLC-O and CLC-P molecules obtained theoretically

Bonds CLC-O	M06-2X (Å)	Bonds CLC-P	M06-2X (Å)	ΔB (%)
C ₁ –C ₂	1.38622	C ₁ –C ₂	1.38600	0.02
C ₂ –C ₃	1.38548	C ₂ –C ₃	1.38421	0.09
C ₃ –C ₄	1.38982	C ₃ –C ₄	1.38876	0.08
C ₄ –C ₅	1.38283	C ₄ –C ₅	1.38226	0.04
C ₅ –C ₆	1.39989	C ₅ –C ₆	1.39878	0.08
C ₆ –C ₇	1.46601	C ₆ –C ₇	1.46321	0.19
C ₆ –C ₁	1.39780	C ₆ –C ₁	1.39604	0.13
C ₇ –C ₈	1.33390	C ₇ –C ₈	1.33543	0.11
C ₈ –C ₉	1.48473	C ₈ –C ₉	1.48296	0.12
C ₉ –O ₂	1.22844	C ₉ –O ₂	1.22969	0.10
C ₉ –C ₁₀	1.47891	C ₉ –C ₁₀	1.47919	0.02
C ₁₀ –C ₁₁	1.41593	C ₁₀ –C ₁₁	1.41596	0.00
C ₁₁ –C ₁₆	1.51276	C ₁₁ –C ₁₆	1.51232	0.03
C ₁₁ –C ₁₂	1.38218	C ₁₁ –C ₁₂	1.38214	0.00
C ₁₂ –C ₁₃	1.39913	C ₁₂ –C ₁₃	1.39943	0.02
C ₁₃ –C ₁₇	1.50332	C ₁₃ –C ₁₇	1.50328	0.00
C ₁₃ –C ₁₄	1.37863	C ₁₃ –C ₁₄	1.37841	0.02
C ₁₄ –C ₁₅	1.39534	C ₁₄ –C ₁₅	1.39519	0.01
C ₁₅ –O ₁	1.33769	C ₁₅ –O ₁	1.33810	0.03
C ₁₅ –C ₁₀	1.41441	C ₁₅ –C ₁₀	1.41442	0.00

The results obtained theoretically for the dihedral angles of the chalcone molecules are presented in Table 8. The difference between the respective dihedral angles were obtained through the expression:

$$\Delta D = |D_{CLC-O} - D_{CLC-P}|, \quad (7)$$

where D_{CLC-O} and D_{CLC-P} are the dihedral angles values for the CLC-O and CLC-P molecules, respectively, and the greatest distortion of the dihedral angles occurs through a comparison between the C₅–C₆–C₇–C₈ bonds of the CLC-O and CLC-P, equivalents observed in Fig. 3.

The presence of resonant π delocalized electrons is observed due to the presence of π ligand orbitals, located over the extension of the aliphatic chain, the B ring, and the oxygen atoms of the hydroxyl and carbonyl groups, indicating that these are nucleophilic regions of the molecules. On the other hand, ring A and the chlorine atom have π^* antiligand orbitals. Figures 12 and 13 show the frontier molecular orbitals for the CLC-O and CLC-P molecules, respectively. For CLC-O, the results showed that the energy obtained for HOMO is equal to $-175.16 \text{ kcal mol}^{-1}$ and for LUMO, $-38.88 \text{ kcal mol}^{-1}$, so that the energy gap is equal to $136.31 \text{ kcal mol}^{-1}$. For CLC-P, the energy of HOMO is equal to $-175.05 \text{ kcal mol}^{-1}$, and the energy of LUMO is equal to $-$

$40.86 \text{ kcal mol}^{-1}$, whose energy gap is equal to $134.19 \text{ kcal mol}^{-1}$. The energies for HOMO and LUMO of the chalcone molecules present very close values, and the difference between their gaps corresponds to $2.12 \text{ kcal mol}^{-1}$, indicating that their frontier molecular orbitals are similar; therefore, chalcones are chemically similar.

The hyperconjugative interactions for the donor and acceptor NBOs in the CLC-O and CLC-P molecules were obtained (Tables 9 and 10), in which the hyperconjugation energies are estimated using the second-order disturbance formula:

$$E_{i-j}^2 = -n_\sigma \frac{\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle^2}{\varepsilon_j^* - \varepsilon_i} = -n_\sigma \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_j^* - \varepsilon_i}, \quad (8)$$

where $\langle \sigma | F | \sigma \rangle^2$ or F_{ij}^2 is the Fock matrix element between the i and j natural bond orbitals. ε_{σ^*} is the energy of the anti-bonding orbital σ^* , and ε_σ is the energies of the bonding orbitals σ . n_σ stands for the population occupation of the σ donor orbital [37].

Ring A of both chalcones is stabilized, due to the large electronic delocalization produced by π electrons. The analysis of the NBOs showed that there is, in fact, a resonance in ring A of each of the chalcone molecules, due to this delocalization and great hyperconjugation energy that stabilizes the

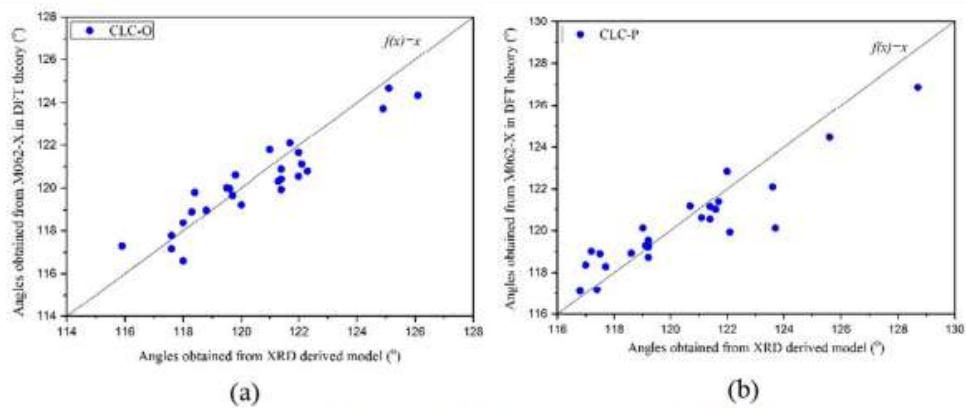


Fig. 10 Comparison between the angles obtained using DFT method (M06-2X) and experimental result for CLC-O and CLC-P molecules

Table 5 Angles of CLC-O and CLC-P molecules

Angles CLC-O	XRD (Å)	M06-2X (Å)	ΔA (%)	Angles CLC-P	XRD (Å)	M06-2X (Å)	ΔA (%)
C ₁ -C ₁ -C ₂	117.60	117.774	0.1480	C ₁ -C ₄ -C ₅	119.200	119.332	0.1107
C ₁ -C ₂ -C ₃	119.70	119.653	0.0393	C ₁ -C ₂ -C ₃	119.100	118.927	0.1453
C ₂ -C ₃ -C ₄	121.40	119.925	1.2150	C ₂ -C ₃ -C ₄	121.400	121.124	0.2273
C ₃ -C ₄ -C ₅	118.40	119.800	1.1824	C ₃ -C ₄ -C ₅	118.600	119.294	0.5852
C ₄ -C ₅ -C ₆	122.000	121.654	0.2836	C ₄ -C ₅ -C ₆	121.700	121.004	0.5719
C ₅ -C ₆ -C ₇	120.900	121.231	0.2738	C ₅ -C ₆ -C ₇	119.200	122.988	3.1779
C ₅ -C ₆ -C ₁	117.600	117.166	0.3690	C ₅ -C ₆ -C ₁	117.700	118.280	0.4928
C ₆ -C ₁ -Cl ₁	121.400	120.423	0.8048	C ₂ -C ₃ -Cl ₁	119.400	119.543	0.1198
C ₆ -C ₁ -C ₂	121.000	121.796	0.6579	C ₆ -C ₁ -C ₂	121.600	121.368	0.1908
C ₆ -C ₇ -C ₈	125.100	124.669	0.3445	C ₆ -C ₇ -C ₈	128.700	126.870	1.4219
C ₇ -C ₆ -C ₁	121.500	121.597	0.0798	C ₇ -C ₆ -C ₁	123.100	118.731	3.5491
C ₇ -C ₈ -C ₉	121.300	124.669	2.7774	C ₇ -C ₈ -C ₉	122.100	119.934	1.7740
C ₈ -C ₉ -O ₂	118.800	118.969	0.1423	C ₈ -C ₉ -O ₂	117.200	119.013	1.5469
O ₂ -C ₉ -C ₁₀	121.400	120.885	0.4242	O ₂ -C ₉ -C ₁₀	119.000	120.706	1.4336
C ₈ -C ₉ -C ₁₀	119.500	120.007	0.4243	C ₈ -C ₉ -C ₁₀	123.700	120.118	2.8957
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	126.100	124.335	1.3997	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	125.600	124.471	0.8989
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅	115.900	117.294	1.2028	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅	117.400	117.162	0.2027
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	124.900	123.716	0.9480	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	123.900	123.578	0.2599
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	120.000	119.222	0.6483	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	119.200	119.215	0.0126
C ₁₆ -C ₁₁ -C ₁₂	115.000	116.972	1.7148	C ₁₆ -C ₁₁ -C ₁₂	116.800	117.104	0.2603
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	121.700	122.099	0.3279	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	123.600	122.101	1.2128
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₇	119.600	119.966	0.3060	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₇	121.700	119.922	1.4610
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	118.300	118.901	0.5080	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	117.500	118.899	1.1906
C ₁₇ -C ₁₃ -C ₁₄	122.100	121.123	0.8002	C ₁₇ -C ₁₃ -C ₁₄	120.700	121.159	0.3803
C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	122.000	120.549	1.1893	C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	121.400	120.547	0.7026
C ₁₄ -C ₁₅ -O ₁	118.000	116.596	1.1898	C ₁₄ -C ₁₅ -O ₁	116.900	116.536	0.3114
C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₀	119.800	120.606	0.6728	C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₀	121.100	120.616	0.3997
O ₁ -C ₁₅ -C ₁₀	122.300	122.788	0.3990	O ₁ -C ₁₅ -C ₁₀	122.000	122.839	0.6877
C ₁₅ -C ₁₀ -C ₁₁	118.000	118.368	0.3119	C ₁₅ -C ₁₀ -C ₁₁	117.000	118.361	1.1632

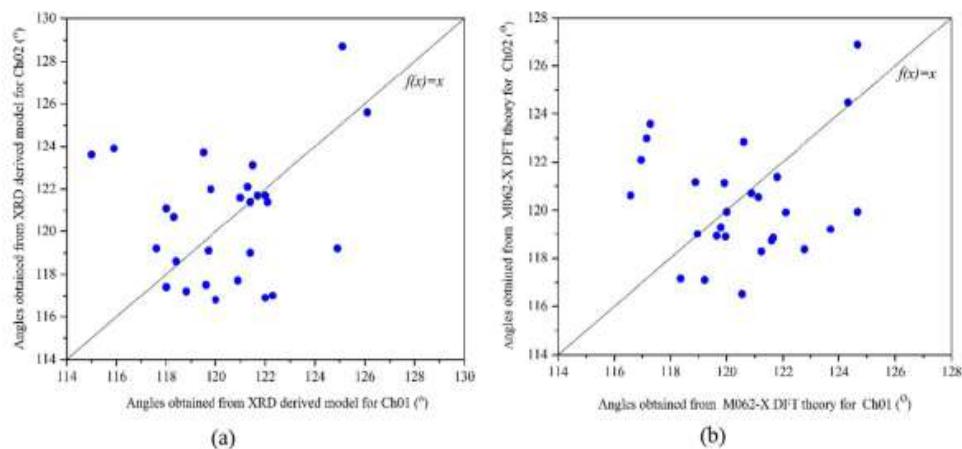


Fig. 11 Dispersion of (a) experimental and (b) theoretical angles between CLC-O and CLC-P molecules

Table 6 Relative difference for angles between the CLC-O and CLC-P molecules obtained experimentally

Bonds CLC-O	XRD (Å)	Bonds CLC-P	XRD (Å)	ΔB (%)
C ₁ –C ₂ –C ₃	119.700	C ₁ –C ₂ –C ₃	119.100	0.50
C ₂ –C ₃ –C ₄	121.400	C ₂ –C ₃ –C ₄	121.400	0.00
C ₃ –C ₄ –C ₅	118.400	C ₃ –C ₄ –C ₅	118.600	0.17
C ₄ –C ₅ –C ₆	122.000	C ₄ –C ₅ –C ₆	121.700	0.25
C ₅ –C ₆ –C ₇	120.900	C ₅ –C ₆ –C ₇	117.700	2.65
C ₅ –C ₆ –C ₁	117.600	C ₅ –C ₆ –C ₁	119.200	1.36
C ₆ –C ₁ –C ₂	121.000	C ₆ –C ₁ –C ₂	121.600	0.50
C ₆ –C ₇ –C ₈	125.100	C ₆ –C ₇ –C ₈	128.700	2.88
C ₇ –C ₆ –C ₁	121.500	C ₇ –C ₆ –C ₁	123.100	1.32
C ₇ –C ₈ –C ₉	121.300	C ₇ –C ₈ –C ₉	122.100	0.66
C ₈ –C ₉ –O ₂	118.800	C ₈ –C ₉ –O ₂	117.200	1.35
O ₂ –C ₉ –C ₁₀	121.400	O ₂ –C ₉ –C ₁₀	119.000	1.98
C ₈ –C ₉ –C ₁₀	119.500	C ₈ –C ₉ –C ₁₀	123.700	3.51
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₁	126.100	C ₉ –C ₁₀ –C ₁₁	125.600	0.40
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₅	115.900	C ₉ –C ₁₀ –C ₁₅	123.900	6.90
C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₆	124.900	C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₆	119.200	4.56
C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₂	120.000	C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₂	116.800	2.67
C ₁₆ –C ₁₁ –C ₁₂	115.000	C ₁₆ –C ₁₁ –C ₁₂	123.600	7.48
C ₁₁ –C ₁₂ –C ₁₃	121.700	C ₁₁ –C ₁₂ –C ₁₃	121.700	0.00
C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₇	119.600	C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₇	117.500	1.76
C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₄	118.300	C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₄	120.700	2.03
C ₁₇ –C ₁₃ –C ₁₄	122.100	C ₁₇ –C ₁₃ –C ₁₄	121.400	0.57
C ₁₃ –C ₁₄ –C ₁₅	122.000	C ₁₃ –C ₁₄ –C ₁₅	116.900	4.18
C ₁₄ –C ₁₅ –O ₁	118.000	C ₁₄ –C ₁₅ –O ₁	121.100	2.63
C ₁₄ –C ₁₅ –C ₁₀	119.800	C ₁₄ –C ₁₅ –C ₁₀	122.000	1.84
O ₁ –C ₁₅ –C ₁₀	122.300	O ₁ –C ₁₅ –C ₁₀	117.000	4.33
C ₁₅ –C ₁₀ –C ₁₁	118.000	C ₁₅ –C ₁₀ –C ₁₁	117.400	0.51

Table 7 Relative difference for angles between CLC-O and CLC-P molecules obtained theoretically

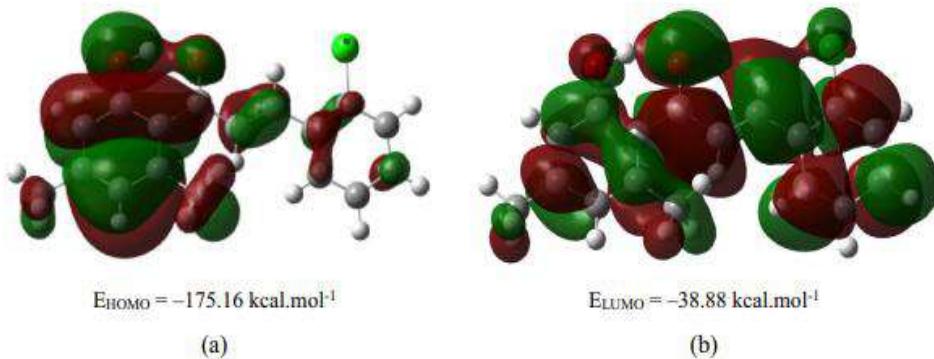
Bonds CLC-O	M06-2X (Å)	Bonds CLC-P	M06-2X (Å)	ΔB (%)
C ₁ –C ₂ –C ₃	119.653	C ₁ –C ₂ –C ₃	118.927	0.61
C ₂ –C ₃ –C ₄	119.925	C ₂ –C ₃ –C ₄	121.124	1.00
C ₃ –C ₄ –C ₅	119.800	C ₃ –C ₄ –C ₅	119.294	0.42
C ₄ –C ₅ –C ₆	121.654	C ₄ –C ₅ –C ₆	118.837	2.32
C ₅ –C ₆ –C ₇	121.231	C ₅ –C ₆ –C ₇	118.280	2.43
C ₅ –C ₆ –C ₁	117.166	C ₅ –C ₆ –C ₁	122.988	4.97
C ₆ –C ₁ –C ₂	121.796	C ₆ –C ₁ –C ₂	121.368	0.35
C ₆ –C ₇ –C ₈	124.669	C ₆ –C ₇ –C ₈	126.870	1.77
C ₇ –C ₆ –C ₁	121.597	C ₇ –C ₆ –C ₁	118.731	2.36
C ₇ –C ₈ –C ₉	124.669	C ₇ –C ₈ –C ₉	119.934	3.80
C ₈ –C ₉ –O ₂	118.969	C ₈ –C ₉ –O ₂	119.013	0.04
O ₂ –C ₉ –C ₁₀	120.885	O ₂ –C ₉ –C ₁₀	120.706	0.15
C ₈ –C ₉ –C ₁₀	120.007	C ₈ –C ₉ –C ₁₀	120.118	0.09
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₁	124.335	C ₉ –C ₁₀ –C ₁₁	124.471	0.11
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₅	117.294	C ₉ –C ₁₀ –C ₁₅	123.578	5.36
C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₆	123.716	C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₆	119.215	3.64
C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₂	119.222	C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₂	117.104	1.78
C ₁₆ –C ₁₁ –C ₁₂	116.972	C ₁₆ –C ₁₁ –C ₁₂	122.101	4.38
C ₁₁ –C ₁₂ –C ₁₃	122.099	C ₁₁ –C ₁₂ –C ₁₃	119.922	1.78
C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₇	119.966	C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₇	118.899	0.89
C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₄	118.901	C ₁₂ –C ₁₃ –C ₁₄	121.159	1.90
C ₁₇ –C ₁₃ –C ₁₄	121.123	C ₁₇ –C ₁₃ –C ₁₄	120.547	0.48
C ₁₃ –C ₁₄ –C ₁₅	120.549	C ₁₃ –C ₁₄ –C ₁₅	116.536	3.33
C ₁₄ –C ₁₅ –O ₁	116.596	C ₁₄ –C ₁₅ –O ₁	120.616	3.45
C ₁₄ –C ₁₅ –C ₁₀	120.606	C ₁₄ –C ₁₅ –C ₁₀	122.839	1.85
O ₁ –C ₁₅ –C ₁₀	122.788	O ₁ –C ₁₅ –C ₁₀	118.361	3.61
C ₁₅ –C ₁₀ –C ₁₁	118.368	C ₁₅ –C ₁₀ –C ₁₁	117.162	1.02

Table 8 Difference for the dihedral angles between the CLC-O and CLC-P molecules obtained theoretically

Dihedral angle CLC-O	M06-2X (°)	Dihedral angle CLC-P	M06-2X (°)	ΔD (°)
Cl ₁ -C ₁ -C ₂ -C ₃	-179.436	Cl ₁ -C ₃ -C ₂ -C ₁	179.868	-0.431
Cl ₁ -C ₁ -C ₆ -C ₅	179.921	Cl ₁ -C ₃ -C ₄ -C ₅	179.976	-0.055
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-0.192	C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.072	0.119
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	0.219	C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	-0.229	-0.010
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	0.327	C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	0.035	0.292
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	-0.864	C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	0.305	0.559
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₇	-179.976	C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₇	-179.835	0.141
C ₅ -C ₆ -C ₇ -C ₈	-24.339	C ₅ -C ₆ -C ₇ -C ₈	6.644	17.695
C ₆ -C ₇ -C ₈ -C ₉	179.678	C ₆ -C ₇ -C ₈ -C ₉	-178.469	1.209
C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	-165.122	C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	-168.613	-3.492
C ₇ -C ₈ -C ₉ -O ₂	19.118	C ₇ -C ₈ -C ₉ -O ₂	15.987	3.132
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅	-151.467	C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅	-150.277	1.190
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	27.921	C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	28.813	-0.892
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅ -C ₁₄	173.534	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅ -C ₁₄	173.131	0.403
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅ -O ₁	-5.296	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₅ -O ₁	-5.690	-0.394
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-175.658	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-175.246	0.412
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	7.897	C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₆	8.568	-0.671
C ₁₀ -C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	3.716	C ₁₀ -C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	3.831	-0.115
O ₁ -C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	-177.384	O ₁ -C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	-177.276	0.108
C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	0.683	C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	0.594	0.089
C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₇	179.511	C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₇	178.943	0.568
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-2.874	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	-2.797	0.077
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₇	178.285	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₇	178.834	-0.550
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	0.515	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	0.604	-0.089
C ₁₆ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	177.286	C ₁₆ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	176.946	0.341

bonds in that ring. In the CLC-O, π bonding orbital of the C₁-C₆ bond hyperconjugated with π^* antibonding orbital of the C₂-C₃ bond, $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_2-C_3)$, with a stabilizing energy equal to 26.64 kcal mol⁻¹, and with the π^* antibonding orbital of the C₄-C₅ bond, $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$, with stabilizing energy equal to 25.39 kcal mol⁻¹; π bonding orbital of the C₂-C₃ bond hyperconjugated with π^* antibonding orbital of the C₁-C₆ bond, $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$, with a stabilizing energy equal to 28.35 kcal mol⁻¹, and with

the C₁-C₆ bond, $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$, with stabilizing energy equal to 29.62 kcal mol⁻¹, and with the π^* antibonding orbital of the C₄-C₅ bond, $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$, with stabilizing energy equal to 26.45 kcal mol⁻¹; finally, the π bonding orbital of the C₄-C₅ bond hyperconjugated with π^* antibonding orbital of the C₁-C₆ bond, $\pi(C_4-C_5) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$, with a stabilizing energy equal to 28.35 kcal mol⁻¹, and with

**Fig. 12** Structures of the (a) HOMO and the (b) LUMO for the CLC-O molecule, using M06-2X/6-311++G(2d,2p) level of theory

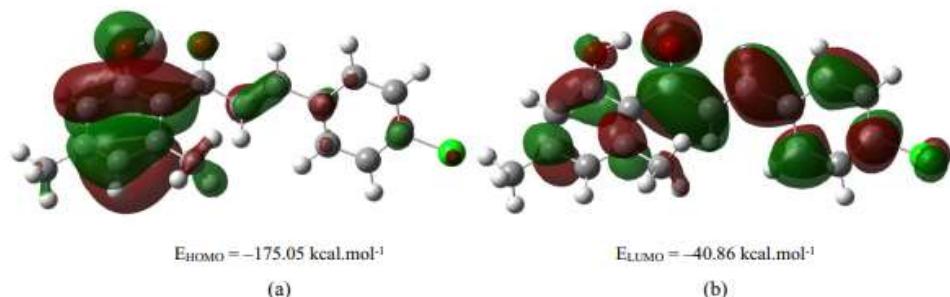


Fig. 13 Structures of the (a) HOMO and the (b) LUMO for the CLC-P molecule, using M06-2X/6-311++G(2d,2p) level of theory

π^* antibonding orbital of the C₂–C₃ bond, $\pi(C_4-C_5) \rightarrow \pi^*(C_2-C_3)$, with stabilizing energy equal to 29.05 kcal mol⁻¹. In CLC-P, the π bonding orbital of the C₂–C₃ bond hyperconjugated with the π^* antibonding orbital of the C₄–C₅ bond, $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$, with a stabilizing energy equal to 25.36 kcal mol⁻¹, and with the π^* antibonding orbital of the C₁–C₆ bond, $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$, with stabilizing energy equal to 27.60 kcal mol⁻¹; the π bonding orbital of the C₁–C₆ bond hyperconjugated with the π^* antibonding orbital of the C₂–C₃ bond, $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_2-C_3)$, with stabilization energy of 30.08 kcal mol⁻¹, and with the π^* antibonding orbital of C₄–C₅ bond, $\pi(C_1-C_6) \rightarrow \pi^*(C_4-C_5)$, with stabilizing energy equal to 27.50 kcal mol⁻¹; finally, π bonding orbital of C₄–C₅ bond hyperconjugated with π^* antibonding orbital of C₂–C₃ bond, $\pi(C_4-C_5) \rightarrow \pi^*(C_2-C_3)$, with a stabilizing energy equal to 29.08 kcal mol⁻¹, and with π^* antibonding orbital of C₁–C₆, $\pi(C_4-C_5) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$, with stabilizing energy equal to 26.07 kcal mol⁻¹.

In the aliphatic region of the CLC-O molecule, a large electronic delocalization was observed, in which the C₇–C₈ bond is stabilized by hyperconjugation of its π bonding orbital with the π^* antibonding orbital of the C₁–C₆ bond, with energy equal to 12.09 kcal mol⁻¹, and with the π^* antibonding orbital of the C₉–O₂ bond, with a stabilizing energy of 21.70 kcal mol⁻¹. In CLC-P, the same behavior is observed for its aliphatic chain, in which the π bonding orbital of the C₇–C₈ bond is hyperconjugated with the π^* antibonding orbital of the C₁–C₆ bond, with energy equal to 12.76 kcal mol⁻¹, and with the π^* antibonding orbital of the C₉–O₂ bond, with a stabilizing energy of 23.15 kcal mol⁻¹.

Lone pair electrons of the Cl atom in CLC-O hyperconjugate with the π^* antibonding orbitals of the C₁–C₆ bond, $\eta_3(\text{Cl}_1) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$, of the ring A, with a stabilizing energy of 16.05 kcal mol⁻¹, and in CLC-P, the lone pair electrons from the Cl atom hyperconjugate with the π^* antibonding orbitals of the C₁–C₆ bond, $\eta_3(\text{Cl}_1) \rightarrow \pi^*(C_1-C_6)$, with a stabilizing energy of 16.1 kcal mol⁻¹. The electrons delocalized in the aliphatic chain resonate with ring A and, thanks to high

electronegativity of the Cl, these electrons enter the aromatic ring of both chalcones, causing a small distortion in the dihedral angle observed in C₅–C₆–C₇–C₈ of CLC-O and CLC-P (Fig. 3). However, as Cl is closer to the aliphatic chain, in CLC-O, the resonant electrons feel the effect of the electronegativity more, in relation to CLC-P, in which the Cl is at a greater distance from this chain; therefore, the greatest distortion in the dihedral angle is observed in CLC-O.

Ring B of the chalcones is also stabilized by effects of hyperconjugation observed in the NBO analysis, pointing to a large delocalization of π resonant electrons in the structure of this aromatic ring. In CLC-O, the π bonding orbital of the C₁₀–C₁₅ bond hyperconjugated with the π^* antibonding orbitals of the C₁₁–C₁₂ bond, with stabilizing energy equal to 34.06 kcal mol⁻¹, and the π^* antibonding orbitals of the C₁₃–C₁₄ bond, with stabilizing energy equal to 17.44 kcal mol⁻¹; the C₁₀–C₁₅ bond is weakly stabilized by the hyperconjugation of the π bonding orbital of C₉–O₂ with its π^* antibonding orbitals, with a stabilizing energy of 2.81 kcal mol⁻¹ and strongly stabilized by hyperconjugation of the π bonding orbital of C₁₁–C₁₂ and the π bonding orbital of C₁₃–C₁₄, with its π^* antibonding orbitals, with stabilizing energies of 18.27 and 35.43 kcal mol⁻¹, respectively. In addition, the lone pair electron pair from the O₁ hyperconjugates strongly with the π^* antibonding orbitals of the C₁₀–C₁₅ bond, with an energy equal to 45.36 kcal mol⁻¹. The same behavior was observed for ring B of CLC-P with similar stabilizing energies.

MEP [41] is an important tool for describing the chemical reactivity of molecular systems, whose electrostatic potential is described by the expression:

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

where $V(r)$ is the potential energy for a positive charge in r , Z_{α} is the charge on the nucleus α located at the point \mathbf{r}_{α} ,

Table 9 Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory for CLC-O. See Fig. 1 for the atomic numbering used

Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	<i>E</i> ² (kcal mol ⁻¹)	<i>E_j</i> – <i>E_i</i> (a.u.)	<i>F(i,j)</i> (a.u.)
$\sigma(\text{Cl}_1\text{--C}_1)$	1.9879	$\sigma^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.0172	2.49	1.43	0.053
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0263	2.75	1.40	0.056
$\sigma(\text{C}_1\text{--C}_2)$	1.9780	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0377	4.80	1.41	0.074
		$\sigma^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.0172	3.61	1.45	0.065
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0251	3.96	1.34	0.065
$\sigma(\text{C}_1\text{--C}_6)$	1.9726	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0262	4.13	1.42	0.068
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0263	4.85	1.41	0.074
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0251	4.12	1.33	0.066
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0136	1.61	1.51	0.044
$\pi(\text{C}_1\text{--C}_6)$	1.6530	$\pi^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.3188	26.64	0.37	0.089
		$\pi^*(\text{C}_4\text{--C}_5)$	0.3087	25.39	0.37	0.088
		$\pi^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0744	12.33	0.40	0.068
$\sigma(\text{C}_2\text{--C}_3)$	1.9716	$\sigma^*(\text{Cl}_1\text{--C}_1)$	0.0302	5.51	1.00	0.066
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0262	4.29	1.41	0.069
		$\sigma^*(\text{C}_3\text{--C}_4)$	0.0162	3.00	1.42	0.058
$\pi(\text{C}_2\text{--C}_3)$	1.6611	$\pi^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.4241	29.62	0.34	0.092
		$\pi^*(\text{C}_4\text{--C}_5)$	0.3087	26.45	0.36	0.088
$\sigma(\text{C}_3\text{--C}_4)$	1.9782	$\sigma^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.0172	3.09	1.42	0.059
		$\sigma^*(\text{C}_4\text{--C}_5)$	0.0151	3.33	1.43	0.062
$\sigma(\text{C}_4\text{--C}_5)$	1.9779	$\sigma^*(\text{C}_3\text{--C}_4)$	0.0162	3.25	1.42	0.061
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0263	3.81	1.40	0.065
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0251	3.70	1.32	0.062
$\pi(\text{C}_4\text{--C}_5)$	1.6743	$\pi^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.4241	28.35	0.34	0.090
		$\pi^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.3188	29.05	0.36	0.091
$\sigma(\text{C}_5\text{--C}_6)$	1.9634	$\sigma^*(\text{Cl}_1\text{--C}_1)$	0.0302	6.00	0.98	0.069
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0377	5.68	1.37	0.079
		$\sigma^*(\text{C}_4\text{--C}_5)$	0.0151	3.30	1.42	0.061
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0251	3.67	1.30	0.062
$\sigma(\text{C}_6\text{--C}_7)$	1.9723	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0262	2.93	1.36	0.056
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0377	3.76	1.34	0.063
		$\sigma^*(\text{C}_4\text{--C}_5)$	0.0151	2.31	1.38	0.051
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0263	3.78	1.35	0.064
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0136	3.51	1.44	0.064
		$\sigma^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$	0.0533	3.03	1.24	0.055
$\sigma(\text{C}_7\text{--C}_8)$	1.9798	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0377	2.23	1.43	0.051
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0251	3.25	1.36	0.059
		$\sigma^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$	0.0533	2.48	1.33	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--C}_{10})$	0.0530	1.88	1.35	0.045
$\pi(\text{C}_7\text{--C}_8)$	1.8697	$\pi^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.4241	12.09	0.37	0.065
		$\pi^*(\text{C}_9\text{--O}_2)$	0.2145	21.70	0.38	0.083
$\sigma(\text{C}_8\text{--C}_9)$	1.9782	$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0251	4.30	1.26	0.066
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0136	3.22	1.44	0.061
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--C}_{10})$	0.0530	0.89	1.25	0.030
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--O}_2)$	0.0127	1.13	1.38	0.035
		$\sigma^*(\text{C}_{10}\text{--C}_{15})$	0.0348	1.84	1.34	0.045
$\sigma(\text{C}_9\text{--C}_{10})$	1.9763	$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0136	1.62	1.44	0.043
		$\sigma^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$	0.0533	0.90	1.23	0.030
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--O}_2)$	0.0127	1.09	1.38	0.035

Table 9 (continued)

Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	E^2 (kcal mol $^{-1}$)	$E_j - E_i$ (a.u.)	$F(i,j)$ (a.u.)
$\sigma(C_9-O_2)$	1.9931	$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0292	3.67	1.36	0.063
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0348	2.05	1.35	0.047
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0206	2.52	1.40	0.053
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	3.00	1.37	0.057
		$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0533	1.32	1.66	0.042
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	1.29	1.69	0.042
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0292	1.20	1.79	0.042
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0177	0.73	1.66	0.031
		$\pi^*(C_9-O_2)$	0.0744	3.75	0.54	0.040
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4228	2.81	0.50	0.038
$\sigma(C_{10}-C_{11})$	1.9663	$\sigma^*(C_9-O_{10})$	0.0530	2.96	1.28	0.055
		$\sigma^*(C_9-O_2)$	0.0127	1.87	1.41	0.046
		$\sigma^*(C_{10}-O_{15})$	0.0348	4.44	1.37	0.070
		$\sigma^*(C_{11}-O_{12})$	0.0206	3.69	1.43	0.065
		$\sigma^*(C_{11}-O_{16})$	0.0160	1.71	1.23	0.041
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0177	3.59	1.25	0.060
$\sigma(C_{10}-C_{15})$	1.9692	$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0533	2.49	1.26	0.050
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	2.22	1.28	0.048
		$\pi^*(C_9-O_2)$	0.2145	0.58	0.82	0.020
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0292	4.52	1.39	0.071
		$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	3.91	1.23	0.062
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	4.37	1.39	0.070
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0177	2.98	1.26	0.055
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.2145	28.32	0.34	0.028
$\pi(C_{10}-C_{15})$	1.6145	$\pi^*(C_{11}-C_{12})$	0.3130	34.06	0.36	0.101
		$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	0.3122	17.44	0.37	0.073
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	3.87	1.29	0.064
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0292	4.02	1.39	0.067
		$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	1.96	1.24	0.044
$\sigma(C_{11}-C_{12})$	1.9713	$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	4.73	1.41	0.073
		$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	3.44	1.26	0.059
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4228	18.27	0.35	0.073
		$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	0.3122	32.87	0.37	0.099
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0292	2.05	1.32	0.047
$\sigma(C_{11}-C_{16})$	1.9808	$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0348	2.96	1.31	0.056
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0206	2.22	1.36	0.049
		$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	3.42	1.34	0.061
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0206	4.66	1.43	0.073
$\sigma(C_{12}-C_{13})$	1.9711	$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	3.57	1.23	0.059
		$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	3.71	1.43	0.065
		$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	1.75	1.25	0.042
		$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	3.82	1.42	0.066
$\sigma(C_{13}-C_{14})$	1.9717	$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	1.91	1.26	0.044
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.4228	3.53	1.40	0.063
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0177	3.18	1.26	0.057
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4228	35.43	0.34	0.102
$\pi(C_{13}-C_{14})$	1.6927	$\pi^*(C_{11}-C_{12})$	0.3129	19.97	0.37	0.077
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0206	2.95	1.36	0.057

Table 9 (continued)

Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	E^2 (kcal mol ⁻¹)	$E_j - E_i$ (a.u.)	$F(i,j)$ (a.u.)
$\sigma(C_{14}-C_{15})$	1.9738	$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	2.07	1.34	0.047
		$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	2.24	1.37	0.050
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.4228	2.74	1.33	0.054
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	2.84	1.29	0.054
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0348	4.19	1.38	0.068
		$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	4.05	1.44	0.068
$\sigma(C_{15}-O_1)$	1.9933	$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	4.10	1.26	0.064
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0177	0.77	1.26	0.028
$\eta_1(Cl_1)$	1.9922	$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0292	1.04	1.64	0.037
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0348	0.98	1.62	0.036
		$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	2.25	1.69	0.055
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	1.68	1.64	0.047
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0177	5.97	1.50	0.085
$\eta_2(Cl_1)$	1.9672	$\sigma^*(C_1-C_2)$	0.0262	1.51	1.63	0.044
		$\sigma^*(C_1-C_6)$	0.0377	1.76	1.61	0.048
$\eta_3(Cl_1)$	1.9264	$\sigma^*(C_1-C_2)$	0.0262	4.75	1.00	0.062
		$\sigma^*(C_1-C_6)$	0.0377	5.47	0.98	0.065
		$\sigma^*(C_2-C_3)$	0.0172	0.62	1.01	0.022
$\eta_3(Cl_1)$	1.9264	$\pi^*(C_1-C_6)$	0.4241	16.05	0.42	0.080
$\eta_1(O_1)$	1.9761	$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0348	8.25	1.27	0.092
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	0.90	1.29	0.030
$\eta_2(O_1)$	1.8356	$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4228	45.36	0.43	0.133
$\eta_1(O_2)$	1.9724	$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	3.93	1.30	0.064
		$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0533	22.41	0.86	0.126
$\eta_2(O_2)$	1.8893					
	$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	15.89	0.89	0.108	

E^2 is the interactive hyperconjugation energy (stabilization energy)

$E_j - E_i$ is the difference between the donor and acceptor NBO orbital energies

$F(i,j)$ is the element of the Fock matrix between NBO orbitals *i* and *j*

and $\rho(r')$ is the charge density at the point r' of space. The first term represents the electrostatic potential created by the nucleus, and the second term is that created by the electrons as a function of the electronic density [36, 42]. MEP map shows that the CLC-O and CLC-P molecules have a predominant electronic affinity in the region of the O and Cl atoms, given by the colors red and green (Fig. 14), while the ionization energy is prominent around the H atoms and methyl groups present in rings A of the compounds. The most negative electrostatic potentials in both molecules are associated with the atoms of O₁ and O₂. The values obtained for these atoms are -23.83 and -25.07 kcal mol⁻¹, in CLC-O, and -24.45 and -21.94 kcal mol⁻¹, in CLC-P, respectively; these values configure a high electronic density in these atoms, characterizing nucleophilic regions, so that the molecules can act as Lewis bases in chemical processes. In the chlorine atom of the molecules, the electrostatic potential is less negative, whose values are equal to -4.63 kcal mol⁻¹, in CLC-O,

and -6.89 kcal mol⁻¹, in CLC-P. These values are low, since these atoms are slightly electron deficient, as seen in Figs. 12 and 13. The regions in which the MEP map shows blue color for the molecules are those of low electronic density, and these are electrophilic regions.

Supramolecular arrangement

Through the molecular electronic density (ρ), it is possible to determine the electronic charge distribution in chemical interactions, so that the topology is able to indicate the molecular structure of a species [38]. When the magnitude of Laplacian of electronic density, $\nabla^2 \rho$, at a bond critical point (BCP) is negatively large, the electronic charge is concentrated in the internuclear region, which is a characteristic of covalent or polar systems (*shared interactions*), that is, generally strong interactions with a great covalent character. In these interactions, the electronic density assumes relatively high values ($\rho > 0.2$ a.u.), due to the large concentration of electronic charge

Table 10 Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory for CLC-P. See Fig. 1 for the atomic numbering used

Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	<i>E</i> ² (kcal mol ⁻¹)	<i>E_j</i> – <i>E_i</i> (a.u.)	<i>F(i,j)</i> (a.u.)
$\sigma(\text{Cl}_1\text{--C}_3)$	1.9884	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0162	2.37	1.43	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_4\text{--C}_3)$	0.0157	2.37	1.44	0.052
$\sigma(\text{C}_2\text{--C}_3)$	1.9785	$\sigma^*(\text{C}_3\text{--C}_4)$	0.0290	4.17	1.43	0.069
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0162	3.58	1.44	0.064
$\pi(\text{C}_2\text{--C}_3)$	1.6712	$\pi^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.3676	27.60	0.37	0.092
		$\pi^*(\text{C}_4\text{--C}_3)$	0.2944	25.36	0.38	0.088
$\sigma(\text{C}_3\text{--C}_4)$	1.9784	$\sigma^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.0288	4.16	1.43	0.069
		$\pi^*(\text{C}_4\text{--C}_3)$	0.0157	3.61	1.45	0.065
$\sigma(\text{C}_1\text{--C}_2)$	1.9698	$\sigma^*(\text{Cl}_1\text{--C}_3)$	0.0301	5.85	1.00	0.068
		$\sigma^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.0288	4.37	1.41	0.070
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0226	3.93	1.40	0.066
$\sigma(\text{C}_1\text{--C}_6)$	1.9720	$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0243	3.53	1.32	0.061
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0162	3.73	1.41	0.065
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0264	4.14	1.40	0.068
$\sigma(\text{C}_6\text{--C}_7)$	1.9743	$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0243	2.97	1.31	0.056
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0139	2.29	1.47	0.052
$\pi(\text{C}_1\text{--C}_6)$	1.6286	$\pi^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.3804	30.08	0.34	0.090
		$\pi^*(\text{C}_4\text{--C}_3)$	0.2944	27.50	0.35	0.090
		$\pi^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0892	18.09	0.39	0.080
$\sigma(\text{C}_5\text{--C}_6)$	1.9715	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0226	4.18	1.39	0.068
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0243	3.07	1.32	0.057
		$\sigma^*(\text{C}_4\text{--C}_3)$	0.0157	3.43	1.41	0.062
$\sigma(\text{C}_6\text{--C}_7)$	1.9743	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_2)$	0.0162	2.45	1.37	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0226	3.04	1.35	0.057
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0264	3.13	1.36	0.058
		$\sigma^*(\text{C}_4\text{--C}_3)$	0.0157	2.14	1.38	0.049
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0139	4.10	1.43	0.069
		$\sigma^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$	0.0530	2.82	1.24	0.053
$\sigma(\text{C}_4\text{--C}_5)$	1.9707	$\sigma^*(\text{Cl}_1\text{--C}_3)$	0.0301	5.66	1.00	0.067
		$\sigma^*(\text{C}_3\text{--C}_4)$	0.0290	4.34	1.41	0.070
		$\sigma^*(\text{C}_5\text{--C}_6)$	0.0264	3.69	1.41	0.064
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0243	3.73	1.33	0.063
$\pi(\text{C}_4\text{--C}_5)$	1.6791	$\pi^*(\text{C}_2\text{--C}_3)$	0.3804	29.08	0.35	0.091
		$\pi^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.3676	26.07	0.36	0.088
$\sigma(\text{C}_7\text{--C}_8)$	1.9795	$\sigma^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.0226	1.95	1.44	0.047
		$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0243	3.50	1.36	0.062
		$\sigma^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$	0.0530	2.55	1.33	0.052
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--C}_{10})$	0.0530	2.01	1.35	0.047
$\pi(\text{C}_7\text{--C}_8)$	1.8622	$\pi^*(\text{C}_1\text{--C}_6)$	0.3676	12.76	0.38	0.066
		$\pi^*(\text{C}_9\text{--O}_2)$	0.2226	23.15	0.38	0.086
$\sigma(\text{C}_8\text{--C}_9)$	1.9782	$\sigma^*(\text{C}_6\text{--C}_7)$	0.0243	4.35	1.27	0.066
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0139	3.49	1.43	0.063
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--C}_{10})$	0.0530	0.89	1.25	0.030
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--O}_2)$	0.0126	1.07	1.38	0.034
$\sigma(\text{C}_9\text{--C}_{10})$	1.9763	$\sigma^*(\text{C}_{10}\text{--C}_{15})$	0.0351	1.76	1.34	0.043
		$\sigma^*(\text{C}_7\text{--C}_8)$	0.0139	1.67	1.43	0.044
		$\sigma^*(\text{C}_8\text{--C}_9)$	0.0530	0.91	1.23	0.030
		$\sigma^*(\text{C}_9\text{--O}_2)$	0.0126	1.01	1.38	0.033

Table 10 (continued)

Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	<i>E</i> ² (kcal mol ⁻¹)	<i>E_j – E_i</i> (a.u.)	<i>F(i,j)</i> (a.u.)
$\sigma(C_9-O_2)$	1.9930	$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0351	2.32	1.34	0.050
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0297	4.36	1.35	0.068
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	2.73	1.37	0.054
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0208	2.54	1.40	0.053
	$\sigma(C_8-O_2)$	$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0530	1.24	1.67	0.041
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	1.22	1.69	0.041
	$\pi(C_9-O_2)$	$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0297	1.62	1.78	0.048
		$\pi^*(C_7-C_8)$	0.0892	3.56	0.53	0.040
	$\sigma(C_{10}-C_{15})$	$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4221	2.75	0.50	0.037
		$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0530	2.57	1.26	0.051
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	2.27	1.28	0.048
		$\pi^*(C_9-O_2)$	0.2226	0.51	0.82	0.019
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0297	5.39	1.37	0.077
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	3.73	1.39	0.064
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0178	0.63	1.23	0.025
		$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	10.85	1.24	0.104
$\pi(C_{10}-C_{15})$	1.6152	$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0530	0.75	0.78	0.024
		$\sigma^*(C_9-O_2)$	0.0126	0.81	0.93	0.027
		$\pi^*(C_9-O_2)$	0.2226	28.44	0.33	0.091
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4221	2.75	0.34	0.028
		$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	0.3121	17.52	0.37	0.073
	1.9663	$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	0.3120	33.54	0.36	0.101
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	3.16	1.27	0.057
		$\sigma^*(C_9-O_2)$	0.0126	1.88	1.40	0.046
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0351	4.71	1.36	0.071
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0178	3.95	1.22	0.062
$\sigma(C_{10}-C_{11})$	1.9737	$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0208	3.76	1.43	0.066
		$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	1.55	1.24	0.039
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	2.83	1.29	0.054
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0351	4.19	1.37	0.068
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0178	0.72	1.23	0.027
	1.9932	$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	4.04	1.44	0.068
		$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	4.08	1.26	0.064
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0351	0.63	1.63	0.029
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0297	1.59	1.63	0.046
		$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	0.90	1.65	0.035
$\sigma(C_{13}-C_{14})$	1.9717	$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	3.56	1.40	0.063
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0178	3.17	1.24	0.056
		$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	3.82	1.42	0.066
		$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	1.91	1.26	0.044
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4221	35.42	0.34	0.102
	1.6932	$\pi^*(C_{11}-C_{12})$	0.3120	19.88	0.37	0.076
		$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	3.74	1.43	0.065
		$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	1.74	1.25	0.042
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0208	4.63	1.43	0.073
		$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	3.70	1.24	0.061
$\sigma(C_{13}-C_{17})$	1.9819	$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	2.72	1.33	0.054
		$\sigma^*(C_{13}-C_{14})$	0.0217	2.24	1.37	0.050

Table 10 (continued)

Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	E^2 (kcal mol $^{-1}$)	$E_j - E_i$ (a.u.)	$F(i,j)$ (a.u.)
$\sigma(C_{11}-C_{12})$	1.9713	$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	2.09	1.34	0.047
		$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0208	2.97	1.37	0.057
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	3.93	1.29	0.064
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0297	4.08	1.38	0.067
		$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	4.70	1.41	0.073
		$\sigma^*(C_{13}-C_{17})$	0.0157	3.44	1.26	0.059
$\pi(C_{11}-C_{12})$	1.7087	$\sigma^*(C_{11}-C_{16})$	0.0160	1.95	1.25	0.044
		$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4221	18.33	0.35	0.073
$\sigma(C_{11}-C_{16})$	1.9808	$\pi^*(C_{13}-C_{14})$	0.3121	32.81	0.37	0.099
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0351	2.93	1.30	0.055
		$\sigma^*(C_{10}-C_{11})$	0.0297	2.24	1.31	0.048
		$\sigma^*(C_{12}-C_{13})$	0.0248	3.37	1.34	0.060
$\eta_1(Cl_1)$	1.9920	$\sigma^*(C_{11}-C_{12})$	0.0208	2.22	1.36	0.049
		$\sigma^*(C_2-C_3)$	0.0288	1.77	1.63	0.048
$\eta_2(Cl_1)$	1.9705	$\sigma^*(C_3-C_4)$	0.0290	1.77	1.62	0.048
		$\sigma^*(C_2-C_3)$	0.0288	5.05	1.00	0.064
$\eta_3(Cl_1)$	1.9254	$\sigma^*(C_3-C_4)$	0.0290	5.11	1.00	0.064
		$\sigma^*(C_1-C_2)$	0.0162	0.51	1.01	0.020
$\eta_1(O_1)$	1.9761	$\pi^*(C_2-C_3)$	0.3804	16.11	0.42	0.079
		$\sigma^*(C_{10}-C_{15})$	0.0351	8.49	1.27	0.093
$\eta_2(O_1)$	1.8364	$\sigma^*(C_{14}-C_{15})$	0.0237	0.66	1.29	0.026
		$\sigma^*(C_{15}-O_1)$	0.0178	1.20	1.13	0.033
$\eta_2(O_2)$	1.9722	$\pi^*(C_{10}-C_{15})$	0.4221	45.40	0.43	0.133
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	3.71	1.30	0.062
$\eta_2(O_2)$	1.8900	$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0530	21.84	0.86	0.124
		$\sigma^*(C_9-C_{10})$	0.0530	16.22	0.88	0.108

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

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

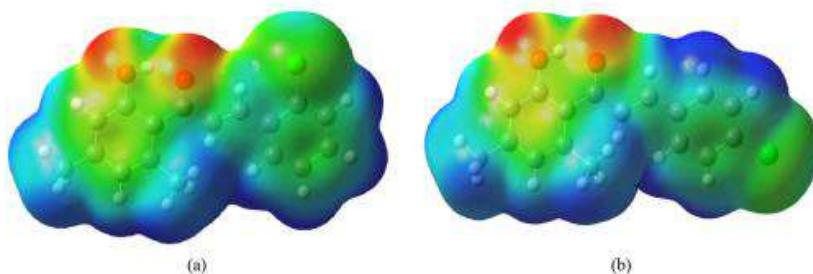
$F(i,j)$ é o elemento da matriz de Fock entre os orbitais NBO *i* e *j*

shared on the interatomic surface. When the magnitude values of $\nabla^2\rho$ are positive, the electronic charge is depleted on the interatomic surface, characterizing *closed-shell* interactions (ionic, van der Waals interactions, or hydrogen bonds) [43]. In these interactions, the electronic density assumes very low values ($\rho < 0.1$ a.u.). For interactions with a partially covalent

character, which is the case of hydrogen bonds, the value of $\nabla^2\rho$ is positive, and the electronic density is in the range $0.1 < \rho < 0.2$ [44].

The calculations showed that the different positions of the chlorine atom in the chalcone molecules change not only the values of the dihedral angles in C_7-C_8 but also the interaction

Fig. 14 MEP surface at the $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ electrons/Bohr contour of the total SCF electronic density for the (a) CLC-O and (b) CLC-P molecules, using M06-2X/6-311++G(2d,2p) level of theory



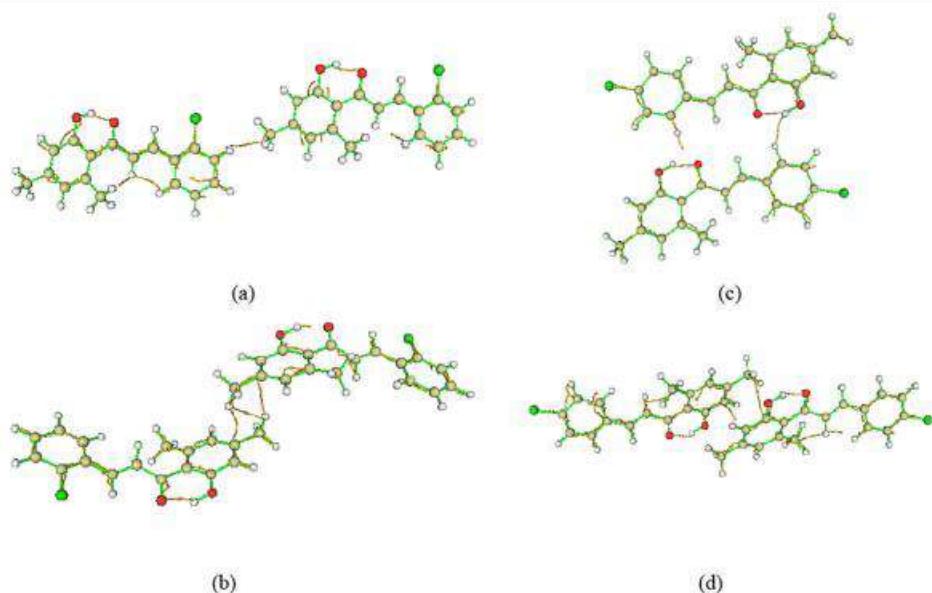


Fig. 15 Molecular graph of the (a) and (b) CLC-O and (c) and (d) CLC-P, in which the orange lines correspond to the bond paths, the large circles to the attractors, and the small orange circles to the bond critical points

sites between them. The results obtained for the topological parameters ρ_{BCP} and $\nabla^2\rho_{BCP}$ in the BCPs showed that these interactions are of low intensity, due to the low values of electronic density between the attractors in the respective BCPs. In addition, all the Laplacians are positive. Therefore, these interactions are of an electrostatic nature.

In the CLC-O, crystals interact in two important specific ways. The first BCP was observed in the intranuclear region $C_{17} \cdots H-C_2$ (Fig. 15a), whose electronic density is 0.04891 a.u., and the attractors are at a distance of 2.72 Å. Two other equivalent BCPs were observed in the $C_{13} \cdots H-C_{17}$ intranuclear region (Fig. 15b) whose electronic densities are 0.04690 a.u. and 0.04905 a.u., and the attractors are at a distance of 2.87 Å. In CLC-P crystals, a BCP was observed in $O_2 \cdots H-C_1$, in which the electronic density in the intranuclear region is 0.04124 a.u., and the attractors are at a distance of 2.46 Å; another BCP was observed in $C_{15} \cdots H-C_{17}$, where the electronic density on the internuclear surface is 0.03393 a.u., and the nuclei are at a distance of 2.98 Å. Through the results obtained, it was possible to observe that the chlorine atom does not contribute to the interactions between the molecules of the respective chalcones in their crystals.

molecular conformation is observed and described. CLC-O presented more intermolecular interactions than CLC-P, but in CLC-P, the formation of a dimer was observed, in addition to binding to $\pi \cdots \pi$ and bow tie formation. These interactions cause the planarity deviation observed by the overlap of both structures (Fig. 3). Theoretical results showed the bond angles and dihedral angle $C_5-C_6-C_7-C_8$ sensitive to the chlorine substitution. However, their molecular structures are chemically stable due to the resonance effect produced by the π electron displacement along the entire main carbon chain. Moreover, both chalcones have electrophilic regions around Cl and O atoms due to their electronegativity, with consequences for the molecular polarizability. Finally, the CLC-O and CLC-P structures show closed layer interactions regarding low electronic density and positive Laplacian (internuclear surfaces), indicating that all the observed interactions are electrostatic. The *ortho*- and *para*-chlorine substitution changes the pattern of intermolecular interaction even when the Cl atoms are not a player in the crystalline state.

Code availability N/A

Conclusions

Due to the position change of the Cl atom in ring A of hydroxychlorochalcones, a significant difference in

Author contribution

A statement of contributions of the authors:
Introduction: Rogério F. Costa, Antônio S. N. Aguiar, Igor D. Borges, Ricardo Ternavisk, Clodoaldo Valverde, Ademir J. Camargo, Delson Braz, Hamilton B. Napolitano, and Solemar S. Oliveira

- Crystallographic analysis: Rogério F. Costa, Igor D. Borges, Ricardo Ternavisk, Delson Braz, Hamilton B. Napolitano, and Solemar S. Oliveira
Computational procedure: Rogério F. Costa, Antônio S. N. Aguiar, Clodoaldo Valverde, Ademir J. Camargo, Delson Braz, and Solemar S. Oliveira
Results and discussion: Rogério F. Costa, Antônio S. N. Aguiar, Igor D. Borges, Ricardo Ternavisk, Clodoaldo Valverde, Ademir J. Camargo, Delson Braz, Hamilton B. Napolitano, and Solemar S. Oliveira
Conclusion: Rogério F. Costa, Antônio S. N. Aguiar, Igor D. Borges, Ricardo Ternavisk, Clodoaldo Valverde, Ademir J. Camargo, Delson Braz, Hamilton B. Napolitano, and Solemar S. Oliveira

Funding Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás

Data availability No

Declarations

Ethics approval N/A

Consent to participate Yes. All the authors contributed and consented to participate in the manuscript.

Consent for publication Yes. All the authors consent with the publication.

Competing interests The authors declare no competing interests.

References

- Zhuang C, Zhang W, Sheng C et al (2017) Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chem. Rev.* 117:7762–7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>
- Xia Y, Yang Z, Xia P et al (2000) Antitumor Agents . Part 202 : Novel 2 H-amino chalcones : design, synthesis and biological evaluation y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10:699–701
- Wang HM, Zhang L, Liu J et al (2015) Synthesis and anti-cancer activity evaluation of novel prenylated and geranylated chalcone natural products and their analogs. *Eur. J. Med. Chem.* 92:439–448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.007>
- Sahu NK, Balbhadrappa SS, Choudhary J, Kohli DV (2012) Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem.* 19:209–225. <https://doi.org/10.2174/092986712803414132>
- Patil CB, Mahajan SK, Katti SA (2009) Chalcone: a versatile molecule. *J Pharm Sci Res* 1:11–22
- Najafian M, Ebrahim-Habibi A, Yaghmaei P et al (2010) Core structure of flavonoids precursor as an antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent: an in vivo study in rats. *Acta Biochim. Pol.* 57:553–560
- Nowakowska Z (2007) A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* 42:125–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.09.019>
- Valverde C, Vaz WF, Custodio JMF et al (2017) The solid state structure and environmental polarization effect of a novel asymmetric azine. *New J. Chem.* 41:11361–11371. <https://doi.org/10.1039/C7NJ00618G>
- Vaz WF, Custodio JMF, Silveira RG et al (2016) Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. *RSC Adv.* 6:79215–79227. <https://doi.org/10.1039/c6ra14961h>
- Custodio JMF, Moreira CA, Valverde C et al (2018) Hirshfeld surfaces and nonlinear optics on two conformers of a heterocyclic chalcone. *J Braz Chem Soc* 29:258–268. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170136>
- Agrinskaya NV, Lukoshkin VA, Kudryavtsev VV et al (1999) Second-order nonlinear optical susceptibility in chalcone-group crystalline molecular compounds. *Phys. Solid State* 41:1914–1917. <https://doi.org/10.1134/1.1131126>
- D'Silva ED, Podagatlapalli GK, Rao SV et al (2011) New, high efficiency nonlinear optical chalcone co-crystal and structure-property relationship. *Cryst Growth Des* 11:5362–5369. <https://doi.org/10.1021/cg2009539>
- Shettigar V, Patil PS, Naveen S et al (2006) Crystal growth and characterization of new nonlinear optical chalcone derivative: 1-(4-methoxyphenyl)-3-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-propen-1-one. *J. Cryst. Growth* 295:44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2006.06.047>
- Prabhu AN, Jayarama A, Subrahmanyam Bhat K, Upadhyaya V (2013) Growth, characterization and structural investigation of a novel nonlinear optical crystal. *J. Mol. Struct.* 1031:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.06.057>
- Ribeiro GC, Almeida LR, Napolitano HB et al (2016) Polarization effects on the third-order nonlinear optical properties of two polymorphs of enamine derivative. *Theor. Chem. Accounts* 135:244. <https://doi.org/10.1007/s00214-016-1999-1>
- Feng Q, Li Y, Shi G et al (2016) A photo-controllable third-order nonlinear optical (NLO) switch based on a rhodamine B salicylaldehyde hydrazone metal complex. *J. Mater. Chem. C* 4: 8552–8558. <https://doi.org/10.1039/c6tc01549b>
- Karthiga S, Kalainathan S, Hamada F et al (2016) Synthesis, growth and third-order nonlinear optical properties of quinolinium single crystal-PCLQI. *RSC Adv.* 6:33159–33169. <https://doi.org/10.1039/c6ra05055g>
- Karakas A, Koç ZE, Fridrichová M et al (2012) The investigation of second-order nonlinear optical properties of P-nitrophenylazocouline: second harmonic generation and *ab initio* computations. *J. Theor. Comput. Chem.* 11:209–221. <https://doi.org/10.1142/S0219633612500149>
- Nair DP, Podgórski M, Chatani S et al (2014) The Thiol-Michael addition click reaction: a powerful and widely used tool in materials chemistry. *Chem. Mater.* 26:724–744. <https://doi.org/10.1021/cm402180t>
- Hai M, Liu K, Zhang FG et al (2010) Chiral bifunctional thiourea-catalyzed enantioselective michael addition of ketones to nitroketones. *J. Org. Chem.* 75:1402–1409. <https://doi.org/10.1021/jo901991v>
- Ballini R, Bosica G, Fiorini D et al (2005) Conjugate additions of nitroalkanes to electron-poor alkenes: recent results. *Chem. Rev.* 105:933–971. <https://doi.org/10.1021/cr040602r>
- Devia C, Ferretti FH, a Ponce C, Tomas F (1999) Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4 H X and 4X substituted 2 H (OH) chalcones. *J Mol Struc (Theochem)* 493: 187–197
- Custodio J, Faria E, Sallum L et al (2017) The influence of methoxy and ethoxy groups on supramolecular arrangement of two methoxy-chalcones. *J Braz Chem Soc* 28:2180–2191. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170067>
- De Oliveira GR, De Oliveira HCB, Silva WA et al (2012) Structure and theoretical approaches to a chalcone derivative. *Struct. Chem.* 23:1667–1676. <https://doi.org/10.1007/s11224-012-9972-7>
- Goud BS, Panneerselvam K, Zacharias DE, Desiraju GR (1995) Intramolecular Michael-type addition in the solid state. *J Chem Soc, Perkin Transactions 2*:28–325. <https://doi.org/10.1039/p29950000325>

26. Allen FH (2002) Research papers the Cambridge Structural Database : a quarter of a million crystal structures and rising research papers. 380–388
27. Farrugia LJ (2012) WinGX and ORTEP for Windows : an update. *J. Appl. Crystallogr.* 45:849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>
28. Macrae CF, Bruno IJ, Chisholm JA et al (2008) Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* 41:466–470
29. Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman MA (2017) CrystalExplorer17
30. Toda F, Tanaka K, Kato M (1998) Stereoselective photodimerisation of chalcones in the molten state. *J Chem Soc - Perkin Transactions* 1:1315–1318. <https://doi.org/10.1039/a707380a>
31. McKinnon JJ, Spackman MA, Mitchell AS (2004) Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals
32. Spackman MA, Jayatilaka D (2009) Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* 11:19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>
33. McKinnon JJ, Jayatilaka D, Spackman MA (2007) Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.*:3814–3816. <https://doi.org/10.1039/b704980c>
34. Spackman MA, McKinnon JJ (2002) Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* 4:378–392. <https://doi.org/10.1039/B203191B>
35. Frisch, M J, Trucks, G W, Schlegel, H B, et al (2009) Gaussian 09W reference. Wallingford, USA, 25p
36. Zhang G, Musgrave CB (2007) Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J. Phys. Chem. A* 111: 1554–1561
37. Weinhold F, Landis CR (2001) Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts. *Chem Educ Res Pract* 2:91–104
38. Bader RFW (1980) Quantum topology of molecular charge distributions. III. The mechanics of an atom in a molecule. *J Chem Phys* 73:2871–2883
39. Michelini LJ, Vaz WF, D' Oliveira GD et al (2019) Analysis of two novel 1–4 quinolinone structures with bromine and nitrobenzyl ligands. *J. Mol. Model.* 25:55
40. Spek ALJ (2003) Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* 36:7–13
41. Politzer P, Truhlar DG (2013) Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials: reactivity, structure, scattering, and energetics of organic, inorganic, and biological systems. Springer Science & Business Media
42. Grant, G. H., Richards, W. G. (1996) Computational chemistry, 1st ed. Oxford University Press
43. Bader RF (1991) A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chem. Rev.* 91:893–928
44. Bader RF (2005) The quantum mechanical basis of conceptual chemistry. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* 136: 819–854

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

4.2. Artigo 2 – Synthesis and structural studies of two new anthracene derivates.



Article

Synthesis and Structural Studies of Two New Anthracene Derivatives

Rogério F. Costa ^{1,*}, Marilene S. Oliveira ^{2,3,*}, Antônio S. N. Aguiar ², Jean M. F. Custodio ², Paolo Di Mascio ⁴, José R. Sabino ⁵, Giuliana V. Verde ², João Carlos Perbone de Souza ³, Lauriane G. Santin ⁶, Ademir J. Camargo ², Inaya C. Barbosa ¹, Solemar S. Oliveira ² and Hamilton B. Napolitano ^{2,6}

¹ Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia Nuclear da, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21941-594, RJ, Brazil; inaya@coppe.ufrj.br

² Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis 75001-970, GO, Brazil; toninho.quimica@gmail.com (A.S.N.A.); Jeannmfcustodio@gmail.com (J.M.F.C.); giulianavilaverde@gmail.com (G.V.V.); ajc@ueg.br (A.J.C.); solemar@ueg.br (S.S.O.); hbnapolitano@gmail.com (H.B.N.)

³ Departamento de Agroquímica, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Rio Verde 75901-970, GO, Brazil; joao.perbone@ifgoiano.edu.br

⁴ Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo 05513-970, SP, Brazil; pdmascio@iq.usp.br

⁵ Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia 74690-900, GO, Brazil; jsabino@gmail.com

⁶ Laboratório de Novos de Materiais, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis 75083-515, GO, Brazil; lauriane.santin@docente.evangelicagoianesia.edu.br

* Correspondence: rogerio.costa@coppe.ufrj.br (R.F.C.); marilenes36@gmail.com (M.S.O.)



Citation: Costa, R.F.; Oliveira, M.S.; Aguiar, A.S.N.; Custodio, J.M.F.; Di Mascio, P.; Sabino, J.R.; Verde, G.V.; Souza, J.C.P.d.; Santin, L.G.; Camargo, A.J.; et al. Synthesis and Structural Studies of Two New Anthracene Derivatives. *Crystals* **2021**, *11*, 934. <https://doi.org/10.3390/cryst11080934>

Academic Editors: Antonio Bauzá and Antonio Frontera

Received: 14 July 2021

Accepted: 4 August 2021

Published: 12 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Anthracene derivatives are an interesting class of compounds and modifications in the anthracene ring, producing different compounds with different properties. Structural analysis of anthracene derivatives with modifications in position 9,10 of the aromatic ring is necessary in order to obtain information about its properties. The introduction of groups with polar substituents increases the possibility to modify the molecule lipophilicity, corroborating its use as bioimaging probes. Anthracene derivatives are used in many biochemical applications. These compounds can react with molecular singlet oxygen [$O_2 ({}^1 \Delta_g)$], a reactive oxygen species, through the Diels–Alder reaction [4 + 2] to form the respective endoperoxide and to be used as a chemical trap in biological systems. Thus, the structural and crystalline characterizations of two anthracene derivatives are presented in this work to obtain information about their physical-chemical properties. The compounds were characterized by Fourier-transform infrared spectroscopy, thermogravimetric analyses and scanning electron microscopy. The molecular structures of the compounds were studied by the Density Functional Theory, M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory in the gas phase. From the results obtained for the frontier molecular orbitals, HOMO and LUMO, and from the Molecular Electrostatic Potential map, it was possible to predict the chemical properties of both compounds. The supramolecular arrangements were also theoretically studied, whose molecules were kept fixed in their crystallographic positions, through the natural bonding orbitals analysis to check the stability of interactions and the quantum theory of atoms in molecules to verify the type of intermolecular interaction between their molecules, as well as how they occur.

Keywords: anthracene derivatives; structural characterization; fluorescence; singlet molecular oxygen

1. Introduction

Anthracene and its derivatives are an important class of compounds and have been extensively investigated in different areas. Some anthracene derivatives exhibit interesting properties in the materials science area, which are involved in the composition of electronic

and photonic devices. Bimolecular photochemical reactions of anthracenes are of special interest, especially because it also possesses photochromic properties. These properties are based on the photodimerization reaction and can be used in the design of optical, electronic, or magnetic switches incorporated in mesophases, polymers, films, or crystals [1–4]. Anthracene derivatives have also been widely used in many biochemical applications because of their fluorescent properties and their ability to react with singlet molecular oxygen [$O_2 (^1\Delta_g)$]—a reactive oxygen species (ROS) capable of causing damage in DNA biomolecules, proteins, and lipids. Anthracene derivatives show higher fluorescence quantum yield according to modifications at the 9,10 ring positions. The change in substituents may also provide compounds with lipophilic properties, which can be used as probes in biological systems. This ability to alter the structure of anthracene can provide different molecules especially for use in bioimaging and chemical uptake of $O_2 (^1\Delta_g)$, forming an endoperoxide via the Diels–Alder [4 + 2] reaction [5–11].

Anthracene alone does not react with $O_2 (^1\Delta_g)$, and the direct binding of electron-attractive groups to the aromatic ring would decrease its reactivity. Thus, at least one or, preferably, two donor groups of electrons must be present at the 9,10 ring positions to allow cycloaddition [4 + 2] and stabilize the endoperoxide. Thus, the methyl groups of 9,10-dimethylanthracene or bromo in the 9,10-dibromoanthracene provide a suitable position for substituent entry, since the alkyl chain enables a good separation between the hydrophilic group and the anthracene ring [5–11]. In addition, the modifications in the 9,10 positions of the ring give molecules with different spectroscopic properties, such as fluorescence intensity, solubility, reactivity and capacity to be used in biological systems [12].

The synthesis of new compounds with less time and steps to be used in biological systems has been a challenge. In recent years, an anthracene derivative—the 3,3'-(9,10-anthracenediyl) bisacrylate (DADB) with fluorescent properties—was synthesized using the Heck reaction and shown to be able to cross the plasma membrane. However, the reduction of the double bonds of DADB produces a derivative, the diethyl 9,10-anthracenedipropionate (DEADP) (Figure 1), with higher fluorescence intensity and better reactivity with $O_2 (^1\Delta_g)$, by the difference in the reactivity constant, k_t (2.20×10^6 and $2.65 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [13,14].

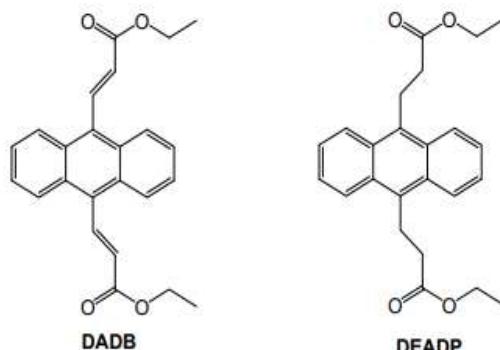


Figure 1. Chemical structure of anthracene derivatives diethyl-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10-diyl)di(prop-2-enoate) (DADB) and diethyl-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10-diyl)di(prop-2-enoate) (DEADP).

With that in mind, the study of the properties of anthracene derivatives and their crystallographic characterization will be useful in understanding the characteristics of these compounds and the properties to be used as an $O_2 (^1\Delta_g)$ chemical trap and in assisting the development of other compounds with modifications in the anthracene ring to be used in biological systems. Thus, this work aims to analyze the structure of two anthracene

derivatives with ideal characteristics for use as a fluorescent probe related to its reactivity toward O₂ (¹Δ_g) in biological systems.

2. Experimental and Computational Procedures

2.1. Synthesis and Spectroscopic Analysis

Anthracene derivatives diethyl-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10-diyl)di(prop-2-enoate) (DADB) and diethyl-(2E,2'E)-3,3'-(anthracene-9,10-diyl)di(prop-2-enoate) (DEADP) were synthesized by the methodology presented by Oliveira et al. [13,14]. Spectroscopic analysis by Fourier-Transform Infrared (FTIR). (PerkinElmer, Anápolis, GO, Brazil) was carried out in a Frontier Perkin Elmer equipment in the region of 400–4000 cm⁻¹, recording by 14 scans of accumulations using KBr pellets (PerkinElmer, Anápolis, GO, Brazil).

2.2. Thermogravimetric Analysis

A thermogravimetric analysis (TGA/DTG) of Pyris 1 Perkin Elmer (PerkinElmer, Anápolis, GO, Brazil) was used to obtain TGA curves. Sample masses were of 5.672 mg to DADB and 4.567 mg to DEADP, with a heating rate of 10 °C/min, a flow rate of 20 mL/min was used in a nitrogen atmosphere with a heating range of 30 to 500 °C.

2.3. Scanning Electronic Microscopy

The DADB and DEADP crystals were analyzed by a Hitachi TM3030Plus Tabletop Microscope (Hitachi, Anápolis, GO, Brazil) attached to a carbon surface.

2.4. X-ray Crystallography

Single crystals of DADB and DEADP, suitable for X-ray study, were obtained by slow evaporation of a solution of hot methanol at room temperature 295(2) K. DADB and DEADP data collection was performed using the Kappa Apex II Duo diffractometer (Bruker-AXS, Goiânia, GO, Brazil) operating with Cu-Kα. Structure solutions were obtained using Direct Methods implemented in SHELXS [15] and the final refinement was performed with full matrix least-squares on F² using SHELXL [15]. The programs ORTEP-3 [16], SHELXS/SHELXL [15] were used within WinGX [16] software package. All hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined with fixed individual displacement parameters [Uiso(H) = 1.2 or 1.5 Ueq] following the rinding model (C–H bond lengths of 0.97 and 0.96 Å for aromatic and methyl groups, respectively). Geometric parameters of DADB and DEADP were validated and studied through Mercury [17] and Platon [18] softwares. Crystallographic information files for DADB and DEADP were deposited in the Cambridge Structural Database [19] under codes 2098280 and 2098281, respectively. Copies of data can be obtained free of charge at www.ccdc.cam.ac.uk (accessed on 3 August 2021).

2.5. Hirshfeld Surface Analysis

The supramolecular arrangements of DADB and DEADP were analyzed by Hirshfeld surface (HS). First, the intensity of the weaker C–H ··· O was studied through distance function d_{norm} available on Crystal Explorer software [20]. This function combines d_i (distance from an inner molecule to the surface) and d_e (distance from an outer molecule to the surface) contacts in a unique surface by normalizing them in the function of Van der Waals radii following Equation [21]:

$$d_{norm} = \frac{\left(d_i - r_i^{vdW}\right)}{r_i^{vdW}} + \frac{\left(d_e - r_e^{vdW}\right)}{r_e^{vdW}} \quad (1)$$

where r_i^{vdW} and r_e^{vdW} are the van der Waals radii. The shape index surface was used to study the π ··· π interactions involved in the crystal packings of both compounds. This function is based on concave or convex curvature observed in the molecule and indicates the places of interactions. Finally, d_i and d_e contacts were plotted in a 2D graph named fingerprints to quantify the percentage of each interaction.

2.6. Molecular Modeling Analysis

Density Functional Theory (DFT)—formulated initially in 1964 by Pierre Hohenberg, Walter Kohn and Lu Jeu Sham [22,23]—is among the most important methods used in the quantitative description of the properties of molecular systems. Modern implementations for DFT calculations offer the advantage of low computational cost and precision in the results of properties of molecular systems. Thus, in order to understand a little more about the molecular structures of DADB and DEADP, calculations were carried out at M06-2X/6-311G++(d,p) level of theory, in gas phase, implemented in the Gaussian09 software package [24]. The generated inputs were obtained from X-ray diffraction data.

Frontier molecular orbitals (FMO), where HOMO (highest occupied molecular orbital) and LUMO (lower unoccupied molecular orbital) are the most important, were obtained to describe molecular electronic structure, the stability and the reactivity in the compounds studied in this paper [25]. DFT methods provide a good theoretical basis for qualitative interpretation of molecular orbitals.

The molecular electrostatic potentials were calculated by potentials $V(\mathbf{r})$ at point \mathbf{r} in space:

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

and the molecular electrostatic potentials (MEP) maps were obtained. In Equation (2), the Z_{α} variable is the charge on nuclei α at point \mathbf{r}_{α} and $\rho(\mathbf{r}')$ is the charge density at point \mathbf{r}' [26]. The first term represents the electrostatic potential created by the nucleus and the second term is created by the electrons as a function of the electronic density [27]. Electronic isodensity surfaces are applied in several areas of theoretical chemistry, playing an important role in understanding the intermolecular interactions of compounds, molecular properties, reactivity, crystalline packaging, solvation, drug action and its chemical analogues, and so on.

The supramolecular arrangements in the crystals of DADB and DEADP compounds were theoretically studied in this paper aiming to understand the intermolecular interactions qualitatively and quantitatively. In this case, the molecular arrangements were constructed so that the atoms were kept fixed in their crystallographic positions. The complexation energies were analyzed at the level of theory DFT/M06-2X/6-311++G(d,p) and corrected by counterpoise theory [28], so that each of the interactions observed experimentally by diffraction X-ray were quantified. The heavy atoms of both compounds were kept fixed in their crystallographic positions, while the hydrogens remained free throughout the calculations. With the same level of theory, natural bonding orbitals (NBO) calculations [29,30] were carried out to check the stability of the interactions, through the measure of the intermolecular hyperconjugation between donor orbitals (Lewis type) and acceptor orbitals (non-Lewis type) estimated by the perturbation formula second order,

$$E_{i \rightarrow j^*}^2 = -n_{\sigma} \frac{\langle \sigma_i | F | \sigma_j^* \rangle^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} = -n_{\sigma} \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i}, \quad (3)$$

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

Through analysis in the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM), it was possible to determine the type of interaction present according to the critical points obtained by the topological properties of both crystal systems [31].

3. Results and Discussion

3.1. Spectroscopy Analysis

The DADB derivatives were synthesized by C–C coupling Heck reaction following the procedure described by Oliveira et al. [13,14]. In terms of this mechanism, it is important

to mention that the preference of structural form obtained is the trans-trans DADB. In the second step of synthesis, DEADP is obtained by reduction of double bonds, using KCOOH in the presence of catalyzed Pd. These compounds present different spectroscopy properties. The modifications in the substituent of the ring are of fundamental importance in obtaining derivatives with better properties to be used in biological systems.

As related by Oliveira et al. [13,14], the absorption and emission spectra of DEADP, gives three well-defined absorption bands at 356, 375 and 396 nm, and emission bands at 400, 424 and 449 nm, whereas DADB has a broad band of absorption and fluorescence spectra, due to the presence of the double bonds at the 9,10 position of the anthracene ring producing an electron delocalization in the structure, with a maximum absorption at 260 and 405 nm and a maximum fluorescence emission at 525 nm with excitation at 405 nm in acetonitrile. The quantum yield of fluorescence at room temperature to DADB and DEADP compared to Rhodamine B (at a concentration of 1×10^{-6} mol·L⁻¹ in MeCN; $\lambda_{ex} = 400$ nm, $\Phi = 0.65$) was $\Phi = 0.230 \pm 0.002$ and 0.352 ± 0.01 in MeCN, respectively [13,14].

The infrared spectrum of the DADB derivative obtained is presented along with the spectrum of the DEADP derivative in Figure 2. The spectrum shows peaks in the region of 2900–3000 cm⁻¹ referring to the C–H and C=C groups and it is observed the influence of double bond in the intensity of signals in this region, the presence of the C=O at 1600 cm⁻¹ and peaks in the 1200 cm⁻¹ region characteristic of the C–O group. It is observed the higher contribution of signals characterized by C–H in the DEADP structure in the range of 1300–1400 cm⁻¹.

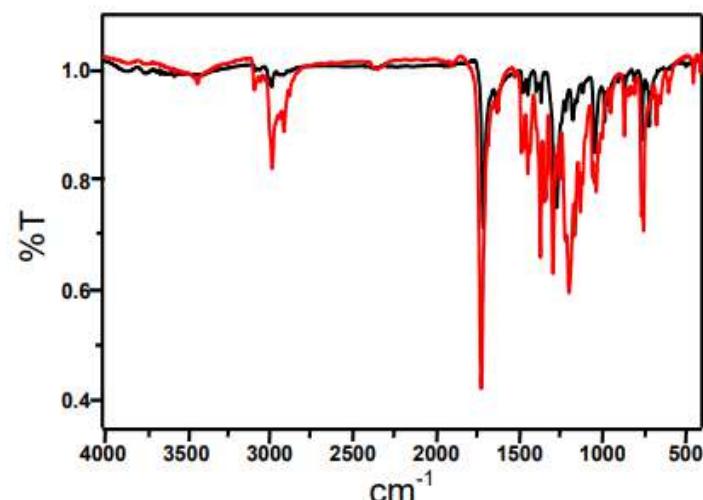


Figure 2. Infrared spectra of DADB (—) and DEADP (—).

3.2. Thermogravimetric Analysis

Thermal stability of the derivatives was analyzed by thermogravimetry under nitrogen atmosphere. Figure 3 shows the TGA/DTG curves for the DADB and DEADP derivatives. The curves show that the compounds are thermally stable up to 250 °C. For the DADB derivative, the curve is well characterized by a mass loss of 80% defined by the DTG with maximum point of 350 °C (Figure 3b). The DEADP derivative presents two mass losses of 55 and 36%, characterized by the DTG with maximum points of 300 and 330 °C. This shows that the absence of the double bond favors the presence of two mass losses in the structure of the DEADP, by the change of the conjugation in the molecule.

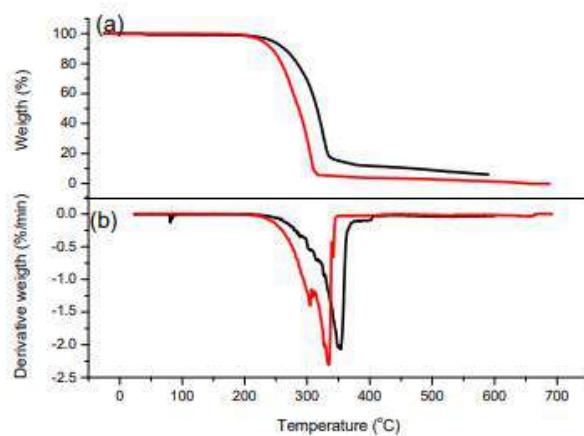


Figure 3. TGA (a) e DTG (b) analysis of DADB (—) and DEADP (—) in N₂ atmosphere at rate heating of 10 °C min⁻¹.

3.3. Scanning Electronic Microscopy

Figure 4 shows the micrograph imaging obtained for DADB (Figure 4a,b) and DEADP (Figure 4c,d) derivatives after recrystallization with methanol. A variation in morphology is observed from one derivative to another. In the DADB derivative, the crystal formation shows well-defined fine needles, whereas in the DEADP derivative, the formation of smaller crystals occurs but is also defined. The micrographs show the crystal formation of the two compounds analyzed.

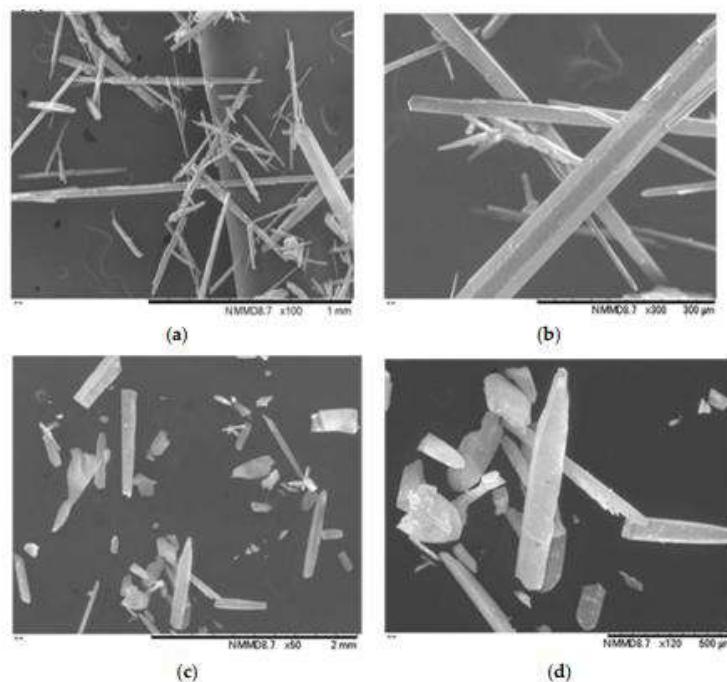


Figure 4. Microographies (SEM) of the crystals after recrystallization with methanol of DADB (a) 100× and (b) 300×, and DEADP (c) 50× and (d) 300×.

3.4. Solid State Studies

DADB is an anthracene analogue in which two acrylate groups are *para*-bonded to aromatic ring B. This compound crystallized in the monoclinic crystal system and space group $P2_1/c$. Its unit cell measures $a = 13.0556(3)$ Å, $b = 4.03270(10)$ Å, $c = 18.0384(4)$ Å and $\beta = 90.7920(10)^\circ$. Besides crystallographic symmetry, DADB has molecular symmetry as an inversion center i above the gravity center of aromatic ring B. An Ortep diagram showing the atom displacement with 50% probability level and numbering scheme of DADB is presented in Figure 5a. DEADP is the result of the addition to the acrylate group, presenting two sp^3 carbons bound to ring B. DEADP crystallized in the centrosymmetric space group $C2/c$, with eight asymmetric units (AU) in the unit cell and half molecular unit per UA. The ORTEP representation of DEADP is shown in Figure 5b, as well as the numbering scheme used in the structural description. The refinement indicated that DEADP has a dynamic disorder in O_1 , O_2 , C_{11} and C_{12} atoms in which the dominant conformation corresponds to 85%. The main crystallographic data are tabulated in Table 1.

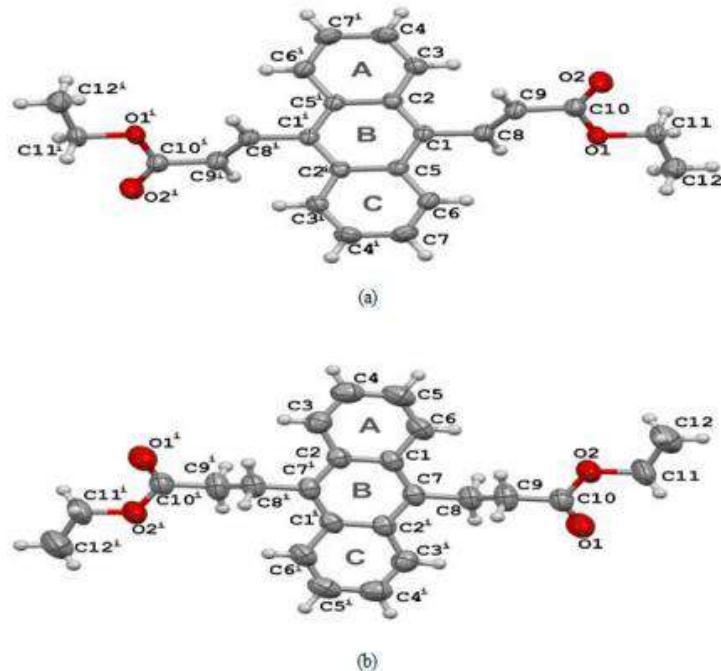


Figure 5. ORTEP view of DADB (a) and DEADP (b) with atom displacement ellipsoids drawn at 50% probability level.

Geometric parameters of DADB showed that it has a non-planar conformation by analyzing the angle formed between the planes of acrylate and anthracene groups ($\omega_1 = 48.72^\circ$). On the other hand, the acrylate portions can be considered planar since the unique planarity deviation is a slight twist around the σ -bond C_9-C_{10} ($\omega_1 = 12.09^\circ$). A conformational analysis was performed on two flexible dihedral angles $C_8-C_9-C_{10}-O_1$ (carbonyl and olefin groups) and $C_2-C_1-C_8-C_9$ (olefin and anthracene groups), indicating that carbonyl groups adopt an anti-periplanar conformation regarding olefin moiety, while the last one has a syn-clinal conformation regarding the anthracene group. Like DADB, the ethyl portion of DEADP is nonplanar to the anthracene group (the angle formed between the planes, ω_1 , is 25.38°).

Table 1. Crystal data and structure refinement for DADB and DEADP.

Empirical Formula	C ₂₄ H ₂₂ O ₄ (DADB)	C ₂₄ H ₂₆ O ₄ (DEADP)
Formula weight	374.42	378.46
Temperature	296(2) K	298(2) K
Wavelength	1.54178 Å	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic; P 2 ₁ /c	Monoclinic; C 2/c
a = 13.0556(3) Å	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
b = 4.03270(10) Å	$\beta = 90.7920(10)^\circ$	$\beta = 113.062(2)^\circ$
c = 18.0384(4) Å	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	949.62(4) Å ³	2073.71(14) Å ³
Z, Density (calculated)	2; 1.309 Mg/m ³	1.212 Mg/m ³
Absorption coefficient, F(000)	0.714 mm ⁻¹ ; 396	0.654 mm ⁻¹ ; 808
Crystal size	0.071 × 0.138 × 0.372 mm ³	0.470 × 0.202 × 0.144 mm ³
Theta range for data collection	3.385 to 68.159°	3.349 to 66.783°
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -3 ≤ k ≤ 4, -21 ≤ l ≤ 21	-32 ≤ h ≤ 33, -5 ≤ k ≤ 3, -18 ≤ l ≤ 17
Reflections collected; Independent reflections	5976; 1686 [R(int) = 0.0232]	6387; 1724 [R(int) = 0.0275]
Completeness to theta	98.1%	92.20%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	1686/0/129	1724/3/141
Goodness-of-fit on F ²	1.068	1.077
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R ₁ = 0.0338, wR ₂ = 0.0958	R ₁ = 0.0450, wR ₂ = 0.1423
R indices (all data)	R ₁ = 0.0384, wR ₂ = 0.0992	R ₁ = 0.0568, wR ₂ = 0.1562
Extinction coefficient	0.0028(6)	0.0006(3)
Largest diff. peak and hole	0.147 and -0.133 e·Å ⁻³	0.235 and -0.206 e·Å ⁻³

For DADB, the carbonyl group often assists in aggregation via two weak C–H ··· O interactions. These interactions are responsible for assembling the acrylate groups as follows: the first one [C₁₁–H₁₁ ··· O_{2i}; d_(D-H) = 0.970 Å; d_(D-A) = 3.137 Å; d_(H ··· A) = 2.777 Å; $\angle = 102.69^\circ$] gives rise to a 1D zigzag chain with C(13) motif, represented by the color green in Figure 6a. Then, the second one [C₁₁–H₁₁ ··· O_{2i}; same geometric parameters of C₁₁–H₁₁ ··· O_{2i}] forms a complementary 1D chain, also with C(13) motif that connects two green chains as a layer almost parallel to (1 0 3), represented by the color blue in Figure 6b,c. The crystal packing of DEADP is like that of DADB, since it is stabilized by two C–H ··· O interactions. The first interaction [C₅–H₅ ··· O_{1i}; d_(D-H) = 0.931 Å; d_(D-A) = 3.541 Å; d_(H ··· A) = 2.641 Å; $\angle = 162.74^\circ$] forms a chain along the c axis, while the second interaction [C_{5i}–H_{5i} ··· O_{1i}; d_(D-H) = 0.931 Å; d_(D-A) = 3.541 Å; d_(H ··· A) = 2.641 Å; $\angle = 162.74^\circ$] links these chains to form a layer parallel to (100).

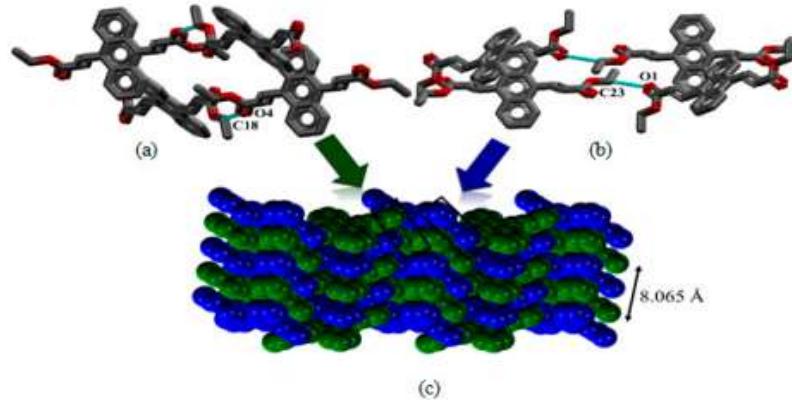


Figure 6. Two independent chains formed by weak intermolecular interactions of DADB (a,b); followed by the supramolecular arrangement in (c). Similar chains are separated by 8.065 Å, represented by the green and blue colors.

The supramolecular arrangements of DADB and DEADP were also evaluated from HS analysis. By combining d_i (distance from the inner molecule to the surface) and d_e (distance from the outer molecule to the surface) in the function of their Van der Waals radii, it is possible to generate a surface named d_{norm} . This surface is based on a scale color ranging from blue (less intense) to red (more intense). In this sense, the weak intermolecular interactions of DADB are shown as red dots on the surface, as seen in Figure 7a. The 2D fingerprint plot of O···H contacts is also shown, indicating their percentage. Although interactions (1) and (2) present high intensity on d_{norm} surface, the fingerprint indicates d_e and d_i around 1.5 Å as weak interactions. On the other hand, interactions (3) and (4), represented in both the HS and fingerprint plots of Figure 7b, presented d_e and d_i around 1.4 Å for DEADP.

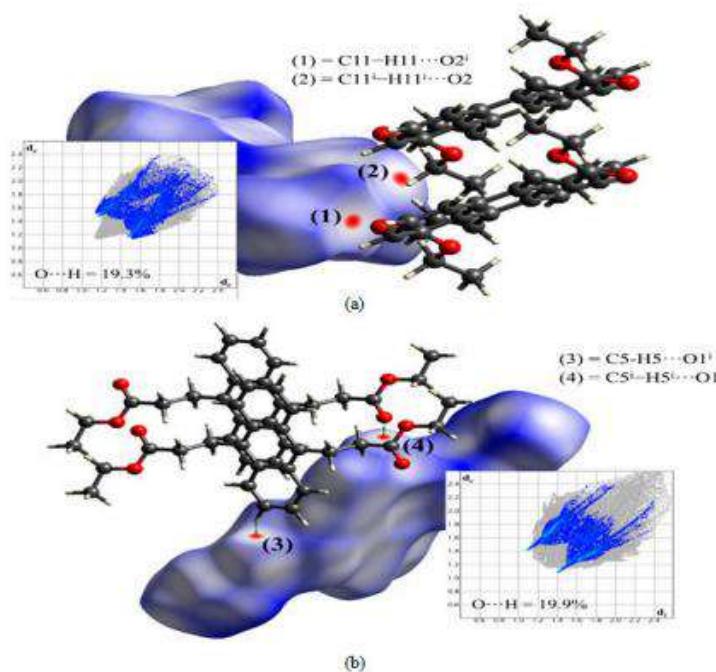


Figure 7. Hirshfeld surface d_{norm} confirming the intermolecular interactions of DADB (a) and the 2D fingerprint plot of O-H contacts (b).

The π delocalization presented on the anthracene portion provides a planar conformation to it. Hence, the crystal packing of DADB is also stabilized by $\pi \cdots \pi$, as represented in Figure 8a, and observed in all aromatic rings ($C_g \cdots C_g = 4.033 \text{ \AA}$). The confirmation of this interaction is given from the shape index surface (Figure 8b) as red and blue triangular shapes above aromatic rings, representing the places where two molecules meet each other.

In addition, $\pi \cdots \pi$ interactions have two specific features in the 2D fingerprint plots of C ··· C contacts: (a) a triangular shape around $2.2 \text{ \AA} > d_e$ and $d_i > 1.7 \text{ \AA}$; and (b) high incidence of contacts with $d_e \approx d_i \approx 1.8$, concerning the stacking of aromatic rings. Even having an anthracene portion, DEADP adopts a conformation which stabilizes the DEADP crystal packing with C-H ··· π interactions, shown in Figure 8c [$C_8\text{-H}_{8A} \cdots C_{gA}$; $d(D\text{-H}) = 0.969 \text{ \AA}$; $d(D\text{-A}) = 3.628 \text{ \AA}$; $d(H \cdots A) = 2.987 \text{ \AA}$; $\angle = 124.67^\circ$; $C_8\text{-H}_{8B} \cdots C_{gB}$; $d(D\text{-H}) = 0.969 \text{ \AA}$; $d(D\text{-A}) = 3.803 \text{ \AA}$; $d(H \cdots A) = 3.151 \text{ \AA}$; $\angle = 126.06^\circ$; $C_8\text{-H}_{8A} \cdots C_{gA}$; $d(D\text{-H}) = 0.931 \text{ \AA}$; $d(D\text{-A}) = 3.937 \text{ \AA}$; $d(H \cdots A) = 3.256 \text{ \AA}$; $\angle = 131.75^\circ$]. These contacts are 21.2% of the total and are characterized both as red regions over aromatic rings A, B and C (acceptor regions) and blue regions over ethyl hydrogens (donor regions) (Figure 8d).

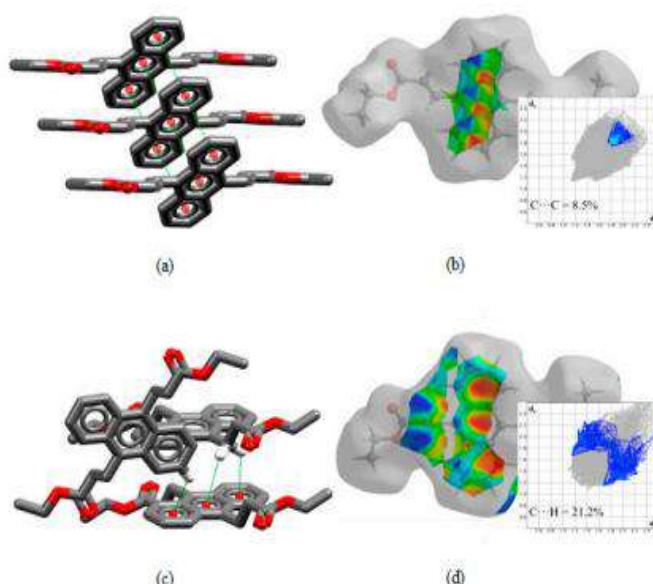


Figure 8. Representation of $\pi \cdots \pi$ interactions (a) and the shape index surface followed by 2D fingerprint plot (b) confirming the stacking of DADB; C–H $\cdots \pi$ interactions (c) and the shape index surface followed by 2D fingerprint plot (d) confirming the arrangement of DEADP.

3.5. Molecular Modeling Analysis

Molecular geometry plays an important role in understanding the chemical structure of the compounds. The lengths and angles bond molecules of the DADB and DEADP compounds are shown in Tables 2 and 3. The results obtained by DFT/M06-2X/6-311G++(d, p) level of theory agree with the experimental data, according to the correlation factor $R_{\text{DADB}} = 0.9825$ and $R_{\text{DEADP}} = 0.9816$ to bond lengths, and $R_{\text{DADB}} = 0.9339$ and $R_{\text{DEADP}} = 0.9786$ to angle and show by graphs present by Figures 9 and 10.

Table 2. Reactivity index of DADB and DEADP compounds.

Molecular Parameters	Dadb (kcal·mol ⁻¹)	Deadp (kcal·mol ⁻¹)
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$	116.04	121.91
Electronegativity (χ)	157.31	152.40
Chemical Potential (μ)	-99.29	-91.44
Chemical Hardness (η)	58.02	61.00
Global Electrophilicity (ω)	61.86	65.44

The bond lengths obtained by theoretical calculations in the aromatic region of the compounds also agree with the values found for the anthracene molecule by measuring X-ray diffraction [32]. The average lengths of the –C–O– and –C=O bonds in the carboxyl group in both compounds correspond to 1.35 Å and 1.22 Å, respectively. Unsaturation in the vinyl group of DADB ($-\text{C}_8=\text{C}_9-$) has a length equal to 1.34 Å, whereas the saturation of the same carbon atoms in DEADP ($-\text{C}_8-\text{C}_9-$) has an average length of 1.53 Å. The aliphatic group covalently connected to the anthracene B ring through the $-\text{C}_1-\text{C}_8-$ bonds in the DADB with an average length of 1.48 Å and the $-\text{C}_7-\text{C}_8-$ bonds in the DEADP with an average length of 1.51 Å. The average length of $-\text{C}_1-\text{C}_8-$ bonds in DADB is 2.3% shorter than the equivalent $-\text{C}_7-\text{C}_8-$ bond in DEADP. In addition, the average length of $-\text{C}_9-\text{C}_{10}-$ bonds in DADB is 2.6% shorter than in DEADP. On the other hand, the average length of the $-\text{C}=\text{O}$ bonds of the carbonyls in DADB is 2.4% higher than in DEADP. The aforementioned differences are related to the presence of π electrons in the $-\text{C}_8=\text{C}_9-$ bonds of the DADB that resonate with the π electrons of the aromatic ring of anthracene. On the other hand,

the π electrons that resonate in this region result in the repulsion of the electrons from the $-\text{C}=\text{O}$ bond, causing its elongation.

Table 3. Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311G(d,p) level of theory for DADB.

	Donor (i)	ED (i)	Acceptor (j)	ED (j)	E^2 (kcal·mol $^{-1}$)	$E_j - E_i$ (a.u.)	$F(i,j)$ (a.u.)
Frontal Interaction							
Unit 1 to 2	$\sigma(\text{C}_{11}-\text{H})$	1.9855	$\sigma^*(\text{C}_{11}-\text{H})$	0.0211	0.10	1.08	0.009
	$\eta_1(\text{O}_{2i})$	1.9773	$\sigma^*(\text{O}_1-\text{C}_{11})$	0.0359	0.46	1.11	0.020
	$\eta_1(\text{O}_{2i})$		$\sigma^*(\text{C}_{12}-\text{H})$	0.0046	0.10	1.28	0.010
	$\eta_2(\text{O}_{2i})$	1.8649	$\sigma^*(\text{O}_1-\text{C}_{11})$	0.0359	0.13	0.67	0.008
Unit 2 to 1	$\sigma(\text{C}_{11}-\text{H})$	1.9852	$\sigma^*(\text{C}_{11}-\text{H})$	0.0205	0.07	1.05	0.008
	Axial Interaction						
Unit 1 to 2	$\pi(\text{C}_3-\text{C}_4)$	1.7752	$\pi^*(\text{C}_{11}-\text{C}_{2i})$	0.4056	0.13	0.37	0.007
			$\pi^*(\text{C}_1-\text{C}_3)$	0.3934	0.19	0.38	0.008
	$\pi(\text{C}_2-\text{C}_3)$	1.5062	$\pi^*(\text{C}_{2i}-\text{C}_2)$	0.4979	0.06	0.33	0.004
	$\sigma(\text{C}_8-\text{H})$	1.9686	$\pi^*(\text{C}_1-\text{C}_3)$	0.3934	0.18	0.34	0.007
Unit 2 to 2	$\pi(\text{C}_6-\text{C}_7)$	1.7806	$\pi^*(\text{C}_6-\text{C}_7)$	0.2097	0.13	0.67	0.009
			$\pi^*(\text{C}_3-\text{C}_4)$	0.2028	0.15	0.39	0.007
	$\sigma(\text{C}_{11}-\text{H})$	1.9853	$\sigma^*(\text{C}_{10}-\text{H})$	0.0180	0.05	1.28	0.007
	$\sigma(\text{C}_{12}-\text{H})$	1.9865	$\sigma^*(\text{C}_{11}-\text{H})$	0.0210	0.06	1.04	0.007
Unit 1 to 1	$\pi(\text{C}_1-\text{C}_2)$	1.6016	$\pi^*(\text{C}_3-\text{C}_4)$	0.2028	0.23	0.37	0.009
	$\pi(\text{C}_6-\text{C}_7)$	1.7848	$\sigma^*(\text{C}_8-\text{H})$	0.0225	0.18	0.83	0.011
	$\sigma(\text{C}_9-\text{H})$	1.9741	$\sigma^*(\text{C}_3-\text{H})$	0.0155	0.06	1.12	0.007
	$\pi(\text{C}_{10}-\text{O}_2)$	1.9800	$\sigma^*(\text{C}_{11}-\text{H})$	0.0214	0.32	0.95	0.16
Unit 2 to 1	$\sigma(\text{C}_{11}-\text{H})$	1.9857	$\sigma^*(\text{C}_{12}-\text{H})$	0.0096	0.07	1.07	0.008
			$\pi^*(\text{C}_8-\text{C}_9)$	0.0158	0.07	0.48	0.005
	$\eta_2(\text{O}_{1i})$	1.8133	$\pi^*(\text{C}_{10}-\text{O}_2)$	0.2290	0.07	0.45	0.005
	$\eta_2(\text{O}_1)$	1.8125	$\sigma^*(\text{C}_{12}-\text{H})$	0.0101	0.18	0.88	0.012
Unit 2 to 2	$\pi(\text{C}_{11}-\text{O}_2)$	1.6016	$\pi^*(\text{C}_8-\text{O}_4)$	0.2029	0.23	0.37	0.009
	$\pi(\text{C}_8-\text{O}_2)$	1.5061	$\pi^*(\text{C}_{11}-\text{O}_5)$	0.3933	0.18	0.34	0.007
			$\sigma^*(\text{C}_8-\text{H})$	0.0225	0.18	0.83	0.011
	$\pi(\text{C}_6-\text{C}_7)$	1.7848	$\pi^*(\text{C}_{6i}-\text{C}_7)$	0.2056	0.20	0.40	0.008
Unit 1 to 1	$\sigma(\text{C}_9-\text{H})$	1.9741	$\sigma^*(\text{C}_8-\text{H})$	0.0155	0.06	1.12	0.007
	$\pi(\text{C}_{10}-\text{O}_3)$	1.9800	$\sigma^*(\text{C}_{11}-\text{H})$	0.0214	0.32	0.95	0.016
	$\sigma(\text{C}_{11}-\text{H})$	1.9857	$\sigma^*(\text{C}_{12}-\text{H})$	0.0096	0.07	1.07	0.008
	$\pi(\text{C}_3-\text{C}_4)$	1.7753	$\pi^*(\text{C}_{11}-\text{C}_5)$	0.3933	0.19	0.38	0.008
Unit 2 to 1	$\sigma(\text{C}_8-\text{H})$	1.9686	$\pi^*(\text{C}_1-\text{C}_2)$	0.2098	0.13	0.67	0.009
	$\pi(\text{C}_6-\text{C}_7)$	1.7805	$\pi^*(\text{C}_3-\text{C}_4)$	0.2029	0.20	0.40	0.008
	$\sigma(\text{C}_{11}-\text{H})$	1.9852	$\sigma^*(\text{C}_{10}-\text{O}_2)$	0.0180	0.05	1.28	0.007
	$\sigma(\text{C}_{12}-\text{H})$	1.9865	$\sigma^*(\text{C}_{11}-\text{H})$	0.0210	0.06	1.04	0.007
Unit 2 to 2	$\eta_2(\text{O}_{1i})$	1.8125	$\sigma^*(\text{C}_{12}-\text{H})$	0.0101	0.18	0.88	0.012
	$\eta_2(\text{O}_{1i})$	1.8133	$\pi^*(\text{C}_8-\text{C}_9)$	0.0568	0.07	0.48	0.005

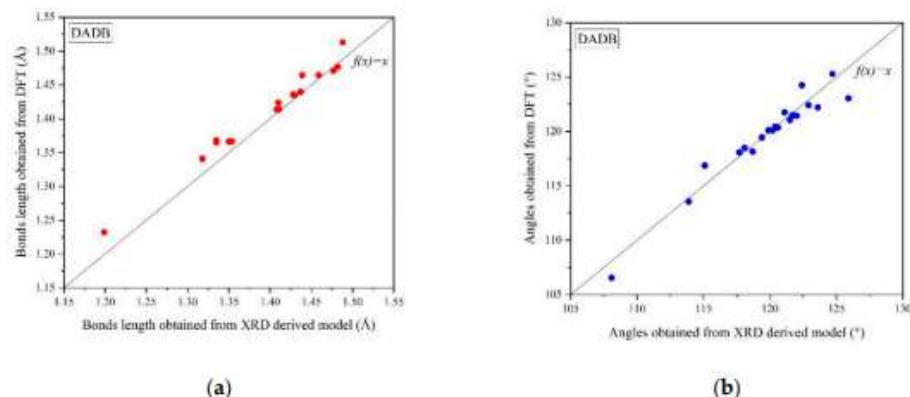


Figure 9. Comparison between the (a) bond lengths and (b) angles obtained using DFT method (M06-2X) and experimental result for DADB molecule.

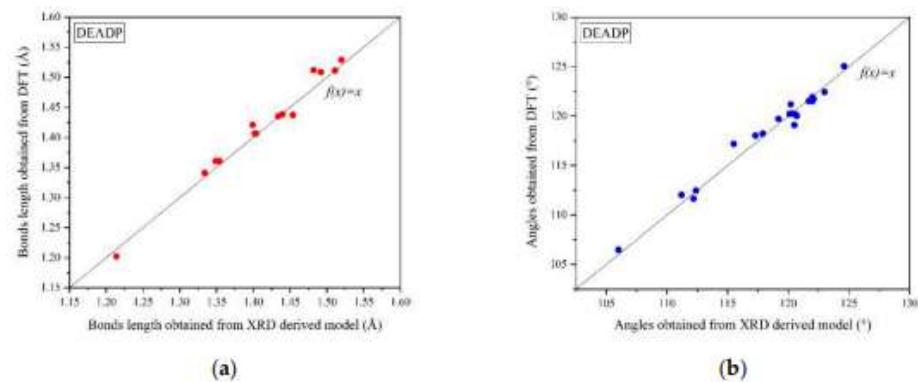


Figure 10. Comparison between the (a) bond lengths and (b) angles obtained using DFT method (M06-2X) and experimental result for DEADP molecule.

In fact, the largest deviations observed for the angles between the two compounds are found at the atoms of C₈ and C₉. The angles $-C_1-C_8-C_9-$ and $-C_8-C_9-C_{10}-$ are respectively 5.29° and 3.04° larger, compared to the 120° value of the plane trigonal geometry in the DADB. In the DEADP composite, the angles of the tetrahedral geometry are altered in relation to the value of 109.5° , which increase 2.53° and 2.44° in $-C_7-C_8-C_9-$ and $-C_8-C_9-C_{10}-$, respectively. Both the anthracene aromatic ring and the aliphatic groups are coplanar in both compounds. However, these groups of molecules are in different planes when their dihedral angles are evaluated. In the DADB molecule, the aliphatic and aromatic groups are located at 56.60° , when we look at the dihedral angle $-C_2-C_1-C_8-C_9-$; on the other hand, in the DEADP molecule, these groups are at an average distance of 88.01° , when we look at the dihedral angle $-C_2-C_7-C_8-C_9-$.

The energies of the frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO), obtained by the DFT calculations, for the compounds studied in this paper, are shown in Figure 11. These data are important parameters in the electronic description of the chemical compound, as they help in the understanding of chemical reactivity and kinetic stability of molecules. HOMO corresponds to the ability that the molecule must donate electrons, while LUMO, to receive electrons, and, thus, for large values of the difference between their $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ energies, the molecule is highly stable, which means that the compound has low reactivity in chemical reactions, and vice versa. $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ calculations showed that the DADB molecule is more reactive than the DEADP molecule. The differences between the energies

of the molecular orbitals, $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$, show that the DADB molecule is chemically less stable than the DEADP molecule. This is justified by the presence of π electrons located in the unsaturation between atoms C₈ and C₉, in DADB. Furthermore, the energies of the frontier orbitals play an important role in describing the electronic structure, as well as the chemical reactivity of molecules. Important descriptors can be drawn from these values, such as electronegativity χ , chemical potential $\mu = -\chi$, hardness η and softness $\sigma = 1/\eta$, defined by the expressions

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = -\frac{I + A}{2} = -\chi, \quad \eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} = \frac{I - A}{2} \quad \text{and} \quad \omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

where E is the energy of the system, N is the number of electrons, $I = -E_{\text{HOMO}}$ is the ionization potential, $A = -E_{\text{LUMO}}$ is the electron affinity [33]. Table 2 brings the reactivity indexes for the DADB molecules and the DEADP molecule.

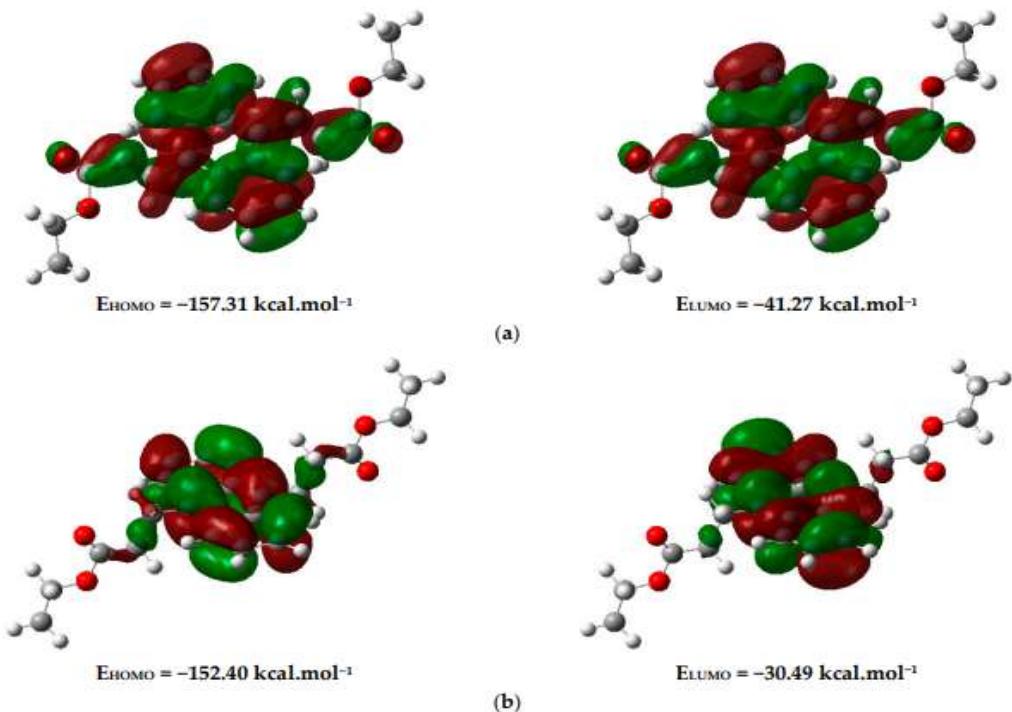


Figure 11. Frontier orbitals HOMO and LUMO for the (a) DADB and (b) DEADP molecule, obtained by DFT/M06-2X/6-311G++(2d, 2p) level of theory.

The electronic isodensities [25,29] for the DADB and DEADP molecules are shown in the electrostatic potential maps in Figure 12. The MEP maps show that the regions with the highest electron density are predominantly concentrated in the red regions of the molecules; that is, the oxygen atoms of the carbonyl groups are prone to electrophilic attacks.

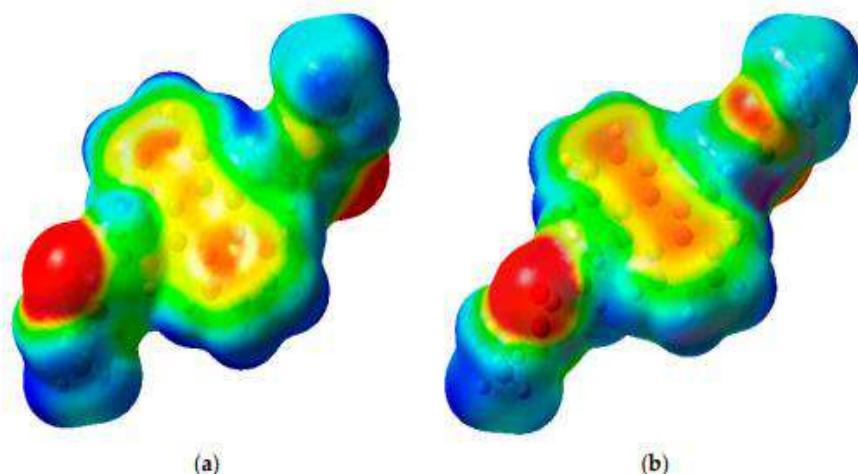


Figure 12. MEP surface at the $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ electrons/bohr contour of the total SCF electronic density for the (a) DADB and (b) DEADP molecules, using M06-2X/6-311++G(2d,2p) level of theory.

The regions in blue, located on the hydrogen atoms, are the Van der Waals surfaces of lower electron density. The lowest potential values calculated on the electrophilic regions of the DADB and DEADP molecules are -31.39 and -29.96 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectively. Therefore, the carbonyl groups of both molecular structures are sites with high electronic density charge, which can exhibit Lewis base behavior in chemical processes.

3.6. Supramolecular Arrangement

DADB crystals are formed through two specific arrangements, observed experimentally: the first arrangement is a zig-zag structure, where the molecules are joined frontally through $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{C}_\text{H}$ interactions; the second arrangement forms a second structure that interacts axially with the first (Figure 13a). The calculated values for the complexation energies in the frontal and axial interactions between molecules in the DADB crystals are -3.12 and -17.01 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectively, corrected by the counterpoise theory [30].

The first arrangement appears essentially between the region of higher electron density of a molecular unit, around the carbonyl group $-(\text{CO})-$, with the region of low electron density of the second molecular unit, the ethyl group (Figure 13a). The second arrangement takes place with the axial contact between the molecules of the compound; its complexation energy is about 5.5 times more intense due to the large surface area of the structures in which contact occurs.

Similarly, the DEADP crystals are formed in two arrangements: the first in zig-zag and the second in layers (Figure 13b). In this case, the formation of the first arrangement occurs through the contact between the O atom of the carbonyl group with the H atom of the anthracene ring while the second also axially (Figure 13b). The theoretical calculation showed that the complexation energy of the frontal contact has an energy equal to -3.69 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ while the axial contact resulted in an energy of -12.69 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. The axial contact between DEADP molecules is justified by the large surface area, which is in contact with the crystals, resulting in an interaction 3.4 times greater compared to the frontal contact.

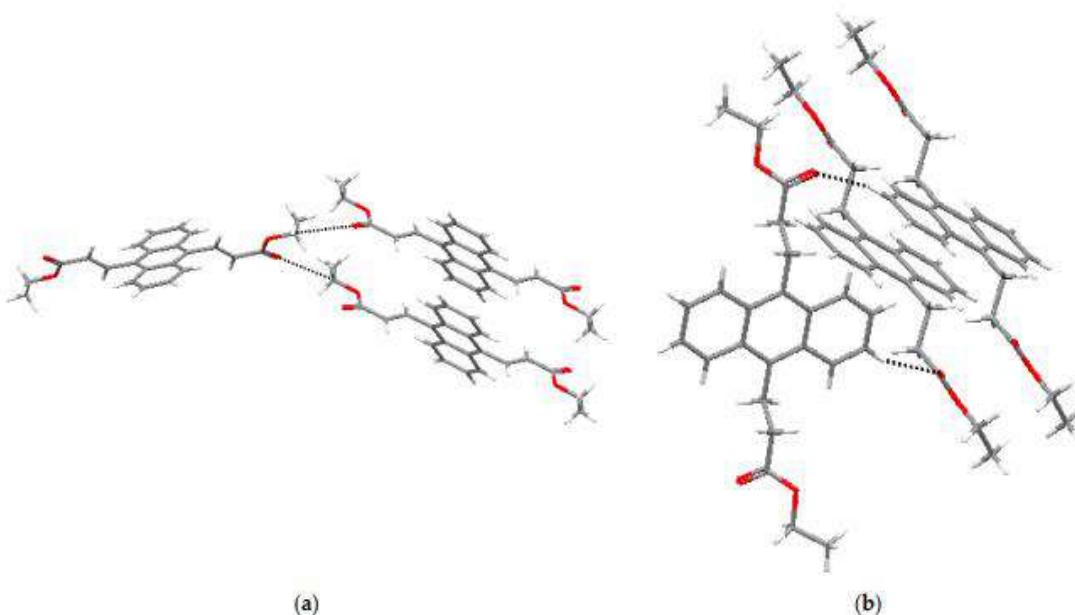


Figure 13. Arrangements observed in DA_nB (a) and DE_nADP (b) crystals.

Through NBO calculations, it was possible to determine the stabilizing interactions between the donor bonding orbitals (Lewis type) and acceptor antibonding (non-Lewis type) in the molecules of the crystals of DADB (Table 3) and DEADP (Table 4). The interactions present between the bonding orbitals (donors) and the antibonding orbitals (acceptors) have low hyperconjugation energies. The frontal contact between two DADB molecules showed that there are preferential hyperconjugations between the bonding σ orbitals the C₁₁-H and C₁₁₁-H bonds—where the donor orbitals have an occupancy slightly higher than 1.98e, while the acceptor orbitals have an occupancy of 0.02e. The isolated pairs of electrons from the O atom of the carbonyl of a molecular unit also participate in this intermolecular interaction through hyperconjugation with antibonding σ^* orbitals of the O₁-C₁₁ and C₁₂-H bonds of the second molecular unit. In the axial contact between the DADB molecules, it is possible to observe a large amount of hyperconjugation between the binding π orbitals of one molecular unit with the antibonding π^* orbitals of the second molecular unit. These hyperconjugations have low energies, but in general, higher than 0.1 kcal·mol⁻¹, especially in the interactions that occur in the region of the aromatic ring of anthracene. In DEADP crystals, frontal contact between molecular units occurs weakly through σ and π hyperconjugations, and through isolated pairs of electrons on the O atom of the carbonyls of one molecular unit with the antibonding orbitals of the other unit. The axial contact results in numerous interactions that are weakly stabilized thanks to the large contact surface in the planar region of the aromatic ring of the anthracene core. Hyperconjugations of the bonding π orbitals with the antibonding π^* orbitals have a greater stabilizing energy, as well as occur in the layered structure of DEADP crystals.

Table 4. Second-order perturbation theory analysis in NBO basis obtained at M06-2X/6-311G(d,p) level of theory for DEADP.

	Donor (<i>i</i>)	ED (<i>i</i>)	Acceptor (<i>j</i>)	ED (<i>j</i>)	<i>E</i> ² (kcal·mol ⁻¹)	<i>E_j–E_i</i> (a.u.)	<i>F(i, j)</i> (a.u.)	
Frontal Interaction								
Unit 1 to 2	$\pi(C_3-C_4)$	1.7854	$\sigma^*(C_3-H)$	0.0156	0.08	0.85	0.008	
			$\sigma^*(C_4-H)$	0.0163	0.24	0.84	0.013	
	$\sigma(C_{9i}-H)$	1.96446	$\sigma^*(C_4-H)$	0.0163	0.06	1.10	0.007	
	$\pi(C_{1i}-C_{7i})$	1.6120	$\pi^*(C_3-C_4)$	0.2058	0.06	0.01	0.001	
	$\pi(C_3-C_4)$	1.7854	$\sigma^*(C_3-H)$	0.0156	0.07	0.45	0.015	
Unit 2 to 1			$\sigma^*(C_4-H)$	0.0163	0.06	0.45	0.014	
	$\sigma(C_3-H)$	1.9769	$\pi^*(C_3-C_4)$	0.0162	0.18	0.67	0.010	
			$\pi^*(C_5-C_6)$	0.2054	0.07	0.67	0.006	
	$\sigma(C_4-H)$	1.9770	$\pi^*(C_3-C_4)$	0.0162	0.08	0.66	0.007	
	$\pi(C_{10i}-O_{1i})$	1.9931	$\sigma^*(C_5-H)$	0.0174	0.23	1.01	0.014	
Unit 1 to 2	$\eta_1(O_{1i})$	1.9769	$\sigma^*(C_5-H)$	0.0174	0.36	1.33	0.019	
			$\sigma^*(C_5-H)$	0.0174	0.42	0.89	0.018	
	Axial Interaction							
	$\pi(C_3-C_4)$	1.7794	$\pi^*(C_5-C_6)$	0.2098	0.22	0.39	0.008	
	$\pi(C_5-C_6)$	1.7882	$\sigma^*(C_8-H)$	0.0169	0.13	0.80	0.010	
Unit 2 to 1	$\pi(C_{1i}-C_{7i})$	1.6098	$\pi^*(C_{1i}-C_{2i})$	0.5102	0.09	0.34	0.005	
			$\pi^*(C_{3i}-C_{4i})$	0.2083	0.35	0.37	0.011	
	$\pi(C_{5i}-C_{6i})$	1.7858	$\pi^*(C_{3i}-C_{4i})$	0.2083	0.12	0.40	0.006	
	$\pi(C_{10i}-O_{1i})$	1.9928	$\sigma^*(C_{8i}-C_{9i})$	0.0158	0.05	0.92	0.006	
			$\sigma^*(C_{9i}-H)$	0.0136	0.13	0.97	0.010	
Unit 1 to 2	$\eta_1(C_2)$	1.0084	$\pi^*(C_1-C_7)$	0.3825	0.35	0.18	0.009	
			$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0162	0.09	0.55	0.009	
	$\eta_1(O_2)$	1.9776	$\sigma^*(C_{8i}-C_{9i})$	0.0158	0.10	1.23	0.010	
	$\pi(C_1-C_7)$	1.6099	$\eta_1(C_2)$	1.0084	0.13	0.18	0.005	
			$\pi^*(C_3-C_4)$	0.2082	0.35	0.37	0.011	
Unit 2 to 1	$\pi(C_5-C_6)$	1.7858	$\pi^*(C_3-C_4)$	0.2082	0.12	0.40	0.006	
	$\sigma(C_8-H)$	1.9758	$\pi^*(C_1-C_7)$	0.0302	0.06	0.64	0.006	
	$\sigma(C_8-H)$	1.9762	$\eta_1(C_2)$	1.0084	0.05	0.46	0.006	
			$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0158	0.05	0.92	0.006	
	$\pi(C_{10}-O_1)$	1.9928	$\sigma^*(C_9-H)$	0.0136	0.13	0.97	0.010	
Unit 1 to 2	$\pi(C_{1i}-C_{2i})$	1.5094	$\pi^*(C_{1i}-C_{7i})$	0.3826	0.06	0.35	0.004	
			$\sigma^*(C_{8i}-C_{9i})$	0.0162	0.10	0.71	0.009	
	$\pi(C_{3i}-C_{4i})$	1.7793	$\pi(C_{5i}-C_{6i})$	0.2098	0.22	0.39	0.008	
	$\pi(C_{5i}-C_{6i})$	1.7882	$\sigma^*(C_{8i}-H)$	0.0169	0.13	0.80	0.010	
	$\eta_1(O_1)$	1.9776	$\sigma^*(C_8-C_9)$	0.0158	0.10	1.23	0.010	

The topological parameters at the critical bond point between the nuclear attractors of the intermolecular interactions are shown in Tables 5 and 6 for compounds DADB and DEADP. The critical bond points, as well as the bond pathways, are represented by the

molecular graphs in Figures 14 and 15. The values of these parameters showed that the interactions between the molecules in the crystals of both compounds are of the *closed-shell* type. This means that the interactions that occurred present an electrostatic character due to the low electronic density between the nuclear regions of the molecular pairs.

Table 5. Topological properties calculated on the molecular interactions in DADB at the bond critical point.

Interaction	Electronic Density, $\rho(r)$ (a.u.)	Laplacian, $\nabla\rho^2$ (a.u.)
Frontal Interaction		
(CO)-O \cdots C ₁₁	0.023	0.037
C ₁₁ -H \cdots H-C ₁₁	0.027	0.062
Axial Interaction		
C ₁₀ -O ₂ \cdots H-C ₁₁	0.021	0.035
O ₁ \cdots H-C ₁₂	0.025	0.057
C ₈ -H \cdots C ₆	0.029	0.037
C ₉ -H \cdots H-C ₃	0.042	0.005
C ₂ \cdots C ₃	0.030	0.025

Table 6. Topological properties calculated on the molecular interactions in DEADP at the bond critical point.

Interaction	Electronic Density, $\rho(r)$ (a.u.)	Laplacian, $\nabla\rho^2$ (a.u.)
Frontal Interaction		
C ₈ -H \cdots H-C _{AR}	0.017	0.034
C _{AR} -H \cdots H-C _{AR}	0.022	0.016
C _{AR} -H \cdots O ₁ = C ₁₀	0.033	0.031
Axial Interaction		
C ₁₁ -H \cdots H-C ₁₂	0.016	0.014
C ₁₀ = O ₁ \cdots H-C ₈	0.021	0.045
C ₈ -H \cdots C _{AR}	0.023	0.015
C _{AR} \cdots C _{AR}	0.024	0.008
C _{AR} \cdots H-C ₈	0.013	0.011
C ₉ -H \cdots O ₁ = C ₁₀	0.020	0.037
C ₁₂ -H \cdots H-C ₁₁	0.015	0.021

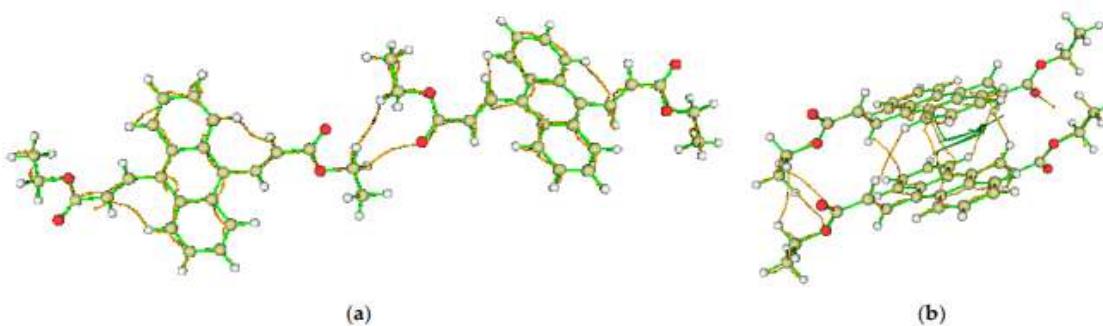


Figure 14. Molecular graph of the frontal (a) and axial (b) interactions between DADB molecules in the crystals, where the orange lines correspond to the bond path, and the small orange circles to the bond critical point.

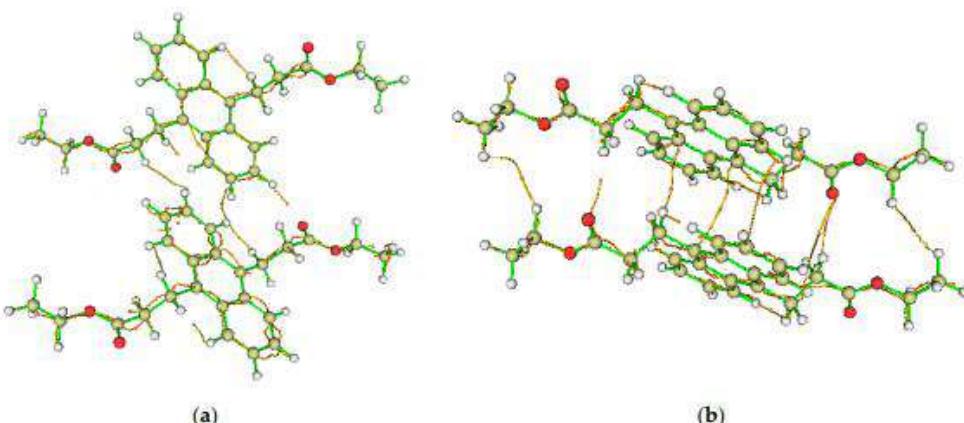


Figure 15. Molecular graph of the frontal (a) and axial (b) interactions between DEADP molecules in the crystals, where the orange lines correspond to the bond path, and the small orange circles to the bond critical point.

The frontal interaction between two DADB units is explained through two BCPS: the first, occurs exactly in the intranuclear region $-C=O \cdots C_{11}$; the second, in the $C_{11}-H \cdots H-C_{11}$ region. These two regions have a low electron density (<0.2 au). The axial interaction between two molecular units is observed through five BCP, all with low electron density. The larger contact surface between the molecules in the second case increases the number of interactions. In addition, the large number of delocalized π electrons in the region of the aromatic rings contributes to the weak interaction between the molecules of the compound in the crystal. Similarly, the interactions between molecules observed in DEADP interact, as shown in Figure 13b, being *closed-shell* interactions. Frontal contact between two molecules results in an interaction involving three BCP. The results showed that the electron density in the intranuclear regions $C_8-H \cdots H-C_{AR}$, $C_{AR}-H \cdots H-C_{AR}$ and $C_{AR}-H \cdots O_1=C_{10}$ are low, according to the values presented in Table 6.

The axial interaction between two molecules in the crystals of this compound is observed by several BCP, whose electron density is similarly low among nuclear attractors (Table 6). In this last contact, the interaction takes place at various points in the molecules due to the large contact surface. Therefore, the molecules of DADB and DEADP, interact in their respective crystals through low-intensity intermolecular forces.

4. Conclusions

Theoretical calculations showed that the geometric parameters obtained for the molecules of the studied compounds differ significantly, only in the C₈ and C₉ atoms. The differences only occurred due to the change in their hybridizations, as was in fact expected. The different groups, aromatic and aliphatic, configure flat structures; however, both molecular structures do not. Theoretical data showed that both compounds have electronically stable molecules, and DADB is chemically more reactive than DEADP due to the presence of the double bond in their acrylate groups. The molecules of both compounds are weakly complexed in the formation of their respective crystals, so that the donor orbitals and acceptor orbitals hyperconjugate with very low second-order energy. In addition, it was possible to show that the electronic charge density in the regions where the interactions occur is of the closed-shell type, configuring a low-intensity intermolecular contact.

Author Contributions: Conceptualization, R.F.C., M.S.O., P.D.M., A.J.C., S.S.O. and H.B.N.; methodology, M.S.O., P.D.M., A.J.C., S.S.O. and H.B.N.; software, R.F.C., M.S.O., A.S.N.A., J.M.F.C., A.J.C.; validation, P.D.M., J.R.S., and L.G.S.; formal analysis, G.V.V., J.C.P.d.S. and I.C.B.; investigation, R.F.C., M.S.O., A.S.N.A. and J.M.F.C.; resources, R.F.C., M.S.O., S.S.O. and H.B.N.; data curation, A.S.N.A., J.R.S. and L.G.S.; writing—original draft preparation, R.F.C., S.S.O. and H.B.N.; writing—review and editing, S.S.O. and H.B.N.; visualization, A.S.N.A., J.R.S. and L.G.S.; supervision, S.S.O. and H.B.N.; project administration, G.V.V., J.C.P.d.S. and I.C.B.; funding acquisition, R.F.C. and M.S.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge the financial support of the CNPq and CAPES. Also, we thank FAPESP—P.D.M. n° 2012/12663-1, CEPID Redoxoma—P.D.M., M.H.G.M. n° 2013/07937-8, CNPq—P.D.M. n° 302120/2018-1, M.H.G.M. n° 301404/2016-0; Pro-Reitoria de Pesquisa da Universidade de São Paulo—NAP (Redoxoma—P.D.M., M.H.G.M. n° 2011.1.9352.1.8) and John Simon Guggenheim Memorial Foundation (P.D.M. Fellowship) for financial support. CNPq Universal n° 448297/2014-0. M.S.O. is a fellow of UEG/CAPES n° 817164/2015 and IF Goiano Campus Rio Verde/CAPES n° 88887.342460/2019-00. H.B.N. is a fellow of CNPq.

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

References

- Becker, H.D. Unimolecular photochemistry of anthracenes. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 145–172. [[CrossRef](#)]
- Bouas-Laurent, H.; Castellan, A.; Desvergne, J.P.; Lapouyade, R. Photodimerization of anthracenes in fluid solution: Structural aspects. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 43–55. [[CrossRef](#)]
- Tomlinson, W.J.; Chandross, E.A.; Fork, R.L.; Pryde, C.A.; Lamola, A.A. Photodimerization of anthracenes in fluid solution: Structural aspects. *Appl. Opt.* **1972**, *11*, 533. [[CrossRef](#)]
- Zehm, D.; Fudickar, W.; Hans, M.; Schilde, U.; Kelling, A.; Linker, T. 9,10-Diarylanthracenes as Molecular Switches: Syntheses, Properties, Isomerizations and Their Reactions with Singlet Oxygen. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11429–11441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pierlot, C.; Aubry, J.M.; Briviba, K.; Sies, H.; Mascio, P. *Singlet Oxygen, UV-A, and Ozone*; Academic Press Inc.: San Diego, CA, USA, 2000.
- Martinez, G.R.; Medeiros, M.H.G.; Mascio, P. Utilização de endoperóxidos de derivados de naftaleno como fontes químicas de oxigênio singlete em sistemas biológicos. *Quim. Nov.* **2000**, *23*, 686. [[CrossRef](#)]
- Wasserman, H.H.; Wiberg, K.B.; Larsen, D.L.; Parr, J. Photooxidation of methylnaphthalenes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 105–109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wasserman, H.H.; Larsen, D.L. Formation of 1,4-endoperoxide from the dye-sensitized photooxygenation of alkyl naphthalenes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *5*, 253–254. [[CrossRef](#)]
- Pierlot, C.; Aubry, J.M.; Briviba, K.; Sies, H.; Mascio, P. Naphthalene endoperoxides as generators of singlet oxygen in biological media. *Methods Enzym.* **2000**, *319*, 3–20.
- Pierlot, C.; Hajjam, S.; Barthelemy, C.; Aubry, J.-M. Water-soluble naphthalene derivatives as singlet oxygen (${}^1\text{O}_2$, ${}^1\Delta_g$) carriers for biological media. *J. Photochem. Photobiol.* **1996**, *36*, 31–39. [[CrossRef](#)]
- Dewilde, A.; Pellieux, C.; Pierlot, C.; Wattre, P.; Aubry, J.-M. Inactivation of intracellular and 3,3'-(1,4-Naphthylidene)dipropionate. Monomol and dimol photoemission and the effects of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. *Biol. Chem.* **1998**, *379*, 1377. [[PubMed](#)]
- Klotz, O.; Pellieux, C.; Briviba, K.; Pierlot, C.; Aubry, J.-M.; Sies, H. Mitogen-activated protein kinase (p38-, JNK-, ERK-) activation pattern induced by extracellular and intracellular singlet oxygen and UVA. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *260*, 917–922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Oliveira, M.S.; Severino, D.; Prado, F.M.; Angeli, J.P.F.; Motta, F.D.; Baptista, M.S.; Medeiros, M.H.G.; Mascio, P. Di Singlet molecular oxygen trapping by the fluorescent probe diethyl-3,3'-(9,10-anthracenediyi)bisacrylate synthesized by the Heck reaction. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 1546–1555. [[CrossRef](#)]
- Oliveira, M.S.; Al, E. Heck reaction synthesis of anthracene and naphthalene derivatives as traps and clean chemical sources of singlet molecular oxygen in biological systems. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2020**, *19*, 1590–1602. [[CrossRef](#)]
- Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. [[CrossRef](#)]
- Farrugia, L.J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. [[CrossRef](#)]
- Macrae, C.E.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457. [[CrossRef](#)]
- Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13. [[CrossRef](#)]
- Groom, C.R.; Allen, F.H. The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 662–671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

20. 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. *J. Appl. Cryst.* **2021**, *54*, 1006–1011. [[CrossRef](#)]
21. McKinnon, J.J.; Spackman, M.A.; Mitchell, A.S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **2004**, *60*, 627–668. [[CrossRef](#)]
22. Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864. [[CrossRef](#)]
23. Kohn, W.; Sham, L.J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138. [[CrossRef](#)]
24. Frisch, M.; Trucks, G.; Schlegel, H.; Scuseria, G.; Robb, M.; Cheeseman, J.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. *Gaussian 09, revision E. 01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
25. Zhang, G.; Musgrave, C.B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1554–1561. [[CrossRef](#)]
26. Náray-Szabó, G.; Ferenczy, G.G. Molecular Electrostatics. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 829–847. [[CrossRef](#)]
27. Grant, G.H.; Richards, W.G. *Computational Chemistry*, 1st ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1996.
28. Van Duijneveldt, F.B.; van Duijneveldt-van de Rijdt, J.G.C.M.; van Lenthe, J.H. State of the Art in Counterpoise Theory. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1873–1885. [[CrossRef](#)]
29. Bader, R.F.W. Atoms in Molecules. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 9–15. [[CrossRef](#)]
30. Matta, C.F.M.; Boyd, R.J. *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007; ISBN 9783527307487.
31. Matta, C.F.; Bader, R.F.W. Atoms-in-molecules study of the genetically encoded amino acids. III. Bond and atomic properties and their correlations with experiment including mutation-induced changes in protein stability and genetic coding. *Proteins Struct. Funct. Bioinform.* **2003**, *52*, 360–399. [[CrossRef](#)]
32. Allen, F.H.; Watson, D.; Brammer, L.; Orpen, A.G.; Taylor, R. Typical interatomic distances: Organic compounds. *Int. Tables Crystallogr.* **2006**, *C*, 790–811. [[CrossRef](#)]
33. Duarte, H.A. Chemical reactivity indexes from density functional theory: Formalism and perspectives. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 501–508. [[CrossRef](#)]

5. CONCLUSÕES

5.1. Compostos derivados da chalcona.

No estudo estrutural das chalconas observou – se mais interações intermoleculares em CLC-O, mas em CLC-P foi possível verificar a formação de um dímero, além da ligação a $\pi \cdots \pi$ e formação de gravata borboleta. Essas interações podem ser causa do desvio da planaridade observado pela sobreposição de ambas as estruturas. Os resultados teóricos mostraram que os ângulos são sensíveis à mudança no posicionamento do átomo de Cl, no entanto, suas estruturas moleculares são estáveis, devido ao efeito de ressonância produzido pelos elétrons π deslocalizados ao longo de toda a cadeia de carbono. As chalconas possuem regiões eletrofílicas circundadas pelos átomos de cloro e oxigênio devido às suas características eletronegativas, conferindo polaridade às suas moléculas. As moléculas CLC-O e CLC-P, em seus respectivos cristais, apresentam interações de camada fechada, uma vez que a densidade eletrônica é baixa e o Laplaciano é positivo, nas superfícies internucleares de cada um dos contatos. Esses resultados indicam que as interações são de natureza puramente eletrostática. A mudança no posicionamento do átomo de cloro nas moléculas de chalcona altera os sítios de interação entre suas moléculas nos respectivos cristais; entretanto, o cloro não participa efetivamente de nenhuma das interações para a formação desses cristais.

5.2. Compostos derivados do antraceno

Com relação ao antraceno, o composto foi estruturalmente elucidado por meios cristalográficos (difração dos raios X), gerando a entrada de duas novas moléculas dessa classe para o banco de dados de pequenas moléculas. No estudo estrutural do antraceno observou-se através dos cálculos teóricos que os parâmetros geométricos obtidos para as moléculas dos compostos estudados diferem significativamente, apenas nos átomos C8 e C9. As diferenças só ocorreram devido à mudança em suas hibridizações, como foi de fato esperado. As estruturas moleculares de ambos os compostos não são planas diferentemente dos seus grupos, aromáticos e alifáticos. Os dados teóricos mostraram que ambos os compostos têm moléculas eletronicamente estáveis, e o DADB é quimicamente mais reativo do que o DEADP devido à presença da dupla ligação em seus grupos acrilato. As moléculas de ambos os compostos são fracamente complexadas na formação de seus respectivos cristais, de modo que os orbitais doadores e orbitais aceitadores hiperconjugam com energia de segunda ordem muito baixa. Além disso, foi

possível mostrar que a densidade de carga eletrônica nas regiões onde as interações ocorrem é do tipo camada fechada, configurando um contato intermolecular de baixa intensidade.

5.3 Considerações finais e perspectivas

Este trabalho foi muito importante para aperfeiçoar o entendimento dos aspectos estruturais dos pares de chalconas e derivados do antracenos, assim como melhorar a compreensão das interações intermoleculares e supramoleculares desses compostos. O que se espera a partir dos resultados aqui apresentados é que esse estudo sirva de estímulo para novas descobertas no campo da exploração do conhecimento estrutural e possíveis aplicações unindo a análise experimental através da cristalografia de raios X e análise teórica. Para trabalhos futuros a intenção é fazer um estudo estrutural dos pares de chalconas e dos derivados do antraceno deste trabalho usando novos funcionais e conjunto de base para verificar se há alguma mudança significativa nos resultados teóricos obtidos para ambos os pares de compostos. Além disso, almejamos usar o mesmo método para explorar o conhecimento estrutural e o arranjo supramolecular de novos conjuntos de moléculas, bem como as interações ocorridas entre as moléculas em seus respectivos cristais.

6. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

- AITIPAMULA, S., VANGALA V.R. “X-Ray crystallography and its role in understanding the physicochemical properties of pharmaceutical cocrystals”, **Journal of the Indian Institute of Science**, v 97, n.2, pp 227 – 243, Maio 2017.
<http://dx.doi.org/%2010.1007/s41745-017-0026-4>
- ALABUGIN, I. V., GILMORE, K. M., PETERSON, P.W. “Hyperconjugation”, **WIREs Computational Molecular Science**, v. 1, pp.109 – 141, 2011.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wcms.6/abstract>.
- ALLEN, F. H., HOWARD, J. A. K., HOY, V. J., *et al.* “First Neutron Diffraction Analysis of an O–H \cdots π Hydrogen Bond: 2-Ethynyladamantan-2-ol”, **Journal American Chemical Society**, v. 118, n. 17, pp. 4081 – 4084, Maio 1996.
<https://doi.org/10.1021/ja954057a>
- ALLEN, F. H. “Research papers the Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising research papers”, **Acta Crystallographica Section B**, v. 58B, pp. 380–388, 2002.
<https://doi.org/10.1107/S0108768102003890>
- ALLINGER, N.D., **Química orgânica**, 2º ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois, 1976. [ISBN: 9788521610946](#)
- ANSLYN, E. V., DOUGHERTY, D. A., **Modern Physical Organic Chemistry**. 1º ed. California, University Science Books, 2006. [ISBN-13: 978-1891389313](#)
- ARAKI, K., TOMA, H. E. “Química de sistemas supramoleculares constituídos por porfirinas e complexos metálicos”, **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6a, pp. 962 – 975, Novembro 2002. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000600014>
- ÁRIAS, G., **Em 1953 foi descoberta a estrutura do DNA Etapas de um grande avanço científico**. 1º ed. Passo Fundo, RS, 2004. [ISSN 1518-6512](#)
- ARROIO, A., HONÓRIO, K. M., DA SILVA, A. B. F. “Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade”. **Química Nova**, v. 33, n. 3, pp. 694 – 699, Fevereiro 2010.
- ARRUDA, P. M., 2009, *Algumas considerações sobre conjuntos de bases para cálculos de propriedades elétricas*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas. Vitória, ES, Brasil.
- ASHCROFT N. W.; MERMIN N. D., **Solid State Physics**. 1ª ed. Orlando, California, Harcourt College, 1976. [ISBN 0-03-083993-9](#)

- ATKINS, P., & FRIEDMANN, R., **Molecules Quantum Mechanics**. 5^a ed, New York, IUCr – Oxford University Press, 2005. [ISBN: 9780199541423](#)
- ATWOOD, J. L., GOKEL GW, BARBOUR, L. J., **Comprehensive supramolecular chemistry**. 2^o ed. Amsterdam, Elsevier, 2017. [ISBN: 9780128031995](#)
- BADER, R. F. W. “A bond path: a universal indicator of bonded interactions”, **Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 37, pp. 7314 – 7323, Agosto 1998. <https://doi.org/10.1021/jp981794v>
- BADER, R. F. W., **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**. 1^a ed, Oxford, Clarendon Press, 1994. [ISBN: 9780198558651](#)
- BADER RFW “Quantum topology of molecular charge distributions. III. The mechanics of an atom in a molecule”, **The Journal of Chemical Physics**, v. 73, n.6, pp. 2871–2883, Setembro 1980. <https://doi.org/10.1063/1.440457>
- BARE, T. M., LAREN, C. D., FIROR, J. W., *et al.* “Synthesis and structure-activity relationships of a series of anxiolytic pyrazolopyridine ester and amide anxiolytic agentes”, **Journal of Medicinal Chemistry** v. 32, n.12, pp. 2561 – 2573, Dezembro 1989. <https://doi.org/10.1021/jm00132a011>
- BARREIRO, E. J., RODRIGUES, C. R., ALBUQUERQUE, M. G. *et al.*, “Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal Molecular modeling: a tool for rational drug design in medicinal chemistry” **Química. Nova**, v. 20, n. 3, pp. 1 – 11 Junho 1997. <https://doi.org/10.1590/S0100-40421997000300011>
- BISSANTZ, C.; KUHN, B.; STAHL, M. “A Medicinal Chemist’s Guide to Molecular Interactions”, **Journal of Medicinal Chemistry Perspective**, v. 53, n. 14, pp. 5061 – 5084, Março 2010. [DOI: 10.1021/jm100112j](#)
- BLASS, B. E., **Basic principles of drug discovery and development**. 1^o ed. New York, Academic, 2015. [ISBN: 978-0-12-411508-8](#)
- BRODER, C. K., DAVIDSON, M. G., FORSYTH, V. T., *et al.* “On the Reliability of C–H···O Interactions in Crystal Engineering: Synthesis and Structure of Two Hydrogen Bonded Phosphonium Bis(aryloxide) Salts”, **Crystal Growth & Design**, v. 2, n. 3, pp. 163 – 169, Janeiro 2002. <https://doi.org/10.1021/cg025503q>
- BROWN, T. L.; LEMAY JR, H. E.; BURSTEN, B. E.*et al.*, **Chemistry: The Central Science**. 11^a ed. New York, Pearson Education, 2009. [ISBN 10: 0-13-465095-6](#)
- CACIALLI, F., SAMORÌ, P., SILVA, C. “Supramolecular architectures”, **Materials**

Today v. 7, n. 4, pp. 24 – 32, Abril 2004. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(04\)00186-5](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(04)00186-5)

CARPENTER, J., WEINHOLD, F. “Analysis of the geometry of the hydroxymethyl radical by the different hybrids for different spins natural bond orbital procedure”, **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 169, pp. 41 – 62, Agosto 1988. [DOI:10.1016/0166-1280\(88\)80248-3](DOI:10.1016/0166-1280(88)80248-3)

CASTILLO, N.; MATTA, C. F.; BOYD, R. J. “The first example of a cage critical point in a single ring: a novel twisted a -helical ring topology”, **Chemical Physics Letters**, v. 409, pp. 265 – 269, Junho 2005. <DOI:10.1016/j.cplett.2005.04.088>

CLEGG, W., **Crystal structure determination**. 1^a ed. New York, Oxford University Press, 1998. <ISBN-13: 978-0198559016>

COSTA, I. S., 2012, *Nucleação e Crescimento Cristalino: Experimentos Didáticos de Cristalização*, Dissertação Mestrado, USP, Instituto de Geociência, São Paulo, SP, Brasil.

COULSON C. A., **Valence**. 2^a ed. New York, Oxford University Press, 1961. <SKU 1603711169ADA>

CUSTÓDIO, J. M. F., D’OLIVEIRA, G. D. C., GOTARDO, F., *et al.* “Chalcone as Potential Nonlinear Optical Material: A Combined Theoretical, Structural, and Spectroscopic Study”, **The Journal of Physics Chemistry** v. 123, n. 10, pp. 5931 – 5941, Fevereiro 2019b. <DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b01063>

CUSTÓDIO, J. M. F., MICHELINI, L. J., DE CASTRO, M. R. C., *et al.* “Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone”, **New Journal Chemistry**, v. 42, n. 211, pp. 3426 – 3434, Janeiro 2018. <DOI: 10.1039/c7nj03523c>

CUSTÓDIO, J. M. F., TERNAVISK, R. R.; FERREIRA, *et al.* “Using the Supermolecule Approach To Predict the Nonlinear Optics Potential of a Novel Asymmetric Azine”, **The Journal of Physics Chemistry** v. 123, n. 1, pp. 153 – 162, Janeiro 2019a. <DOI: 10.1021/acs.jpca.8b07872>

CZESLUNIAK, C., 2011, *Caracterização do dosímetro de antraceno para radiação de fótons radioterápica*, Dissertação de Mestrado, USP Ribeirão Preto, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, Área Física aplicada à Medicina e Biologia, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

DOMAGALA, M., GRABOWSKI, S. J., URBANIAK, K., *et al.* “Role of C-H...S and C-H...N Hydrogen Bonds in Organic Crystal Structures the Crystal and

Molecular Structure of 3-Methyl-2,4-diphenyl-(1,3)-thiazolidine-5-spiro-2'-adamantane and 3-Methyl-2,4,5,5-tetraphenyl-(1,3)-thiazolidine”. **Journal of Physical Chemistry**, v. 107, n. 15, pp. 2730 – 2736, Março 2003.
<https://doi.org/10.1021/jp021520e>

DRENTH, J., **Principles of protein X-ray crystallography**. 1^a ed., Boston, Springer-Verlag, 1994.<ISBN 978-0-387-33746-3>

DUARTE, V. S., CUSTÓDIO, J. M. F., ANJOS, M. M., *et al.* “Benzodioxol Group Driving Supramolecular Arrangement of Two Tri-Methoxy Chalcones onto B-Secretase 1 Enzyme Active Site”, **Journal of the Brazilian Chemical Society** v. 30, n. 9, pp. 1916 – 1926, Setembro 2019a.. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20190101>

DUARTE, V. S., D’OLIVEIRA, G. D. C., CUSTÓDIO, J. M. F., *et al.* “Experimental and molecular modeling study of a novel arylsulfonamide chalcone”, **Journal of Molecular Modeling** v. 25, n. 208, pp. 1 – 14, Julho 2019b.
<https://doi.org/10.1007/s00894-019-4082-8>

EDER, J., SEDRANI, R. E., WIESMANN, C. “The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution”, **Nature reviews drug discovery**, v. 13, pp. 577-587, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrd4336>

ETTER, M. C., BRITTON, D., REUTZEL, S. M. “Structures of N-acetylbenzamide, N-propionylbenzamide and N-butyrylbenzamide and analysis of imide hydrogen-bond patterns”, **Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications**, v. 47, n. 3, pp. 556 – 561, Março 1991.
<https://doi.org/10.1107/S0108270190006242>

FARRUGIA L. J. “WinGX and ORTEP for Windows: an update”, **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, pp. 849 – 854, Julho 2012.
<https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>

FENG, Q., LI, Y., SHI, G., *et al.* “A photo-controllable third-order nonlinear optical (nlo) switch based on a rhodamine b salicylaldehyde hydrazone metal complex”, **Journal of Materials Chemistry C**, v. 4, n. 36 pp. 8552-8558, Agosto 2016.
<https://doi.org/10.1039/c6tc01549b>

FERNANDES, W. B. NAPOLITANO, H. B., NODA-PEREZ, C., *et al.* “Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica”. **Revista Processos Químicos**, v. 4, n. 7, p. 19 – 32, Janeiro 2010. DOI: <https://doi.org/10.19142/rpq.v4i7.103>

- FERREIRA, M. K. A., FONTENELLE, R. O. S., MAGALHÃES, F. E. A., *et al.* “Potencial Farmacológico de Chalconas: Uma Breve Revisão”, **Revista Virtual Química**, v. 10, n. 5, pp. 1455 –1473, Novembro 2018. [DOI: 10.21577/1984-6835.20180099](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180099)
- FIRME, C. L., 2007, *Aplicações da teoria de átomos em moléculas e da teoria do funcional da densidade em sistemas moleculares orgânicos*, Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- FOKOU, H. H., PINHEIRO, P. S. M., FRAGA, C. A. M., *et al.* “Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal?”, **Química Nova**, v. 43, n. 1, pp. 78 – 89, Janeiro 2020. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170474>
- FONSECA, K. Z., PRAZERES, A. G. M., LIMA, C. L. B., *et al.*, **Perguntas mais frequentes sobre flavonóides**. 1º ed. Bahia, SEAD, 2016. [ISBN: 978-85-5971-016-8](https://doi.org/10.15939/sead.978-85-5971-016-8)
- FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., *et al.* **Gaussian 09W Reference**, Wallingford, USA, 2009.
- FUHRMANN, C. N., DAUGHERTY, M. D., AGARD, D. A. “Subangstrom crystallography reveals that short ionic hydrogen bonds, and not a His-Asp low-barrier hydrogen bond, stabilize the transition state in serine protease catalysis”, **Journal American Chemical Society**, v. 128, n. 28, pp. 9086 – 9102, Julho 2006. [DOI: 10.1021/ja057721o](https://doi.org/10.1021/ja057721o).
- GIACOVAZZO, C., MONACO, H. L., VITERBO, D., *et al.*, **Fundamentals of Crystallography**. 3º ed. New York, Oxford – University Press, 2011. [ISBN-10 : 0199573662](https://doi.org/10.1093/0199573662)
- GLAESEMAN, K. R., SCHMIDT, M. S. “On the Ordering of Orbital Energies in High-Spin ROHF”, **Journal Physical Chemistry A**, v.114, n. 33, pp. 8772– 8777, Novembro, 2010. <https://doi.org/10.1021/jp101758y>
- GLENDENING, E. D., LANDIS, C. R., WEINHOLD, F. N. “NBO 6.0: natural bond orbital analysis program”, **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 16, pp 1429 – 1437, Março 2013. <https://doi.org/10.1002/jcc.23266>
- GLUSKER, P. G., TRUEBLOOD, K. N., **Crystal Structure Analysis**. 2ª ed. New York, IUCr – Oxford University Press, 2010. [ISBN-10: 0199576351](https://doi.org/10.1093/0199576351)
- GRANT, G. H. & RICHARDS, W. G., **Computational Chemistry**, 1º ed. Oxford University Press: Oxford, UK, 1996.

- GO, M. L., WU, X., LIU, X. L. "Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties", **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 4, pp. 483 – 499, Fevereiro 2005. [DOI: 10.2174/0929867053363153](https://doi.org/10.2174/0929867053363153)
- GOUD, B. S., PANNEERSELVAM, K., ZACHARIAS, D. E., *et al.* "Intramolecular Michael-type addition in the solid state", **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**, v. 28, pp. 325 – 330, 1995. <https://doi.org/10.1039/p29950000325>
- HAMMOND, C., **The Basics of Crystallography and Diffraction**. 3º ed. New York, IUCr – Oxford University Press, 2009. [ISBN: 9780198738688](#)
- HOFFMANN D.; BRADLEY, G. L. **Calculus for business, economics, and the social and life sciences**. 10ª ed. New York, McGraw-Hill, 2010. [ISBN-10 : 007353238X ISBN-13 : 978-0073532387](#)
- HOHENBERG P, KOHN W. "Inhomogeneous electron gas". **Physical Reviews**, v. 136, N. 3B pp. 864 – 871, Novembro 1964. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- JEFFREY, G. A. "Hydrogen bonds and molecular recognition", **Food Chemistry**, v. 56, n. 3, pp. 241 – 246, Julho 1996. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(96\)00020-9](https://doi.org/10.1016/0308-8146(96)00020-9)
- JENSEN, F. **Introduction Computational Chemistry**. 3º Ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltda, 2007. [ISBN: 978-1-118-82599-0](#)
- KAVITHA, E. SUNDARAGANESAN, N., SEBASTIAN, S., *et al.* "Molecular structure, anharmonic vibrational frequencies and NBO analysis of naphthalene acetic acid by density functional theory calculations". **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 77, n. 3, pp. 612 – 619, Outubro 2010. [DOI: 10.1016/j.saa.2010.06.034](https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.06.034)
- KITTEL, C., **Introduction to solids states physic.**, 8ª ed. Berkeley, John Wiley & Sons, 1978. [ISBN: 978-0-471-41526-8](#)
- KOHN, W., SHAM, L.J. "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects". **Physical Reviews**, v. 140, n. 4ª, pp. 1133 – 1138, Novembro 1965. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
- KORITSANSZKY, T, COPPENS, P. "Chemical Applications of X-Ray Charge-Density Analysis", **Chemical Reviews**, v. 101, n. 6 , pp. 1583 – 1627, Julho 2001. [DOI: 10.1021/cr990112c](https://doi.org/10.1021/cr990112c)
- KRAWCZYK, P., PIETRZAK, M., JANEK, T., *et al.* "Spectroscopic and nonlinear

- optical properties of new chalcone fluorescent probes for bioimaging applications: a theoretical and experimental study”, **Journal of Molecular Modeling** v. 22, n. 125, Maio 2016. [DOI:10.1007/s00894-016-2990-4](https://doi.org/10.1007/s00894-016-2990-4)
- LEE, J. D., **Química inorgânica não tão concisa**. 5^a ed. São Paulo, Edgard Blücher 1999. [ISBN: 9788521201762](#)
- LEHN, J. M. Supramolecular chemistry: Concepts and perspectives. 1^a ed. Wiley-Vch, Weinheim 1995. [ISBN-13: 978-3527293117 ISBN-10: 3527293116](#)
- LIEB, E. H., SIMON, B. "The Thomas–Fermi theory of atoms, molecules and solids". **Advances Mathematics**, v. 23, n. 1, pp. 22 – 116, Janeiro 1977. [DOI:10.1016/0001-8708\(77\)90108-6](https://doi.org/10.1016/0001-8708(77)90108-6)
- LIMA, D. C. S., DO VALE, C. R., VÉRAS, J. H., *et al.* “LIMA”, **Plos one** v. 12, n. 2, pp. 1 – 15, Fevereiro 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171224>
- LIMA, L.S. “Interações de Van der Waals”, **Revista. Ciência Elementar**, v. 2, n. 1, pp. 1 - 2, Janeiro 2014. <http://doi.org/10.24927/rce2014.125>
- LOPES, W. A. & ANDRADE, J. B. “Fonte, formação, reatividade e quantificação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) na atmosfera” **Química Nova**, v. 19, n. 5, pp. 497 – 516, Agosto 1996.
- MA, J. C., DOUGHERTY, D. A. “The Cation–π Interaction”, **Chemical Reviews**, v. 97, n. 5, pp. 1303 – 1324, Agosto 1997. <https://doi.org/10.1021/cr9603744>
- MACRAE, C. F., BRUNO, I. J., CHISHOLM, J. A., *et al.* “Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures”, **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, pp. 466 – 470, Março 2008. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>
- MAGRI, R., FERTONANI, F. L., PASTRE, I. A. “Comportamento fotofísico do antraceno em sistemas micro-heterogêneos argilasurfactantes-íons metálicos” **Eclética Química**, v. 34, n. 4, pp. 7 – 19, São Paulo, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-46702009000400001>
- MARCH, N. H. “Electron Density Theory of Atoms and Molecules”, **Physical Chemistry**, v. 86, n. 12, pp. 2262 – 2267 Junho 1982. [DOI:10.1021/J100209A022](https://doi.org/10.1021/J100209A022)
- MARIÑO, P. A, PEREIRA,D. B., SANTI, G., *et al.* “ In vitro and in silico toxicity evaluation of bioactive 4'-aminochalcone derivatives”, **Drug and Chemical Toxicology** v. 39, n. 2, pp. 1 – 6, Julho 2015. [DOI: 10.3109/01480545.2015.1056881](https://doi.org/10.3109/01480545.2015.1056881).

- MARTIN, R. M. **Eletronic Structure: basic theory and practical methods**. 1^a ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2004. [ISBN: 978-0-521-78285-2](#)
- MATHEWS, R. P., WELTON, T., HUNT, P. A. “Competitive π interactions and hydrogen bonding within imidazolium ionic liquids”, **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, pp. 3238 – 3253, Janeiro 2014. <https://doi.org/10.1039/D1CP03280A>
- MATTA, C. F., BOYD, R. J. **The quantum theory of atoms in molecule: from solid state to DNA and drug design**. 1^a ed. Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2007. [ISBN: 978-3-527-30748-7](#)
- MCCABE, W.L., SMITH J.C., HARRIOTT P. **Unit Operations of Chemical Engineering**. 7^o ed. New York, McGraw-Hill, 2004. [ISBN-10 0072848235](#) [ISBN-13 978-007284823](#).
- MCKINNON, J. J. , SPACKMAN, M. A., MITCHELL, A. S. “Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular”, **Crystals**, v. 60, n. 6, pp. 627 – 668, Novembro 2004. [doi: 10.1107/S0108768104020300](#).
- MCKINNON, J. J., JAYATILAKA, D., SPACKMAN, M. A. “Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces”, **Chemical Communications**, v. 37 , n. 37, pp. 3814–3816, Novembro 2007. <https://doi.org/10.1039/b704980c>
- MELO, S. F., S. F SOARES, R. F COSTA, *et al.* “Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*”. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 496, n.1, pp.33–38, Setembro 2001. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(01\)00216-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(01)00216-9).
- MICHELINI, L. J, VAZ, W. F., D’OLIVEIRA, G. D C. *et al.* “Analysis of two novel 1–4 quinolinone structures with bromine and nitrobenzyl ligands”, **Journal of Molecular Modeling**, v. 25, n. 55, Fevereiro 2019a. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-3937-3>
- MICHELINI, L. J, VAZ, W. F., NAVES, L. F. N. *et al.* “Synthesis, Characterization and Conformational Analysis of Two Novel 4(1H) - Quinolinones”, **Journal of the Brazilian Chemical Society** v. 31, n. 1, pp. 66 – 78, Janeiro 2019b. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20190124>
- MORRISON, K. C., HERGENROTHER, P. J., “Natural products as starting points for the synthesis of complex and diverse compounds”, **Natural Products Reports**

- v. 31, n. 1, pp. 6 – 14, Janeiro 2014. <https://doi.org/10.1039/C3NP70063A>
- NAIR DP, PODGÓRSKI M, CHATANI S, *et al.* “The Thiol-Michael addition click reaction: A powerful and widely used tool in materials chemistry” **Chemistry of Materials** v. 26, pp. 724–744, Agosto 2014. <https://doi.org/10.1021/cm402180t>
- NAPOLITANO, H. B., CAMARGO, A. J., MASCARENHAS, Y. P. *et al.* “Análise da difração dos raios X”, **Revista Processos Químicos**, v. 1, n. 1, p. 35 – 45, Janeiro 2007. <https://doi.org/10.19142/rpq.v01i01.p35-45.2007>
- NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; VENCATO, I. *et al.* “Caracterização de Fármacos Polimórficos”, **Revista Estudos**, v. 32, n. 11, p. 2021 – 2046, Novembro de 2005.
- NÁRAY-SZABÓ, G., & FERENCZY, G.G. “Molecular Electrostatics”, **Chemical Reviews**, v. 95, n. 4, pp. 829–847, Junho 1995. <https://doi.org/10.1021/cr00036a002>
- NASCIMENTO, M. A. C., “The Nature of the Chemical Bond”, **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 2 pp. 245 – 256, Fevereiro 2008. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532008000200007>
- NELSON, D. L., COX, M. M., **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6^a ed. Porto Alegre, Artmed 2014. [ISBN-10 8582710720 ISBN-13 978-8582710722](#)
- NETO, A. V. G., FREM, R. C. G., MAURO, A. E. “A química supramolecular de complexos pirazólicos”, **Química Nova**, v. 31, n. 5, pp. 1208 – 1217, Abril 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500050>
- NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. “Recent advances in therapeutic chalcones”, **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 14, n. 12, pp. 1669 – 1691, Dezembro 2004. <https://doi.org/10.1517/13543776.14.12.1669>
- NOGUEIRA, L. J., MONTANARI, C. A., DONNICI, C. L. “Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch”, **Revista Virtual Química**, v. 1, n. 3, pp. 227 – 240, Agosto 2009. [DOI: 10.5935/1984-6835.20090023](#)
- OLIVEIRA, M.S., SEVERINO, D., PRADO, F.M., *et al.* “Singlet molecular oxygen trapping by the fluorescent probe diethyl-3,30-(9,10-anthracenediyi)bisacrylate synthesized by the Heck reaction. Photochem”. **Photochem Photobiol Sci**, v.10, n. 10, pp. 1546 – 1555, Outubro 2011. <https://doi.org/10.1039/D0PP00153H>
- PADHYE, S., CHAVAN, D., PANDEY, S., *et al.* “Perspectives on Chemopreventive

- and Therapeutic Potential of Curcumin Analogs in Medicinal Chemistry". **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.10, n. 5, pp.372 – 387, Maio 2010.
[DOI: 10.2174/138955710791330891](https://doi.org/10.2174/138955710791330891)
- PIERLOT, C.; AUBRY, J.M.; BRIVIBA, K. *et al.* "Naphthalene endoperoxides as generators of singlet oxygen in biological media" **Methods in Enzymology**, v. 319, pp. 3 – 20, 2000. [DOI: 10.1016/s0076-6879\(00\)19003-2](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(00)19003-2)
- RIBEIRO, G. C, ALMEIDA, L. R, NAPOLITANO, H. B., *et al.* "Polarization effects on the third-order nonlinear optical properties of two polymorphs of enamine derivative", **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 135, n. 244, pp. 1 – 10, Outubro 2016. <https://doi.org/10.1007/s00214-016-1999-1>
- ROMERO, J. R., **Fundamentos de estereoquímica dos compostos orgânicos**. 1º ed., Ribeirão Preto, Holos, 1998. [ISBN 8586699020](#)
- SALONEN, L. M., ELLERMANN, M., DIEDERICH, F. "Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition: Energetics and Structures" **A Journal of the German Chemical Society**, v. 50, n. 6, pp. 4808 – 4842, Abril 2011. <https://doi.org/10.1002/anie.201007560>
- SCHRÖDINGER, E, "Quantification as a eigenvalue problem (part 3)", Annalen der Physik, Vierte Folge, v. 385, n. 13, pp. 437 – 490, 80, p. 437, 1926.
- SCHWARZ, W. H. E., VALTAZANOS, P., RUEDENBERG, K. "Electron Difference Densities and Chemical Binding" **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 68, n. 6, pp. 471 – 506, Dezembro 1985. [DOI:10.1007/BF00527670](https://doi.org/10.1007/BF00527670)
- SILVA, S. G., BIESKI I. G. C. "A Importância Medical dos flavonóides na saúde humana, com ênfase na espécie *Arrabidaea chica* (Bonpl.) B. Verl.", **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**, n 1, pp. 75 – 81, Agosto 2018. [ISSN: 2595-8615](#)
- SIMÕES, C., SCHENKEL, E. P., GOSMANN G. *et al.*, **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6º ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed Universidade UFRGS Ed. Universidade/ UFSC, 2000. [ISSN: 1519-9525](#)
- SIMON, S. H., **The Oxford Solid State Physics Basics**. 1ª ed. New York, IUCr – Oxford University Press, 2013. [ISBN-10: 0199680779 ISBN-13: 978-0199680771](#)
- SISINNO, C. L. S., NETTO, A. D. P. REGO, E. C. P. *et al.* "Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em resíduos sólidos industriais: uma avaliação preliminar do risco potencial de contaminação ambiental e humana em áreas de disposição de resíduos"

- Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 2, pp. 671 – 676, Abril 2003. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000200035>
- SKLENAR, H. & JÄGER, J. “Molecular structure–biological activity relationships on the basis of quantum-chemical calculations”, **International Journal of Quantum Chemistry**, v.16, pp. 467 – 484, Setembro 1979. <https://doi.org/10.1002/qua.560160306>
- SOLOMONS, T. W. G, FRYHLE, C. B., **Química orgânica**. 10º ed. Rio de Janeiro, LTC, 2012. [ISBN 9788521620334](#)
- SOUTHALL, N. T., DILL, K. A., HAYMET, A. D. J. “A View of the Hydrophobic Effect” **Journal Physics Chemistry B**, v.106, n. 3, pp. 521-533, Julho 2002. <https://doi.org/10.1021/jp015514e>
- SPACKMAN, M. A. & MCKINNON, J. J. “Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals” **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, Julho 2002. <https://doi.org/10.1039/B203191B>
- STEED, J. W., ATWOOD, J. L., **Supramolecular Chemistry**. 2º ed. New Jersey, John Wiley & Sons, 2009. [ISBN: 978-0-470-51234-0](#)
- STEED, J. W., TURNER, D. R., WALLACE, K., **Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry**. 1º ed. Chichester, John Wiley & Sons, 2007.
- STOUT, G. H.; JENSEN, L. H., **X Ray Structure Determination**. 2ª ed. New York: Wiley – Interscience, 1989. [ISBN 0-471-60711-8](#)
- TELLER, E. "On the Stability of molecules in the Thomas–Fermi theory", **Reviews Modern Physicss** v. 34, n. 4, pp. 627 – 631, Outubro 1962. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.34.627>
- THOMAS, G. B., **Cálculo**. 11ª ed. São Paulo, Pearson, 2009. [ISBN: 9788588639362](#)
- TIER. A. Z., 2017, *Estrutura supramolecular de cristais multicomponentes derivados do ácido salicílico e do ibuprofeno*, Tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Maria Centro de Ciências Naturais e Exatas Programa de Pós-Graduação em Química, Santa Maria, RS, Brasil.
- TURNER, M. J.; MCKINNON, J. J.; WOLFF, S. K., et al., **CrystalExplorer17**, 2017.
- VAN VLACK, L. H., **Propriedades de Materiais Cerâmicos**. 1º ed. Edgard Blücher, São Paulo. 1973.
- VAZ, W. F., CUSTÓDIO J. M. F., SILVEIRA, R. G., et al. “Synthesis, characterization and thirdorder nonlinear optical properties of a new neolignane analogue”, **The Royal Society of Chemistry** v. 6, n. 84, pp. 79215 – 79227,

Agosto 2016. [DOI:10.1039/C6RA14961H](https://doi.org/10.1039/C6RA14961H)

- VIANNA, J. D. M.; FAZZIO, A.; CANUTO, S., **Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos.** 1º ed, São Paulo: Livraria da Física, 2004. [ISBN 9788588325166](#)
- VIEGAS-JUNIOR, C., DANUELLO, A., BOLZANI V.S. *et al.* “Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes”, **Current Medicinal Chemistry** v. 14, n. 17, pp. 1829 – 1852, Julho 2007. [DOI:10.2174/092986707781058805](https://doi.org/10.2174/092986707781058805)
- VITERBO, D., In: **Fundamentals of crystallography.** 2º ed. New York: IUCr – Oxford University Press, 2009.
- VO DINH, T.; FETZER, J. & CAMPIGLIA, A. D. “Monitoring and characterization of polycyclic aromatic compounds in the environment” **Talanta** v. 47, n. 4, pp. 943 – 969, Setembro 1998. [DOI: 10.1016/S0039-9140\(98\)00162-3](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(98)00162-3)
- VOGEL, A.I., TATCHELL, A.R., FURNIS, B.S., *et al.*, **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**, 5º Ed. Prentice Hall, 1996. [ISBN-10: 0582462363 ISBN-13: 978-058246236-6](#)
- WEINHOLD, F., LANDIS, C. R. “Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts”, **Chemistry Education Research and Practice**, v. 2, n. 2, pp. 91–104, Maio 2001. [DOI : https://doi.org/10.1039/B1RP90011K](https://doi.org/10.1039/B1RP90011K)
- ZHANG G., MUSGRAVE C. B., “Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations”, **The journal of physical chemistry A**, v. 111, n. 8, pp. 1554–1561, Fevereiro 2007. <https://doi.org/10.1021/jp061633o>
- ZHUANG, C., ZHANG, W., SHENG, C., *et al.* “Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry”, **Chemical Reviews** v. 117, n. 12, pp. 7762 – 7810, Maio 2017. [DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00020.](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020)

7. ANEXO

7.1. Autorização da Journal Molecular Modeling para uso do artigo na tese.

SPRINGER NATURE LICENSE - TERMS AND CONDITIONS Oct 20, 2021

License Number	5143150793792
License date	Sep 06, 2021
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Journal of Molecular Modeling
Licensed Content Title	Effect of ortho- and para-chlorine substitution on hydroxychlorochalcone
Licensed Content Author	Rogério F. Costa et al
Licensed Content Date	Feb 2, 2021
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	yes
Title	Effect of ortho- and para-chlorine substitution on hydroxychlorochalcone
Institution name	Federation University Rio de Janeiro
Expected presentation date	Nov 2021
Total	0.00 USD

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

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

-Grant of License

- 1.The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.
- 2.The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).
- 3.If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was

reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

-Scope of Licence

1. You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.
2. A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.
3. Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.
4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.
5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

-Duration of Licence

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

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

-Restrictions on use

1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.
2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.
3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

-Ownership of Rights

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

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

7.2. Autorização da Crystal para uso do artigo na tese.

← Authorization letter

JW

Jersey Wang <jersey.wang@mdpi.com>
Sex, 20/08/2021 06:30

Para: Você
Cc: crystals@mdpi.com

Dear Dr. Ferreira,

Thank you for your email. All papers published by MDPI are open access, which means that no special permission is required to reuse all or part of article published by MDPI as long as the original article is clearly cited. You could find more information about MDPI open access policy at: <https://www.mdpi.com/openaccess>

Please feel free to contact us if you have any further questions.

We look forward to hearing from you.

Kind regards,
Jersey Wang
Assistant Editor, MDPI Wuhan
Email: jersey.wang@mdpi.com

MDPI Branch Office, Wuhan
5.5 Creative Industry Park, 25th Floor, No.6 Jingan Road, 430064 Wuhan,
Hubei Province, China
Tel.: +86 27 8780 8658

MDPI Open Access Information and Policy

All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means:

- everyone has free and unlimited access to the full-text of *all* articles published in MDPI journals;
- everyone is free to re-use the published material if proper accreditation/citation of the original publication is given;
- open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies by payment of a comparatively low **Article Processing Charge (APC)** for accepted articles.

Permissions

No special permission is required to reuse all or part of article published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that the original article is clearly cited. Reuse of an article does not imply endorsement by the authors or MDPI.

External Open Access Resources

MDPI is a RoMEO [green publisher](#) — RoMEO is a database of Publishers' copyright and self-archiving policies hosted by the [University of Nottingham](#)

Those who are new to the concept of open access might find the following websites or 'Open Access 101' video informative:

[Wikipedia article on 'Open Access'](#)