

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

VITOR SANTOS DUARTE

ANÁLISE ESTRUTURAL E TOPOLÓGICA DE UM NOVO HÍBRIDO
SULFONAMIDA-CHALCONA

ANÁPOLIS – GO
2019

VITOR SANTOS DUARTE

ANÁLISE ESTRUTURAL E TOPOLÓGICA DE UM NOVO HÍBRIDO SULFONAMIDA- CHALCONA

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

Área de concentração: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Barbosa
Napolitano

ANÁPOLIS – GO
2019

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

SD812a Santos Duarte, Vitor
Análise Estrutural e Topológica de um Novo Híbrido
Sulfonamida-Chalcona / Vitor Santos Duarte; orientador Hamilton
Barbosa Napolitano. -- Anápolis, 2019. 102 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado
Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET,
Universidade Estadual de Goiás, 2019.

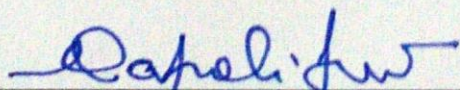
1. Cristalografia. 2. Sulfonamida-chalcona. 3. Análise estrutural. I.
Barbosa Napolitano, Hamilton, orient. II. Título.

ANÁLISE ESTRUTURAL E TOPOLÓGICA DE UM NOVO HÍBRIDO SULFONAMIDA-CHALCONA

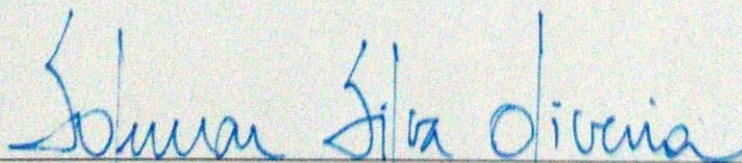
VITOR SANTOS DUARTE

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

Aprovada em 05/02/2019 por:



Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (Orientador/UEG)



Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (UFG)

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar meu caminho com oportunidades e pessoas especiais.

À minha família, em especial aos meus pais Valdirene A. dos Santos Duarte e Ronan D. Duarte e meu irmão Gabriel S. Duarte, por todo amor, incentivo, apoio, dedicação e sacrifício.

À meu professor e orientador Hamilton B. Napolitano por todo incentivo e confiança, sempre me encorajando no caminho da ciência, e ainda por toda paciência e atenção nas orientações, me preparando para novos horizontes e assim contribuindo amplamente na minha formação profissional e pessoal.

À minha namorada Renata Layse G. de Paula por toda ajuda, companheirismo e paciência;

À meu grande amigo Cauã A. Moreira, que esteve comigo nessa caminhada desde a graduação, discutindo Física, Cristalografia, Química e muitas outras coisas aleatórias, e também aos meus amigos Wesley F. Vaz e Jean M. F. Custódio, por toda ajuda acadêmica.

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

À *International Union of Crystallography (IUCr)* pelo apoio financeiro concedido para participação na *First Latin American Crystallographic Association (LACA) School: Small Molecule Crystallography*, que contribuiu para a minha formação.

À Universidade Estadual de Goiás (UEG) e ao programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida durante o tempo de mestrado, que contribuiu na manutenção dos meus estudos e possibilitou a realização deste trabalho.

RESUMO

A cristalografia é por excelência uma metodologia interdisciplinar, contribuindo em diversas áreas da ciência, devido à sua capacidade de elucidação estrutural, auxilia diversos estudos de propriedades e aplicação. Tal metodologia corrobora para o estado da arte, inteirando o desenvolvimento da ciência. Nesse contexto, o estudo de híbridos entre sulfonamidas e chalconas através da metodologia cristalográfica torna-se relevante, devido recentes trabalhos que mostram propriedades para aplicação biológica de tais compostos. Na literatura existem propriedades biológicas descritas, tais como; antimicrobiano, antitumoral, antitireoidiano, antimalárico, antioxidante, antiviral, antifúngico, anti-ulcerativo dentre outros. A elucidação estrutural destes compostos através da metodologia cristalográfica nos permite conhecer e estudar as propriedades relacionadas a estrutura química e molecular para suscetível aplicação. Este trabalho apresenta a elucidação estrutural e descrição topológica do arranjo supramolecular de um novo híbrido sulfonamida-chalcona (HSC). Sendo utilizada a metodologia cristalográfica dos raios X para resolução e refinamento molecular, parâmetros geométricos para análise das interações e empacotamento, as superfícies de Hirshfeld para análise das interações via densidade eletrônica, Mapa de Potencial Eletrostático para localizar os sítios mais reativos, Orbitais de Fronteira para analisar a estabilidade cinética, e finalmente, a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas para realizar a análise topológica de HSC. Os dados da estrutura HSC foram obtidos do experimentalmente através da difração de raios X por monocristal e foram resolvidos através dos métodos diretos com o software SHELXS. Os resultados mostraram que a estrutura é estabilizada apenas por interações fracas do tipo C–H $\cdots$ O e por interações C–H $\cdots$ π , apresentando planaridade na parte chalcona contudo sendo quase perpendicular ao grupo benzeno-sulfonamida. Os sítios eletrofílicos estão em torno de átomos de oxigênio e os sítios nucleofílicos próximo aos átomos de hidrogênio e anéis aromáticos.

Palavras-chave: *cristalografia, sulfonamida-chalcona, análise estrutural.*

ABSTRACT

The crystallography is par excellence an interdisciplinary methodology, contributing in several areas of science, due to its capacity for structural elucidation, subsidizing several studies of properties and application. Such methodology corroborates to the state of the art, contributing for the development of science. In this context, the composition of hybrids between sulfonamides and chalcones becomes relevant, due to recent work showing properties for biological application of such compounds. In the literature, there are described biological properties, such as antimicrobial, antitumor, antithyroid, antimalarial, antioxidant, antiviral, antifungal, antiulcerative and others. The structural elucidation these compounds through the crystallographic methodology allows us to know and study the properties related to molecular structure, for susceptible application. This work presents the structural elucidation and topological description of the supramolecular arrangement of a new hybrid of sulfonamide-chalcone (HSC). X-ray crystallographic methodology was used for resolution and refinement molecular while the geometric parameters were used for analysis of interactions and molecular packaging. Hirshfeld surfaces were performed for analysis of interactions through electron density and MEP map to locate the most reactive sites. Frontier Orbitals were used to analyze the kinetic stability, and finally, the Quantum Theoretical Theatine in Molecules to perform the topological analysis of HSC. Data from the HSC structure were obtained experimentally by X-ray diffraction by single crystal and were solved by direct methods with SHELXS software. The results show that, the structure is stabilized only by weak interactions ($C-H\cdots O$ and $C-H\cdots\pi$ interactions), showing planarity in the chalcone moiety, being almost perpendicular to the benzenesulfonamide group. The electrophilic sites are over oxygen atoms and the nucleophilic sites close to the hydrogen atoms and aromatic rings.

Keywords: *crystallography, sulfonamide-chalcone, structural analysis.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Fórmula estrutural da estrutura geral de chalconas.....	15
Figura 1.2 – Representação esquemática da estrutura geral de sulfonamidas	15
Figura 2.1 – Representação de cela e rede.....	19
Figura 2.2 – Representação da rede de Bravais.....	20
Figura 2.3 – Representação esquemática de um tubo de geração de raios X.....	22
Figura 2.4 – Representação esquemática para a Lei de Bragg.....	24
Figura 2.5 - Transformada de Fourier das fotografias de J. Karle e H. Hauptman como exemplificação da importância da fase.....	26
Figura 3.1 – Representação das etapas do processo de cristalização. Etapa de agrupamento atômico e molecular (a). Etapa formação do núcleo do cristal (b) e crescimento do núcleo junto com a formação do cristal (c).....	29
Figura 3.2 – Representação sobre o crescimento de cristais.....	32
Figura 3.3 – Representação dos métodos de cristalização. Evaporação lenta (a) e Difusão a vapor (b).....	33
Figura 3.4 – Difratorômetro de raios X para monocristais - Bruker D8 VENTURE. Visão total do difratorômetro de raios X (a). Parte do difratorômetro onde é acoplado o cristal, incidida a radiação X e coletado as imagens de difração (b). Computador que é acoplado ao difratorômetro para analisar os dados coletados (c).....	34
Figura 3.5 – Representação das distâncias das superfícies <i>de</i> e <i>di</i>	37
Figura 4.1 – Representação ORTEP da estrutura HSC. Elipsóides com 50% de probabilidade.....	40
Figura 4.2 - Empacotamento na cela unitária (a). Espaços vazios (voids) para HSC (b).....	42
Figura 4.3 - Ângulos formados entre os planos dos anéis aromáticos 1, 2 e 3 para HSC.....	44
Figura 4.4 – Representação das interações de hidrogênio não clássicas que contribuem para estabilidade do empacotamento molecular na estrutura HSC.....	46

Figura 4.5 – Superfície <i>Dnorm</i> indicando regiões de interações para HSC.....	48
Figura 4.6 – Superfície indexada - <i>Shape index</i> , representando interações C-H $\cdots\pi$ para a estrutura HSC.....	49
Figura 4.7 – <i>Fingerprint</i> com as contribuições percentuais das interações para a estrutura HSC.....	50
Figura 4.8 – Mapa de potencial eletrostático (MEP) para HSC. Superfície calculada com B3LYP / 6-311 ++ G (d, p). Faixa de densidade (-6,074e-2 – 6,074e-2 hartrees).....	51
Figura 4.9 - Orbitais moleculares de fronteira para HSC, com distribuição HOMO, LUMO e Gap.....	52
Figura 4.10 – Representação dos pontos críticos de ligação (BCP) para HSC.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Tabela dos 7 sistemas cristalinos com seus parâmetros de cela e suas possíveis centragens.....	18
Tabela 4.1 – Dados cristalográficos e de refinamento para a estrutura HSC.....	41
Tabela 4.2 – Ângulos diedrais em (°) para HSC obtidos experimentalmente.	43
Tabela 4.3 - Ligações de hidrogênio para HSC.....	45
Tabela 4.4 - Dados da análise topológica realizada pela metodologia QTAIM.....	54

LISTA DE ABREVIACÕES

ASCII – *American Standard Code for Information Interchange*

BCP – *Bond Critical Point*

CCDC – *Cambridge Crystallographic Database Centre*

CIF – *Crystallographic Information File*

CSD – *Cambridge Structural Database*

DFT – *Density Functional Theory*

IQ – *Instituto de Química*

IUCr – *International Union of Crystallography*

Goof – *Goodness of fit*

HOMO – *highest occupied molecular orbital*

HSC – *Híbrido Sulfonamida-Chalcona*

LUMO – *lowest unoccupied molecular orbital*

MEP – *molecular eletrostatic potential*

ORTEP – *Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot*

TF – *Transformada de Fourier*

UEG – *Universidade Estadual de Goiás*

UFG – *Universidade Federal de Goiás*

QTAIM – *Quantum Theory of Atoms in Molecules*

vdW - *van der Waals*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 CRISTALOGRAFIA	15
1.2 CHALCONAS	15
1.3 SULFONAMIDAS	16
2. TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA	18
2.1 CELA UNITÁRIA E REDE CRISTALINA	18
2.2 SIMETRIA PONTUAL E TRANSLACIONAL	22
2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	23
2.4 TRANSFORMADA DE FOURIER.....	25
2.5 PROBLEMA DA FASE E MÉTODOS DIRETOS	26
3. ETAPAS DO TRABALHO CRISTALOGRÁFICO	29
3.1 CRISTALIZAÇÃO.....	29
3.2 COLETA DE DADOS.....	34
3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO DA ESTRUTURA	35
3.4 ANÁLISE E VALIDAÇÃO DO MODELO CRISTALOGRÁFICO	36
3.5 DEPÓSITO NO BANCO DE DADOS	37
3.6 SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD	37
3.7 MÉTODOS EM CÁLCULOS TEÓRICOS	38
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 ANÁLISE PELAS SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD	48
4.2 MAPA DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO	52
4.3 ORBITAIS DE FRONTEIRA	52
4.4 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS	54
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
6. REFERENCIAS	57
7. ANEXOS.....	66
7.1 ANEXO I – CIF DO COMPOSTO HSC.....	66
7.2 ANEXO II – DRAFT PARA SUBMISSÃO E PUBLICAÇÃO DO HSC.....	77

1. INTRODUÇÃO

O entendimento estrutural de compostos químicos é um caminho consolidado na ciência. Entender as propriedades dos compostos, juntamente com a formação do arranjo supramolecular, permite-nos a aplicação em diversas áreas. Apesar de não podermos ver a matéria em um nível atômico, devemos procurar métodos que nos auxiliem no entendimento da matéria. Nesse contexto, introduzimos a metodologia cristalográfica dos raios X, apresentada como a mais adequada devido à alta resolução que pode descrever a densidade eletrônica, visto que, tal metodologia nos permite “ver”, mesmo que indiretamente, a estrutura de um composto químico (WATKIN, 2010; ALMEIDA et al., 2014; FANWICK, 2016).

A hibridização molecular é uma forma de obtenção de compostos a partir da junção de um ou mais fragmentos de estruturas químicas. Este processo é feito visando aumentar a atividade biológica de um composto pela união de grupos de interesse ou biologicamente ativos (VIEGAS-JUNIOR et al., 2007; BLASS, 2015). A estrutura de chalconas tem interesse biológico descrito na literatura, tais como; antimicrobiano, antitumoral, antitireoidiano, antimalárico, antioxidante, antiviral, antifúngico, anti-ulcerativo, dentre outros, (NOWAKOWSKA, 2007; PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009; SIVAKUMAR; PRABHAWATHI; DOBLE, 2010; RYBKA; MERCADER; CASTRO, 2014; SINGH; ANAND; KUMAR, 2014; HAMMUDA et al., 2016; ZHUANG et al., 2017) e quando estão unidas ao grupo sulfonamida, podem ter suas atividades biológicas potencializadas (SEO et al., 2005, 2010; DE CASTRO et al., 2016).

As chalconas são compostos químicos obtidos naturalmente de plantas ou por meio de síntese, através de uma reação de condensação entre uma cetona e um aldeído aromático, geralmente denominada reação de Claisen-Schmidt (ZHUANG et al., 2017). Tais estruturas são amplamente estudadas devido a seu vasto potencial biológico, sendo candidatas a possíveis fármacos. Na literatura, chalconas são descritas com diversas aplicações, tais como anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, anticâncer, antibiótica, antimalárica, tratamento do Mal de Parkinson e Mal de Alzheimer entre outros (WANG et al., 2015; CHAVAN et al., 2016; ZHUANG et al., 2017). O grupo sulfonamida está associado à diversas atividades descritas na literatura, tais como; antibacteriana (ÖZBEK et al., 2007), antitireoidianos, antimicrobianos (HANSON et al., 1999; ÖZDEMIR et al., 2009; SEO et al., 2010). Além disso, Chalconas contendo um grupo benzeno-sulfonamida foram avaliadas e possuem atividades no tratamento de pigmentação da pele (SEO et al., 2010), atividade contra glaucoma (REMKO et al., 2010) e atividades antimaláricas (DOMÍNGUEZ et al., 2005).

Com base na importância do conhecimento estrutural de compostos da classe de chalconas, neste trabalho é realizada a caracterização estrutural de um novo composto, *N*-(2-(3-(4-metoxifenil)propanoílo)fenil)benzenosulfonamida¹ - (C₂₂H₁₉NO₄S), que é um híbrido de sulfonamida-chalcona (HSC), avaliando os parâmetros geométricos, as interações intermoleculares e os parâmetros teóricos (Mapa de Potencial Eletrostático [MEP], Orbitais Moleculares de Fronteira [HOMO/LUMO] e Teoria Quântica de Átomos em Moléculas [QTAIM]), com intuito de subsidiar estudos biológicos/farmacológicos da estrutura relatada.

1.1 CRISTALOGRAFIA

A cristalografia de raios X é uma metodologia utilizada no estudo da estrutura atômica, importante para diferentes áreas da ciência e permeando vários domínios científicos. Tal metodologia permite a descrição da distribuição espacial relativa dos átomos presentes em um composto químico cristalino (WATKIN, 2010; GIACOVAZZO, 2011). A metodologia cristalográfica apresenta-se de forma interdisciplinar nas áreas da química, física, biologia molecular, farmacologia, mineralogia e engenharia dos materiais. Dentre os fundamentos desta metodologia que permitem a construção de um modelo químico com a disposição átomos no cristal, podemos ressaltar a simetria, fenômeno da difração e a transformada de Fourier (WOOLFSON, 1997; CULLITY; STOCK, 2001).

Através do conhecimento tridimensional dos átomos e suas respectivas posições, podemos calcular os ângulos de ligação e as distâncias interatômicas que contribuem para a estabilidade química e empacotamento molecular. Essas informações são interessantes pois permitem avaliar o arranjo supramolecular para uma molécula e buscar compreender as propriedades químicas, físicas, biológicas e aplicações.

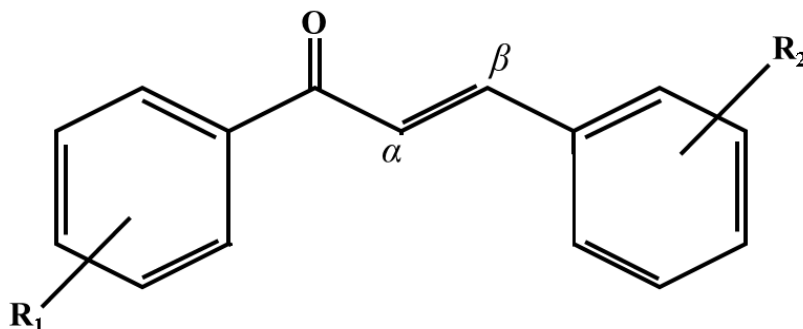
1.2 CHALCONAS

As chalconas são moléculas que podem ser obtidas naturalmente extraídas de plantas, ou sinteticamente por alguma reação química, geralmente a reação Claisen-Schmidt (ALBUQUERQUE et al., 2014; ZHUANG et al., 2017). Estes compostos possuem em sua estrutura dois anéis aromáticos que se ligam através de uma cadeia insaturada aberta de três carbonos, (sistema α - β -insaturado) - [ArCH=CHC(=O)Ar], ou ainda 1,3-Difenilpropenona

¹ Nomeclatura gerada pelo Software ChamDraw originalmente sem tradução: *N*-(2-(3-(4-methoxyphenyl)propanoyl)phenyl)benzenesulfonamide.

(benzilidenoacetofenona) e seus derivados formados por reação de substituição, conforme mostrado na Figura 1.1 (MOSS et al., 1995; PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009).

Figura 1.1 – Fórmula estrutural da estrutura geral de chalconas.

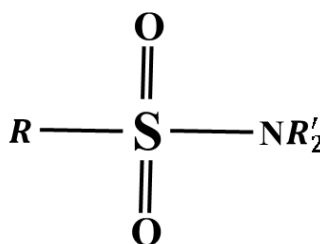


O interesse no estudo das chalconas está no seu potencial de aplicação biológico, tais compostos são descritos como possíveis fármacos, descritos na literatura com diversas aplicações biológicas como antifúngicas, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, anticâncer (ELSOHLY et al., 2001; WANG et al., 2015; ZHUANG et al., 2017), antibiótica, antimalárica, contra HIV, tratamento contra diabetes, mal de Parkinson e Mal de Alzheimer (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014; CHAVAN et al., 2016; ZHUANG et al., 2017), estas atividades biológicas estão relacionadas com sua estrutura molecular.(RAJAT GHOSH, 2014; MAHAPATRA; BHARTI; ASATI, 2015).

1.3 SULFONAMIDAS

O grupo sulfonamida consiste em uma amida de ácido sulfônico [$RS(=O)_2NR'_2$] (MOSS et al., 1995) conforme apresentado na Figura 1.2. Os grupos podem ser substituídos por outros grupos de moléculas para a formação de híbridos, com o intuito de potencializar suas propriedades químicas e biológicas (SEO et al., 2005; BAHEKAR et al., 2016).

Figura 1.2 – Representação esquemática da estrutura geral de sulfonamidas.



O grupo sulfonamida pode ser unido a estrutura de chalconas, sendo estruturas de interesse devido seu potencial biológico. Através da metodologia cristalográfica conseguimos alcançar o entendimento estrutural para esses compostos e suas propriedades, tais como; o comportamento no ambiente sólido, as interações intermoleculares que contribuem para o arranjo supramolecular, as regiões da molécula que possuem maior ou menor reatividade, e assim possibilitar futuras aplicações (SEO et al., 2005; NAPOLITANO et al., 2007; FERNANDES et al., 2010).

2. TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

A matéria pode ser classificada em duas categorias: cristalina e amorfa. Para o estado cristalino da matéria, a disposição dos átomos e moléculas no cristal apresenta periodicidade tridimensional, sendo o estado físico de menor energia e propriedades físicas anisotrópicas (ATKINS; JONES, 2012). Para o estado amorfo não existe um padrão periódico para o arranjo atômico, ou seja, os átomos e moléculas estão dispostos de maneira caótica (CULLITY; STOCK, 2001; BORCHARDT-OTT, 2011). Nos sólidos cristalinos ou simplesmente cristais, temos os componentes internos com um alto grau de ordenamento e longo alcance tridimensional. Para um mesmo cristal os arranjos dos átomos em torno de um ponto aleatório é idêntico ao arranjo em qualquer outro ponto equivalente (salvo exceção para algum defeito local) (TILLEY; DE ANDRADE, 2014), tal agregação atômica permite uma série de estudos que possibilitam determinar a estrutura molecular e o empacotamento cristalino de um sólido (GIACOVAZZO, 2011).

2.1 CELA UNITÁRIA E REDE CRISTALINA

A menor unidade de volume do cristal que carrega toda a informação da estrutura é chamada de cela unitária, que é definida por seis parâmetros (**a**, **b**, **c**, α , β e γ), conforme Figura 2.1. Os parâmetros **a**, **b** e **c** são vetores unitários linearmente independentes não coplanares, e α , β e γ são os ângulos da cela unitária, α (entre **b** e **c**), β (entre **a** e **c**) e γ (entre **a** e **b**) (STOUT; JENSEN, 1989; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Para estes parâmetros que definem a cela unitária, podem ser obtidos somente sete celas unitárias de formas diferentes, denominados sete sistemas cristalinos, mostrados na Tabela 2.1 (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; FERNANDES et al., 2010). Contida na cela unitária, temos uma porção estrutural única que é a parte independente da estrutura, sendo uma fração de uma unidade de repetição da rede, denominada unidade assimétrica. Para uma estrutura, a unidade assimétrica pode ser constituída de uma fração de uma molécula, uma molécula ou grupos de moléculas.

Tabela 2.1 - Tabela dos 7 sistemas cristalinos com seus parâmetros de cela e suas possíveis centragens².

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

A repetição periódica e tridimensional da cela unitária pode ser definida como rede, que é um modelo de representação do sólido cristalino (Figura 2.1), a rede mostra a repetição natural da estrutura (CULLITY; STOCK, 2001; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). A rede cristalina (retículo cristalino) é uma construção matemática, representativa para um padrão infinito de pontos no qual sua vizinhança é a mesma e tem a mesma orientação, podendo ser descrita pelas magnitudes u, v, w nas direções dos vetores $\mathbf{a}, \mathbf{b}$ e $\mathbf{c}$, segundo a Equação 2.1. δ é a função delta de Dirac³ e $L(\mathbf{r})$ é a rede de difração.(CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GIACOVAZZO, 2011).

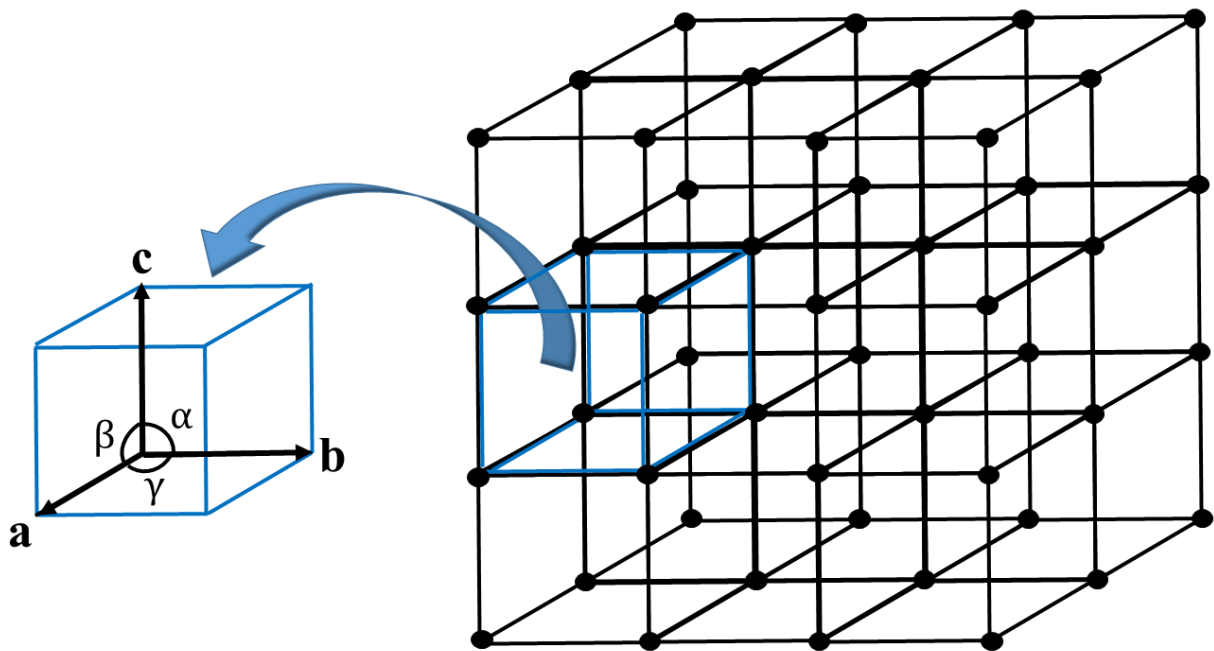
$$L(\mathbf{r}) = \sum \delta [\mathbf{r} - (u\mathbf{a} + v\mathbf{b} + w\mathbf{c})] \quad (2.1)$$

A definição para rede e a simetria correspondente são na cristalografia fundamentos que nos permitem construir um modelo tridimensional que descrevem o cristal com base em uma unidade de repetição única que está relacionada por elementos e operações de simetria.

² As representações das centragens são; Face Centrada (C), Corpo Centrado (I) e Todas as Faces (F).

³ A função delta de Dirac ou função δ é um funcional (ou distribuição) na reta real, sendo infinita no ponto zero e nula no restante dessa reta.

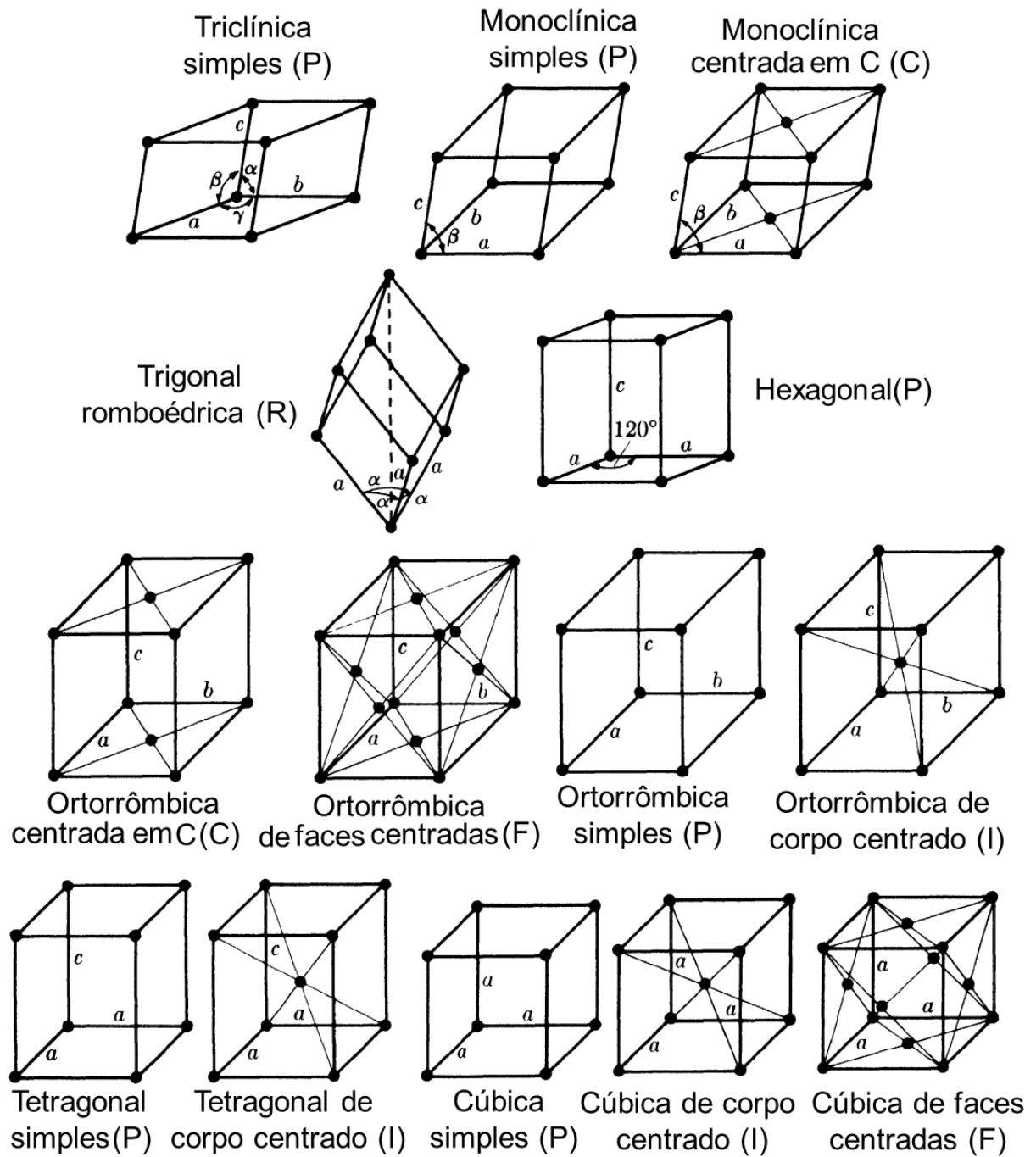
Figura 2.1 – Representação de cela e rede.



O tipo de rede pode ser determinado pelo número de pontos por cela unitária, uma cela com pontos apenas nos vértices é do tipo primitiva sendo representada pela letra P. Para uma cela unitária com um ponto no centro chamamos de cela de corpo centrado I. Para a letra F, temos as faces centradas. Também temos centrados nas faces A, B ou C, que utilizam os símbolos respectivos (CULLITY; STOCK, 2001).

Os sistemas cristalinos são definidos a partir dos elementos de simetria pontuais (simetria de Laue), as diferentes combinações possíveis das simetrias de rede primitiva com os tipos de centragem de cela devido ao padrão de vizinhança (topologia) levam a 14 resultados distintos conhecidos como 14 redes de Bravais, em homenagem a Auguste Bravais que demonstrou em 1848 ser possível a construção de apenas 14 tipos de redes cristalinas, como mostrado na Figura 2.2 (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011).

Figura 2.2 – Representação da rede de Bravais.



2.2 SIMETRIA PONTUAL E TRANSLACIONAL

A simetria é um padrão dentro do cristal, possibilitando que este seja uma rede de difração dos raios X. Para cristalografia dos raios X, a simetria é uma das mais fundamentais propriedades do estado cristalino, pois através dela conseguimos caracterizar um monocristal a partir de uma unidade fundamental, através das operações de simetria (CLEGG; BLAKE; COLE, 2009). 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. Esta última possibilita o fenômeno da difração de raios X (STOUT; JENSEN, 1989). A simetria pontual acontece dentro da cela unitária sendo definida por operações matemáticas realizadas em torno de um ponto. Essas operações, conhecidas como operações de simetria, são classificadas em operações próprias e operações impróprias, definimos as próprias como operações de giro ou simplesmente rotações para uma fração de 360° enquanto que as operações impróprias são uma combinação de uma rotação com um espelho ou um centro de inversão (GIACOVAZZO, 2011). Para as operações de rotação própria a molécula mantém a mesma configuração, ou seja, uma situação equivalente ou indistinguível da configuração inicial, enquanto que para as operações de simetria impróprias temos a mudança na quiralidade da molécula. A combinação de todas as possíveis operações de simetria próprias e impróprias para uma dada molécula nos levam aos 32 grupos pontuais (LADD; PALMER, 2003; GIACOVAZZO, 2011).

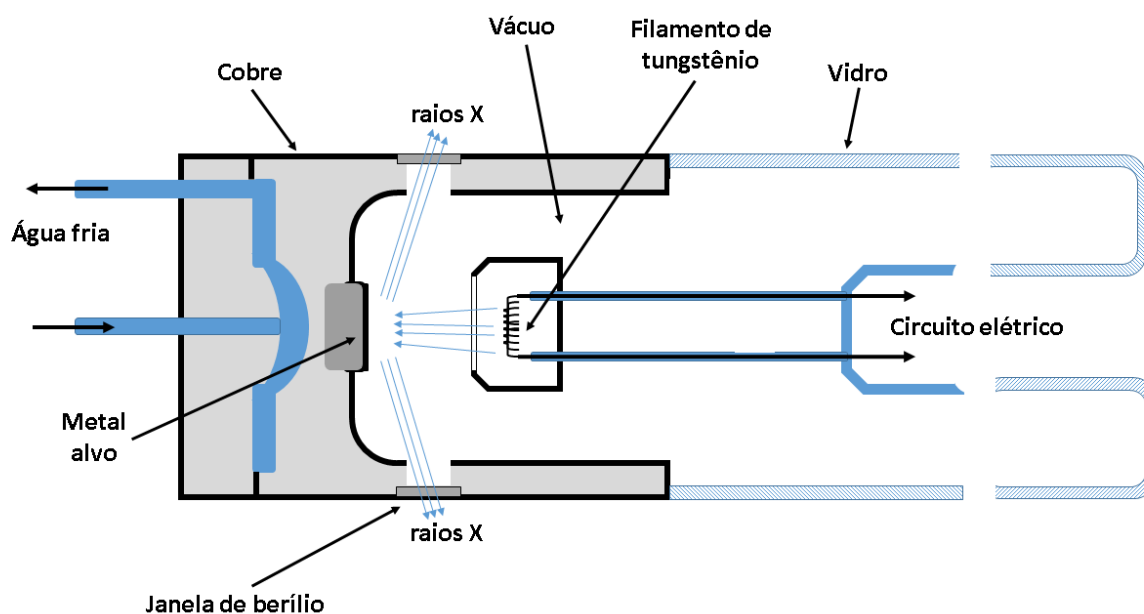
A simetria translacional acontece para a totalidade do cristal sendo a característica fundamental no estado sólido cristalino, podemos definir um cristal como a repetição tridimensional por translação da cela unitária. O padrão de difração da cela unitária é o mesmo padrão de difração da amostra total, por conseguinte, podemos então, pegar a “parte pelo todo” uma vez que a cela unitária contém toda a informação estrutural da amostra cristalina (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO, 2011). Através da combinação das 14 redes de Bravais com os 32 Grupos Pontuais originam-se 73 grupos espaciais simórficos, e se considerarmos os deslizamentos geramos mais 157 grupos espaciais, totalizando assim 230 grupos espaciais⁴ nos quais toda a matéria cristalina pode ser classificada (GIACOVAZZO, 2011).

⁴ A representação de todos os 230 grupos espaciais pode ser encontrada na *International Tables of Crystallography* Volume A.

2.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Os raios X são radiações eletromagnéticas, com comprimento de onda da ordem das distâncias interatômicas (0,1 a 100 Å), sendo uma radiação eletromagnética de alta energia (GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010). Experimentalmente, os raios X são produzidos quando um feixe de elétrons acelerados por um campo elétrico colide com um alvo metálico provocando uma rápida desaceleração desse feixe de elétrons (Figura 2.3), o feixe de raios X deve ser colimado e monocromático para incidir na amostra cristalina. O fenômeno de difração ocorre por conta do contato existente entre a radiação e o campo elétrico dos elétrons presentes na estrutura molecular do cristal. O fenômeno da difração consiste no desvio da onda quando encontra um objeto, neste caso os elétrons, que contribuem como espalhadores pontuais em conjunto com a interferência construtiva.

Figura 2.3 – Representação esquemática de um tubo de geração de raios X.



A difração de raios X é o fenômeno que fundamenta a metodologia cristalográfica dos raios X, pois esse fenômeno possibilita a elucidação experimental do arranjo atômico dos sistemas cristalinos sem nenhuma informação a priori (NAPOLITANO et al., 2007). O raio X está situado na ordem das distâncias interatômicas e quando tal radiação entra em contato com a matéria, três fenômenos são descritos: absorção, emissão e espalhamento. Destacamos o fenômeno do espalhamento, que é entendido como a radiação das cargas aceleradas sob ação do campo elétrico da onda incidente. Quando esse fenômeno do espalhamento é combinado

com o fenômeno da interferência (construtiva), origina-se um fenômeno secundário, chamado difração (STOUT; JENSEN, 1989; NAPOLITANO et al., 2007).

A amostra (cristal) em que o raio X é incidido e espalhado é chamado de espaço direto, e o padrão de difração resultante existe em um espaço recíproco ao espaço direto. Podemos definir a localização atômica no espaço direto por um vetor $\mathbf{r} = x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c}$, enquanto que no espaço recíproco, teremos um vetor espalhamento $\mathbf{S} = h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*$ ⁵ (STOUT; JENSEN, 1989; CULLITY; STOCK, 2001). Cabe destacar que o fenômeno da difração ocorre devido a simetria interna do cristal, o que comprova que o cristal tem periodicidade tridimensional interna bem definida. No ano de 1923, William Lawrence Bragg⁶ mostrou que a distribuição angular da radiação espalhada pode ser entendida através de uma lei simples, denominada Lei de Bragg (BRAGG; BRAGG, 1913a; STOUT; JENSEN, 1989; NAPOLITANO et al., 2007).

A Lei de Bragg (Equação 2.2) apresenta as condições necessárias para que haja a difração em um cristal, onde “d” é a distância entre dois planos de reflexão, “ θ ” é o ângulo de incidência e “ λ ” é o comprimento de onda do feixe incidido (BRAGG, 1913, 1922; BRAGG; BRAGG, 1913).

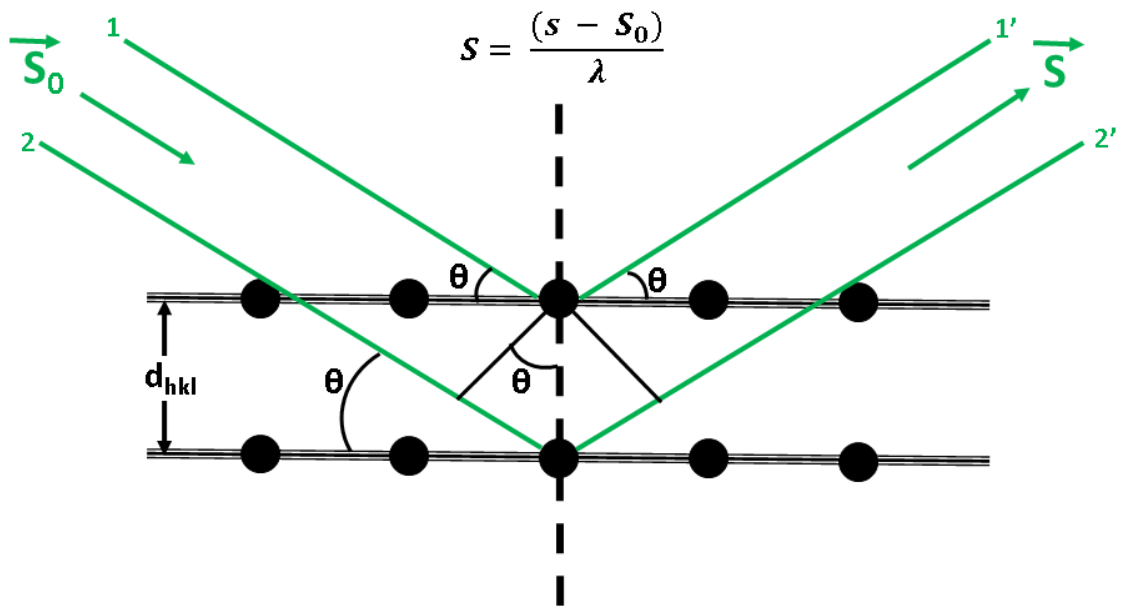
$$2d_{hkl}\sin \theta = n\lambda \quad (2.2)$$

A Figura 2.4 representa esquematicamente a equação de Bragg (Lei de Bragg), onde mostra que a diferença de caminho entre duas ondas incidentes precisa ser um múltiplo inteiro do comprimento de onda para que haja a interferência construtiva das ondas e consequentemente difração pelo cristal.

⁵ h, k e l são os índices de Miller.

⁶ As contribuições de W. Lawrence Bragg e seu pai W. Henry Bragg com a elucidação da estrutura de compostos por meio da difração de raios X lhes rendeu o prêmio Nobel no ano de 1915. (BRAGG; BRAGG, 1913b, 1913a; BRAGG, 2014).

Figura 2.4 - Representação esquemática para a Lei de Bragg.



2.4 TRANSFORMADA DE FOURIER

Uma amostra cristalina é composta de muitos átomos arranjados de maneira periódica, e para diferentes átomos que constituem uma amostra, temos número de elétrons diferentes, então cada átomo que é entendido como um espalhador pontual, terá fator de espalhamento atômico f_j diferente. O espalhamento de um átomo aj em relação a origem da cela unitária é dado pela Equação 2.3:

$$f_j = f_j \cdot e^{2\pi r_j \cdot s} \quad (2.3)$$

cada átomo (espalhador pontual) age como centros espalhadores e a contribuição somática desses centros espalhadores pode ser entendida como fator de estrutura $F(\mathbf{h})$ (Equação 2.4), que nada mais é do que um somatório dos espalhadores pontuais. O fator de estrutura é devido a contribuição de cada átomo que espalha radiação em todas as direções e suas fases associadas (WOOLFSON, 1997; MASSA, 2004).

$$F(\mathbf{h}) = \sum_{j=1}^N f_j e^{2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r}} \quad (2.4)$$

Experimentalmente, coletamos as intensidades que correspondem ao fator de estrutura⁰ que é uma representação da medida da amplitude de reflexão para um conjunto de planos hkl. Na cristalografia de raios X assumimos por hipótese que a “transformada de Fourier inversa” para o fator de estrutura representa a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ da estrutura, que é a maneira como os elétrons podem estar dispostos em um volume específico (Equação 2.5) (WOOLFSON, 1997; CULLITY; STOCK, 2001; GIACOVAZZO, 2011).

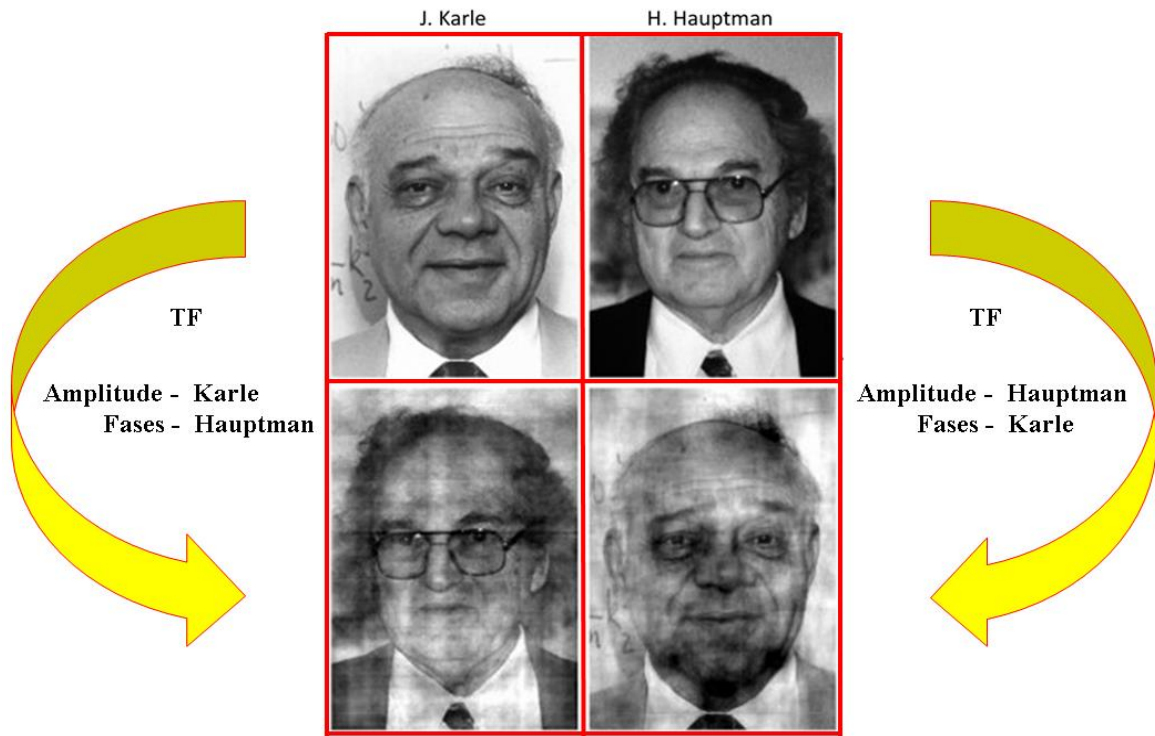
$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{h}} |F(\mathbf{h})| e^{-2\pi i \mathbf{h} \cdot \mathbf{r} + i\phi(\mathbf{h})} = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{hkl}} |F(\mathbf{hkl})| e^{-2\pi i [hx+ky+lz + \phi(\mathbf{hkl})]} \quad (2.5)$$

A Transformada de Fourier é uma transformada integral que expressa uma função em termos de funções de base senoidal, onde qualquer função pode ser expandida em uma série de harmônicos, seja por soma de senos e cossenos ou por exponenciais. A aplicação da transformada de Fourier na Cristalografia permite relacionar a imagem de difração coletada com a posição dos átomos dentro da estrutura cristalina (WOOLFSON, 1997; NAPOLITANO et al., 2007; GIACOVAZZO, 2011).

2.5 PROBLEMA DA FASE E MÉTODOS DIRETOS

Quando um feixe de raio X incide em um cristal, ondas são difratadas gerando pontos de difração. Cada ponto de difração corresponde a um ponto na rede recíproca e representa uma onda com amplitude e fase relativa. Para a amplitude temos uma relação com os fótons que podem ser “contados” correspondendo a uma intensidade (fóton por tempo em determinada área), contudo não temos qualquer informação sobre as fases relativas na difração, ou seja, quando medimos o padrão de difração, isso nos dá apenas as intensidades (que podem ser transformadas em amplitudes), mas não as fases dos fatores de estrutura. As fases $\phi(\mathbf{h})$ são mais importantes para a determinação da função densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, em relação as amplitudes. A Figura 2.5 ilustra particularmente a importância da fase. São fotografias de Jerome Karle (esquerda) e Herb Hauptman (à direita), laureados com o Prêmio Nobel de Química em 1985 pela proposta de um método de resolução do problema de fase para estruturas de pequenas moléculas. Tratando as respectivas fotografias como mapas de densidade e calculando suas transformadas de Fourier (TF), para obter amplitudes e fases, notamos que, se combinarmos as fases da foto de H. Hauptman com as amplitudes da foto de J. Karle obtemos a imagem inferior esquerda. A imagem inferior direita resulta na combinação das fases de J. Karle com as amplitudes de H. Hauptman. Fica evidente que as fases dominam o resultado que pode ser visto.

Figura 2.5 - Transformada de Fourier das fotografias de J. Karle e H. Hauptman como exemplificação da importância da fase.



Como discutido anteriormente, por meio do experimento da difração de raios X, obtemos direção e intensidades das ondas espalhadas. As intensidades são proporcionais ao módulo dos fatores de estrutura ao quadrado $|F(\mathbf{h})|^2$. Fica evidente que na Equação 2.5 para densidade eletrônica que temos todas as variáveis obtidas experimentalmente, com exceção da fase $\phi(\mathbf{h})$ que não é obtida experimentalmente. Essa informação ausente leva a um sério problema, conhecido por problema da fase, que até então não possui uma solução analítica.

Harker e Kasper (GILLIS, 1948) publicaram em seu trabalho em 1948 sobre um método de determinação de fases, onde fizeram uso implícito da propriedade de não negatividade do elétron na função de densidade $\rho(r)$ e a desigualdade de Schwarz para derivar suas relações de desigualdade entre os fatores de estrutura $F(\mathbf{h})$. Para o caso em que o cristal tem um centro de simetria (exemplo, grupo espacial $P\bar{1}$), pode ser escrito como:

$$\frac{F_{2H}}{\sigma_1} \geq \frac{2|F_H|^2}{\sigma_1^2} - 1 \quad (2.6)$$

com:

$$\sigma_n = \sum_{j=1}^N Z_j^N \quad ; \quad N = 1, 2, 3, \dots \quad (2.7)$$

Z_j é o número atômico do átomo rotulado j e N é o número total de átomos na cela unitária. Se escolhermos a origem em um centro de simetria toda fase deve ter valor 0 ou π , e F é real. Assim, a desigualdade (2.6) afirma que, se $|F_H|$ e $|F_{2H}|$ são suficientemente grandes, então $\phi_{2H} = 0$.

Karle e Hauptman (KARLE; HAUPTMAN, 1950) em seu trabalho sobre as fases e as magnitudes dos fatores de estrutura enfatizando a propriedade de não negatividade da função de densidade, derivaram o conjunto completo de desigualdades nesta propriedade. Tais desigualdades foram expressas na forma:

$$|F - \delta| < r \quad (2.8)$$

onde F é um fator de estrutura arbitrária e δ e r são expressos como funções de um conjunto adequadamente escolhido de fatores de estrutura (HAUPTMAN, 1991).

Alguns métodos são desenvolvidos na tentativa de propor soluções ou alternativas para tal problema, destacamos os Métodos Diretos (HAUPTMAN, 1986) para pequenas moléculas, o método de Patterson (PATTERSON, 1934) para moléculas com átomos pesados e métodos de dispersão anômala (OKAYA, Y.; PEPINSKY, 1956) para macromoléculas e proteínas.

Não há uma relação formal entre as amplitudes e fases que são relacionadas através da estrutura molecular ou densidade eletrônica. Contudo, se podemos assumir algum conhecimento da densidade ou estrutura eletrônica, isto pode levar a valores para as fases. Esta é a base para os métodos diretos. Os métodos diretos procuram obter diretamente as fases dos fatores de estrutura $F(\mathbf{h})$ através de relações matemáticas a partir de um conjunto de intensidades medidas experimentalmente (BLAKE; CLEGG, 2009; GIACOVAZZO et al., 2011). Tais métodos são baseados na positividade e na atomicidade da densidade eletrônica relacionando a fase e o fator de estrutura.

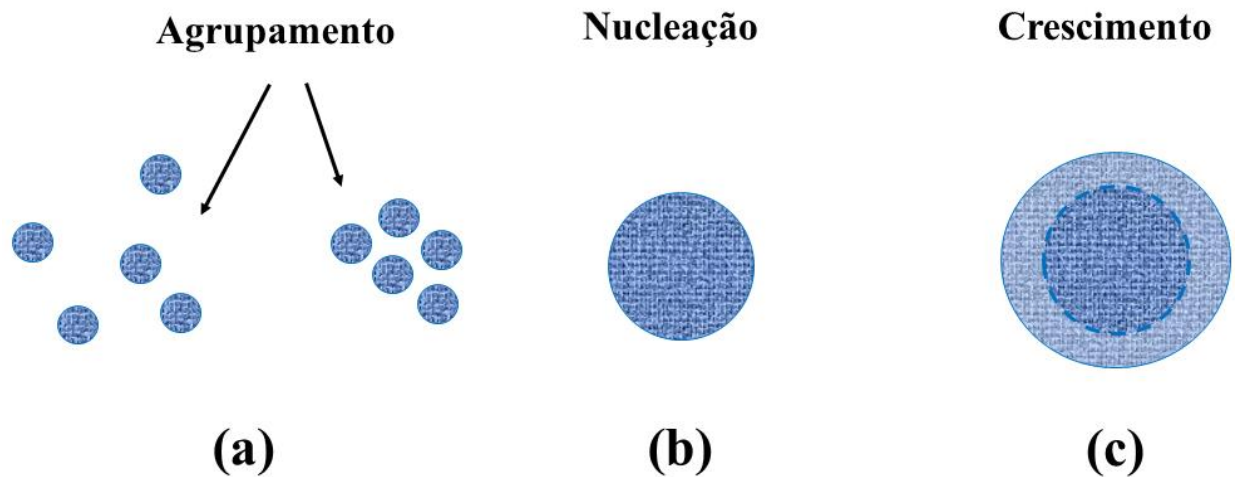
3. ETAPAS DO TRABALHO CRISTALOGRÁFICO

A metodologia utilizada será a Cristalografia dos raios X, que segue as etapas de (3.1) cristalização, (3.2) coleta de dados, (3.3) resolução e refinamento, (3.4) análise e validação do modelo cristalográfico, (3.5) depósito no banco de dados apropriado. Na etapa de análise, destacamos o uso dos (3.7) cálculos teóricos e das (3.6) superfícies moleculares de Hirshfeld que irão auxiliar na análise dos contatos intermoleculares.

3.1 CRISTALIZAÇÃO

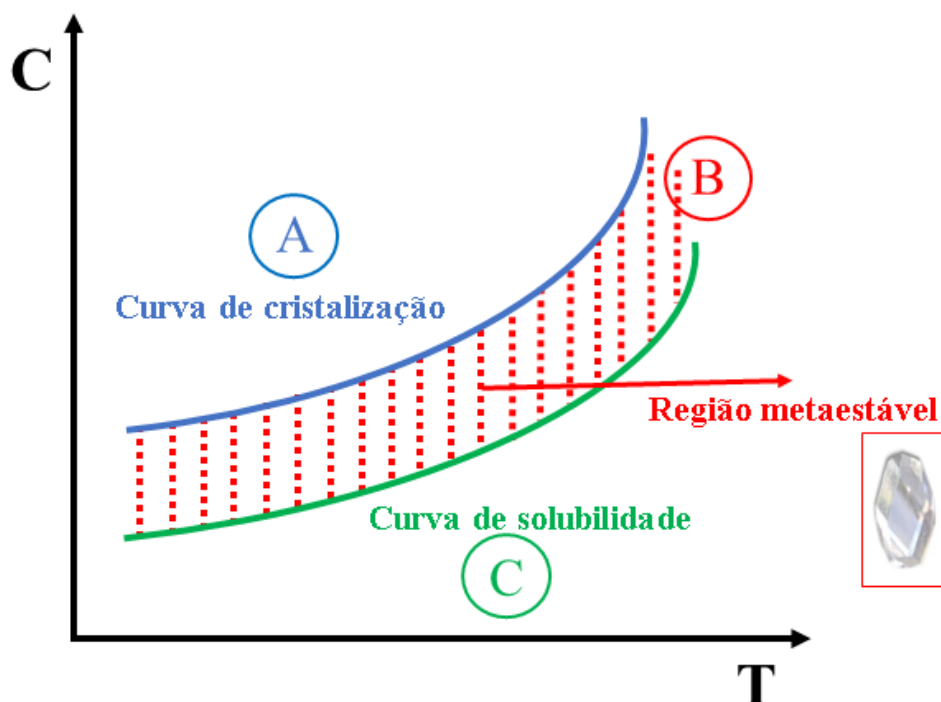
Na metodologia cristalografia dos raios X necessitamos da amostra no estado cristalino. Uma amostra cristalina do composto pode ser obtida por diversas técnicas, esses métodos de cristalização baseiam na lenta formação de uma solução saturada do sólido. O processo de cristalização envolve algumas etapas, tais como (1) Supersaturação, (2) Nucleação e (3) Crescimento do cristal. A supersaturação ou fase de agrupamento é crítica pois é a força motriz para a nucleação e crescimento de cristais, ou seja, a primeira etapa do processo que pode garantir ou não o sucesso da formação de um cristal. A Nucleação é a etapa de surgimento de novos núcleos de cristal, já a etapa de Crescimento de cristais é a fase de aumento no tamanho dos cristais à medida que o soluto é depositado da solução (Figura 3.1) (MÜLLER, 2004).

Figura 3.1 – Representação das etapas do processo de cristalização. Etapa de agrupamento atômico e molecular (a). Etapa formação do núcleo do cristal (b) e crescimento do núcleo junto com a formação do cristal (c).



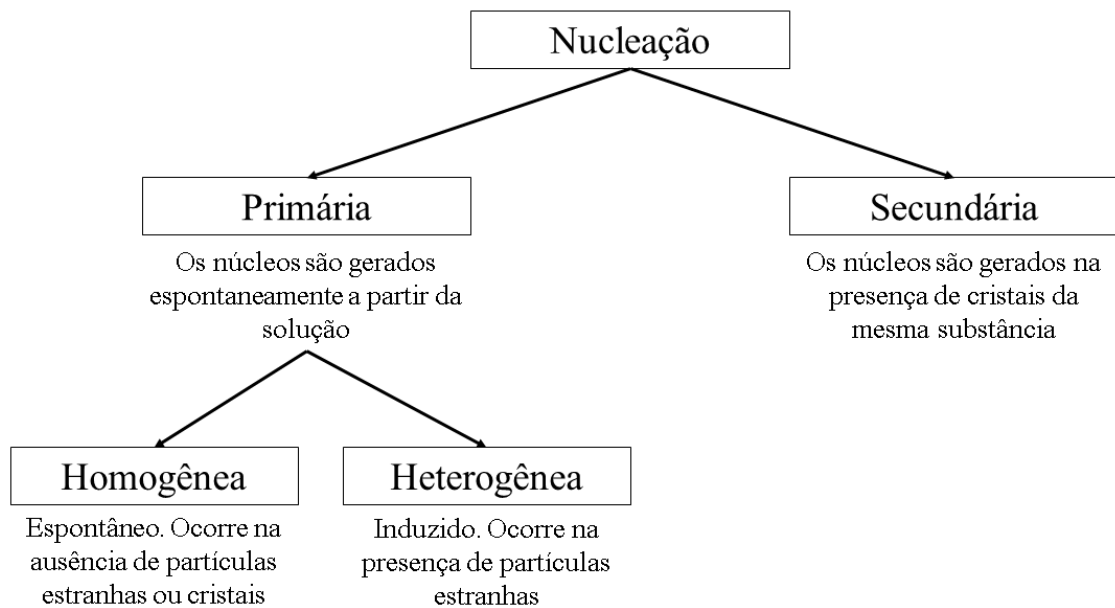
A Supersaturação também pode ser compreendida com um estado de solução que contém mais do material dissolvido (soluto) do que poderia ser dissolvido pelo solvente sob condições normais. A qualidade dos cristais depende da supersaturação, um gráfico pode ser plotado em termos da Concentração *versus* Temperatura remetendo a uma análise sobre estas duas condições que influenciam a formação de cristais. Conforme Gráfico 3.1 notamos três regiões: (A), (B) e (C). A região (A) é delimitada pela curva de cristalização (ou supersaturação) sendo muito instável, nesta região a formação de cristais acontece muito rapidamente e com espontaneidade, tal região é suscetível a formação de sólidos amorfos. A região (B) está entre as curvas de cristalização e solubilidade (ou saturação), conhecida como região metaestável, tal região é mais suscetível a formação de cristais. A região (C) limitada pela curva de solubilidade é estável e a solução encontra-se insaturada (HULLIGER, 1994).

Gráfico 3.1 – Representação de regiões de supersaturação, saturação e região metaestável.



A Nucleação representa uma nova fase termodinâmica via auto-organização, pois a fase anterior é metaestável e, assim, a nucleação é o passo inicial desta nova fase estável. A nucleação é então, o primeiro passo na formação de um cristal. Através do Esquema 3.1 podemos ver que a nucleação pode ser primária onde os núcleos são gerados a partir da própria solução ou secundária com núcleos formados na presença de cristais da mesma substância. Na formação primária temos a divisão homogênea (cristais gerados a partir da própria solução sem adição de nenhum material externo) e heterogênea (cristais gerados com a adição de superfícies, interfaces ou algum outro meio intencionalmente, sendo muito importante para o crescimento de cristais industriais, como por exemplo, para empresas farmacêuticas) (MÜLLER, 2004).

Esquema 3.1 – Representação do processo de nucleação para formação de cristais.

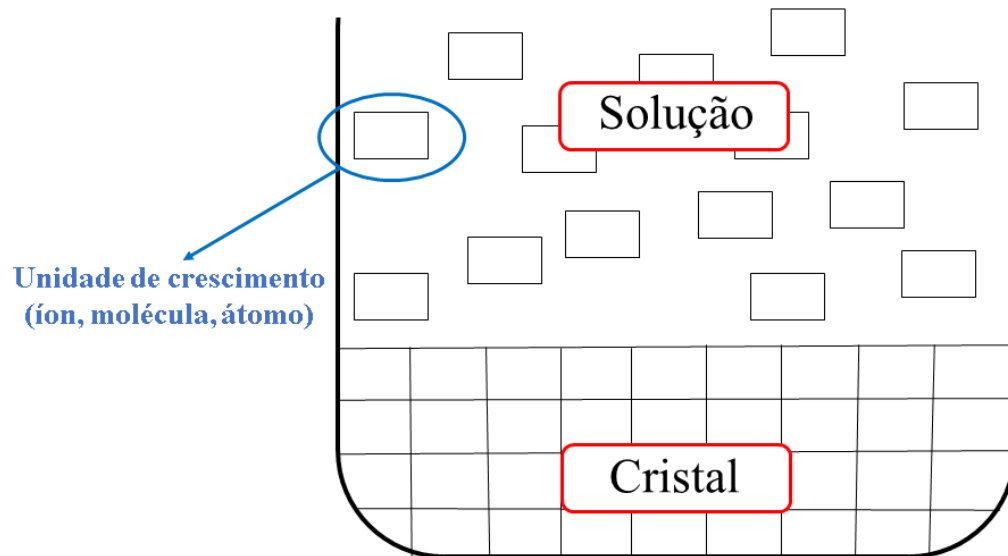


O Crescimento de cristais é o aumento no tamanho dos cristais à medida que o soluto é depositado na solução. Esta fase depende da interação entre o soluto e solvente e outros fatores relacionados no processo. Tal processo que envolve várias etapas que podem ser reduzidas a duas principais etapas principais:

- O transporte de unidades de crescimento a partir da solução para a face do cristal;
- As interações que ocorrem na interface do cristal até que as unidades de crescimento se movam em uma posição de rede minimizando a energia reticular e contribuindo para formar um cristal perfeito.

Estas duas principais etapas podem ser melhor entendidas pela Figura 3.2 que apresenta uma solução e a formação de cristais.

Figura 3.2 – Representação sobre o crescimento de cristais.



São várias as variáveis que influenciam no processo de cristalização, tais como: o próprio composto, solvente, supersaturação e a relação com a nucleação e taxa de crescimento, controle da difusão, convecção, instabilidade térmica, temperatura, pressão, volume, presença de impurezas e tempo, que para cada composto a ser cristalizado podem ser diferentes. Segundo parâmetros químicos, físicos e termodinâmicos teoricamente toda substância teria condições para existir na sua forma cristalina ou formas cristalinas (polimorfos) uma vez que fornecêssemos todas condições e variáveis necessárias para cristalização.

Existem várias técnicas de cristalização:

- Crescimento de cristais em solução:

- Evaporação lenta;
- Resfriamento lento;
- Difusão a vapor;
- Difusão de solvente;
- Convecção;
- Adição de aditivos (variação do pH).

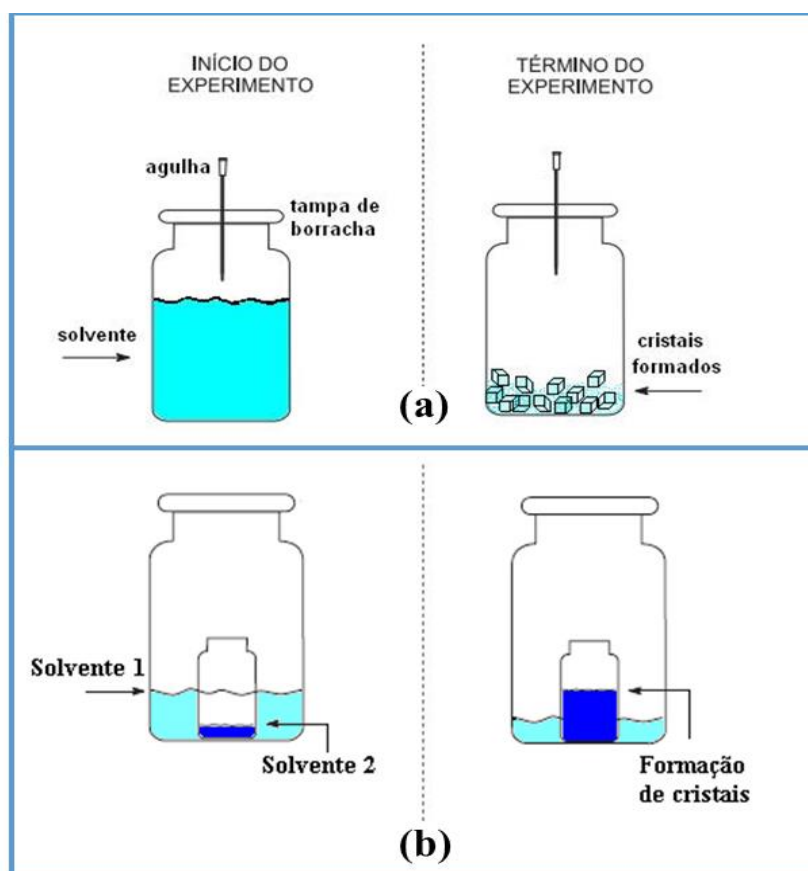
- Cristal crescendo sem solvente

- Derretimento;
- Sublimação;

- Cristalização em gel
- Modificação química.

Dentre todas técnicas descritas acima as mais utilizadas são evaporação lenta (Figura 3.3 a) e a difusão a vapor (Figura 3.3 b) que é realizada por meio de dois solventes líquidos de polaridades distintas (CUNHA, 2008).

Figura 3.3 – Representação dos métodos de cristalização. Evaporação lenta (a) e Difusão a vapor (b).

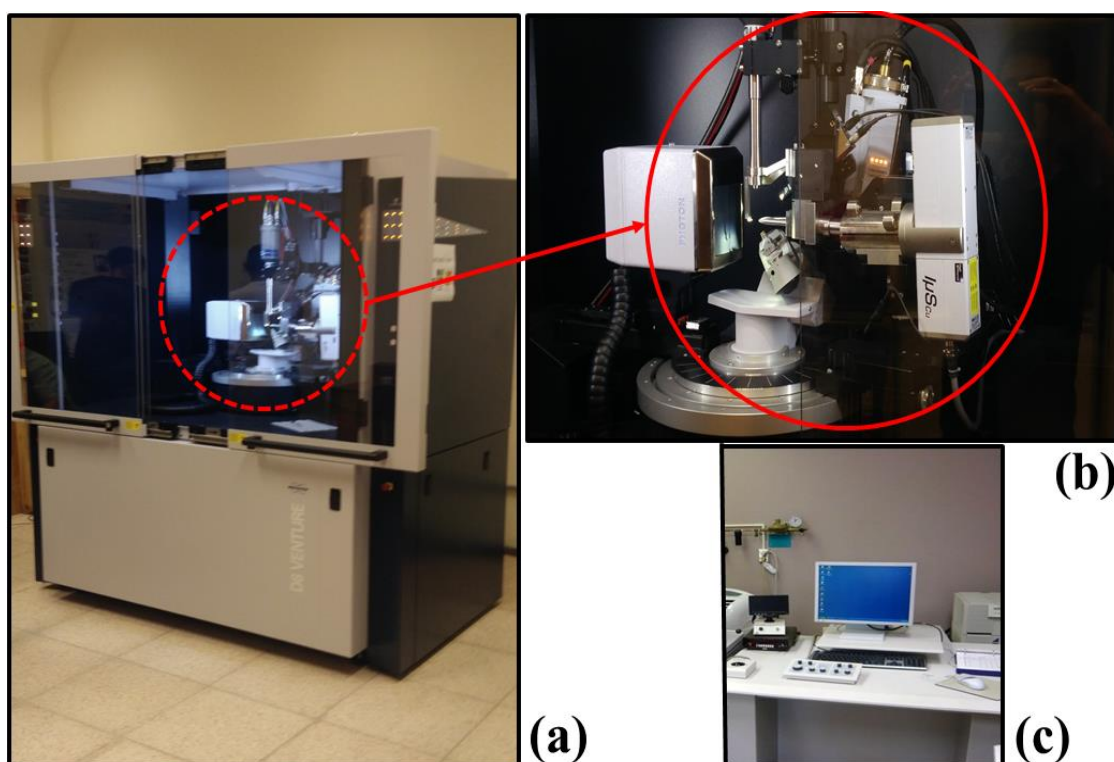


3.2 COLETA DE DADOS

O cristal do composto em estudo é acoplado a um capilar de vidro e colocado em um difratômetro de raios X (Figura 3.4 a) onde recebe tal radiação monocromática que geralmente é gerada por molibdênio ou cobre (Figura 3.4 b). Após certo tempo de exposição que varia para cada tipo de amostra, um grande número de reflexões é coletado e um computador acoplado ao difratômetro (Figura 3.4 c) calcula os parâmetros da melhor cela unitária e da matriz de orientação, baseando-se em reflexões centradas e indexadas. Nesta etapa são gerados arquivos

de texto em formato ASCII⁷, que contém as informações gerais da coleta e as reflexões coletadas (STOUT; JENSEN, 1989; GLUSKER; TRUEBLOOD, 2010; GIACOVAZZO, 2011).

Figura 3.4 – Difratômetro de raios X para monocristais - Bruker D8 VENTURE. Visão total do difratômetro de raios X (a). Parte do difratômetro onde é acoplado o cristal, incidida a radiação X e coletado as imagens de difração (b). Computador que é acoplado ao difratômetro para analisar os dados coletados (c).



3.3 SOLUÇÃO E REFINAMENTO DA ESTRUTURA

Para solução da estrutura utilizamos softwares que interpretam os dados coletados em um mapa de densidade eletrônica uma vez que as posições atômicas são correspondentes aos pontos de máximo da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, tal etapa está relacionada com a determinação das fases, por meio de todas as reflexões coletadas no experimento. Dentre os softwares utilizados para tal finalidade utilizaremos o SHELXS (SHELDRICK, 1990, 2008) presente na

⁷ ASCII: *American Standard Code for Information Interchange*. Em português: “Código Padrão Americano para o Intercâmbio de Informação”. É um código binário (cadeias de bits: 0s e 1s), usada para representar textos em computadores.

plataforma WinGX (FARRUGIA, 1999, 2012) e também junto ao Software Olex2 (DOLOMANOV et al., 2009).

O refinamento é o procedimento de construção do modelo cristalográfico, um processo de minimização da discordância entre os módulos dos fatores de estrutura observados e calculados (FERNANDES et al., 2010). O princípio utilizado no refinamento é o dos mínimos quadrados, em que a soma dos erros ao quadrado é minimizada através de uma função M dada pela Equação 3.1:

$$M = \sum_h W_h [|F(h)_{obs}| - |F(h)_{cal}|]^2. \quad (3.1)$$

Podemos entender o refinamento como um processo iterativo na construção do modelo cristalográfico, buscando convergência e coerência química. Para o refinamento utilizamos o software SHELXL (SHELDRICK, 2014), que está disponível na plataforma WinGX (FARRUGIA, 2012) e junto ao software Olex2 (DOLOMANOV et al., 2009). O software SHELXL opera inicialmente dois arquivos de entrada, sendo o input as reflexões (name.hkl), que possui as informações sobre as reflexões coletadas no experimento com suas intensidades e desvios (incertezas), e o arquivo de instrução (name.ins) que possui informações a respeito dos parâmetros da cela unitária (comprimento dos eixos **a**, **b**, **c** e ângulos entre eles α , β e λ) juntamente com instruções para operacionalização do refinamento (MULLER et al., 2006).

3.4 ANÁLISE E VALIDAÇÃO DO MODELO CRISTALOGRAFICO

Na etapa de análise da estrutura avaliamos as interações intermoleculares das moléculas que vão influenciar no empacotamento molecular, tais análises podem ser feitas a partir de vários softwares, destacamos o Mercury (MACRAE et al., 2006) que faz essa análise através de parâmetros geométricos, e também pelo software CrystalExplorer17 (WOLFF et al., 2012) que nos permite analisar os contatos intermoleculares através da superfície molecular de Hirshfeld, que é construída com base na densidade eletrônica de uma molécula com relação às moléculas vizinhas (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007).

Na etapa de validação analisamos os possíveis erros cometidos na elucidação estrutural, avaliando a exatidão e precisão dos resultados, garantindo a qualidade e confiabilidade das estruturas solucionadas. Temos alguns indicativos que indicam a qualidade de uma estrutura cristalográfica, como os índices R (erro), Goof (qualidade dos dados) e parâmetros térmicos (MULLER et al., 2006; GIACOVAZZO, 2011). Os testes de validação são executados pelo

programa Platon (SPEK, 2003), sendo que são feitos na finalização do arquivo CIF, para verificação da estrutura (STOUT; JENSEN, 1989; GIACOVAZZO, 2011).

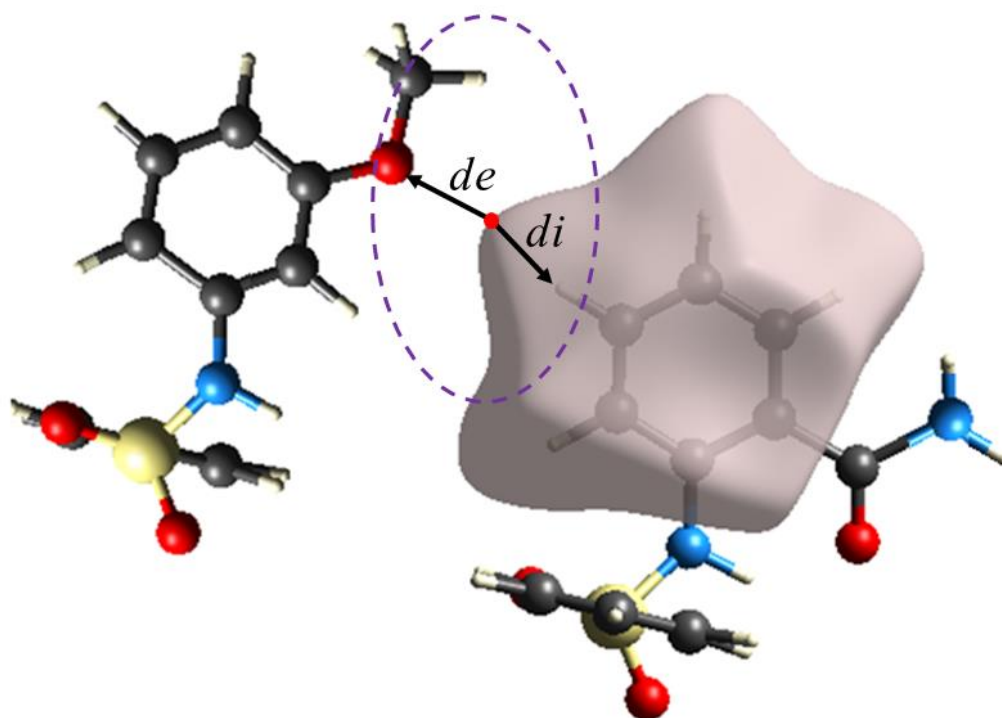
3.5 DEPÓSITO NO BANCO DE DADOS

Ao término de todos os estágios, o modelo cristalográfico no formato CIF (*Crystallography Information File*) pode ser depositado nos bancos de dados apropriados, o formato CIF segue os padrões impostos pela União Internacional de Cristalografia (IUCr). Uma vez depositada a estrutura se torna pública, e todos com acesso ao banco de dados, podem obter cópias dos arquivos de depósito. Para pequenas moléculas utiliza-se o Cambridge Structural Database (CSD) mantido pelo Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) (GROOM et al., 2016), enquanto que para proteínas e macromoléculas biológicas utiliza-se o Protein Data Bank (PDB) (BERMAN et al., 2000). Os arquivos com as informações cristalográficas da HSC serão depositados no banco de dados CSD e possuirão um código numérico.

3.6 SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD

A superfície molecular de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada para analisar os contatos intermoleculares, é gerada pelo software CristalExplorer17 (WOLFF et al., 2012). A superfície é construída com base na densidade eletrônica de uma molécula com relação às moléculas vizinhas, podendo fornecer informações que descrevem regiões onde são observados os contatos intermoleculares (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007). Temos duas superfícies interessantes que podem ser geradas, a superfície *de* (indica a distância de uma molécula externa até a superfície de Hirshfeld), e a superfície *di* (indica a distância da molécula interna até a superfície de Hirshfeld) como ilustrado na Figura 3.5 (MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

Figura 3.5 – Representação das distâncias das superfícies *de* e *di*.



As funções de distância *de* e *di* podem ser combinadas para dar origem à superfície normalizada *dnorm*, que indica tanto regiões doadoras de contatos intermoleculares quanto regiões receptoras de contatos. Os *fingerprints* são plotadas em um gráfico bidimensional com *di* na abscissa e *de* na ordenada, essa projeção contribui para a análise estrutural porque mostra informações quantitativas sobre a totalidade das interações que contribuem para o empacotamento cristalino. Adicionalmente, interações envolvendo sistemas π (interações $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots \pi$) podem ser identificadas pela superfície indexada (*shape index*) indicadas por regiões vermelhas côncavas acima do anel aromático e regiões azuis de curvatura convexa acima das regiões $C-H$ (SPACKMAN; MCKINNON, 2002a; MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009).

3.7 MÉTODOS EM CÁLCULOS TEÓRICOS

Os cálculos teóricos contribuem para a análise estrutural, uma vez que permitem uma comparação entre os resultados experimentais e os resultados teóricos calculados, podendo assim, confirmar o modelo experimental construído (GIACOVAZZO, 2001).

Os cálculos teóricos para HSC foram realizados a partir dos dados cristalográficos. Para o Mapa de Potencial Eletrostático (MEP) e os Orbitais Moleculares de Fronteira (HOMO/LUMO) os parâmetros geométricos experimentais foram otimizados para a molécula toda em fase gasosa. Para a análise topológica QTAIM as geometrias da estrutura HSC foram otimizadas apenas para os átomos de hidrogênio (opt = readfreeze e atoms = H noatoms = C, O, N, S). Todos esses cálculos foram realizados usando a teoria do funcional de densidade (DFT) implementado no pacote do Gaussian09 (FRISCH et al., 2009). Utilizou-se B3LYP (BECKE, 1993) como funcional e 6-311 ++ G (d, p) (KRISHNAN et al., 1980; MCLEAN; CHANDLER, 1980) como conjunto de base. Esse funcional é vastamente utilizado e a base leva em consideração a correlação eletrônica (SOUSA; FERNANDES; RAMOS, 2007).

Na abordagem QTAIM desenvolvida por Richard Bader (BADER, 1985, 1991, 2005) a densidade eletrônica é dita ser um observável da mecânica quântica em que um operador (Hermitiano) é aplicado na função de onda e resulta na carga do sistema descrito por esta função (GALDINO et al., 2009; OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010). A metodologia QTAIM é apresentada como uma ferramenta eficiente para identificar e analisar interações intramoleculares e intermoleculares (BADER, 1989, 1991; OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010). Essa metodologia permite realizar a análise topológica de um sistema a partir do vetor gradiente ($\nabla\rho$), que indica a direção de aumento da densidade eletrônica. Para um vetor gradiente ($\nabla\rho$), um valor igual a zero em um ponto, indica uma densidade máxima, que é chamada de ponto crítico de ligação (BCP) (BADER, 1991, 2005). Adicionalmente, podemos obter informações energéticas sobre interações envolvendo hidrogênio. De acordo com Espinosa e coautores (ESPINOSA, 1998), a energia de uma interação envolvendo hidrogênio $[X-H\cdots O (X = C, N, O)]$ pode ser estimada pela equação 3.2:

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V(\mathbf{r}_{cp}) \quad 3.2$$

onde E_{HB} é a energia envolvida na interação e $V(\mathbf{r}_{cp})$ é o potencial de densidade de energia que é calculado pela equação 3.3:

$$V(\mathbf{r}_{cp}) = \frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{cp}) - 2 G(\mathbf{r}_{cp}) \quad 3.3$$

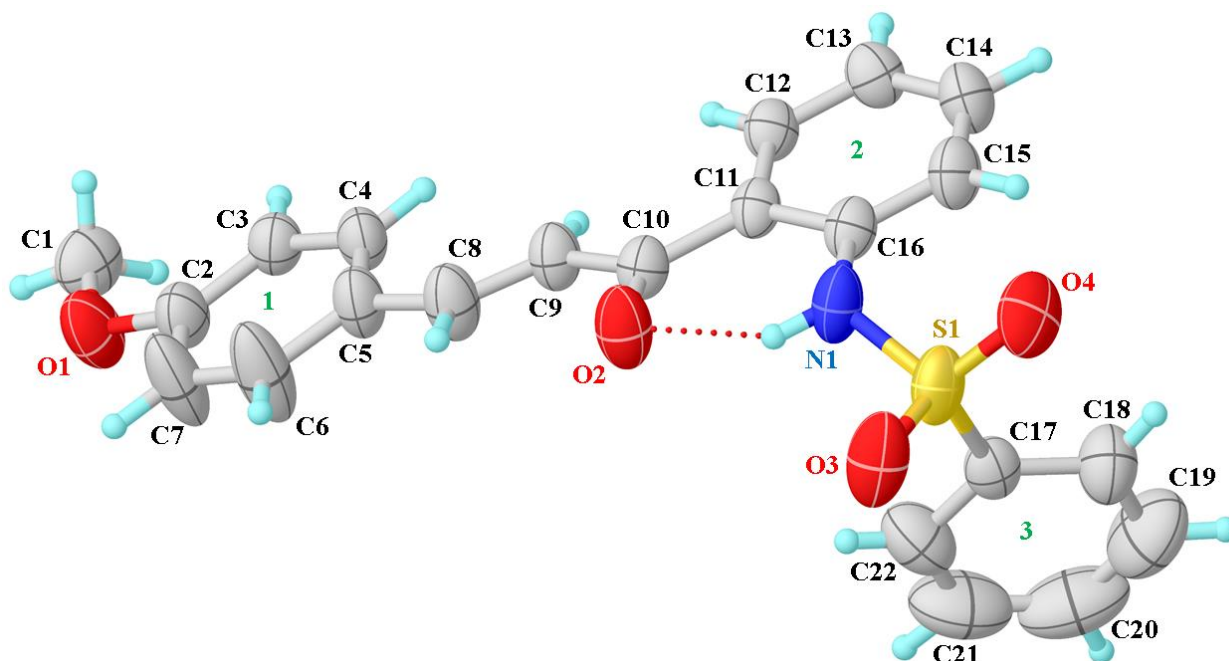
onde $\nabla^2 \rho$ é a função laplaciana da densidade eletrônica e $G(\mathbf{r}_{cp})$ é a densidade de energia cinética eletrônica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os Monocristais de HSC foram sintetizados e cristalizados no Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal de Goiás (UFG) e cedidas pela Prof. Dra. Caridad Noda Pérez. Os dados experimentais foram obtidos através da difração de raios X através do monocristal resultante de evaporação lenta utilizando etanol como solvente. A estrutura HSC foi trabalhada dentro das plataformas WinGX e Olex2 com a implementação dos softwares SHELXS para resolução e SHELXL para refinamento. A resolução da estrutura mostra que ela cristalizou dentro do sistema cristalino triclinico, no grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$ com a presença de uma moléculas na unidade assimétrica ($Z' = 1$) e duas unidades assimétricas na cela unitária ($Z = 2$), e possui os parâmetros que definem a cela $a = 8,5783(6)\text{\AA}$, $b = 9,7355(6)\text{\AA}$, $c = 13,7894(8)\text{\AA}$, $\alpha = 97,085(5)^\circ$, $\beta = 107,702(6)^\circ$ e $\gamma = 112,087(6)^\circ$. A estrutura é um híbrido sulfonamida-chalcona, na sua constituição estão presente três anéis aromáticos, sendo um deles ligado ao grupo sulfonamida (formando o grupo benzeno-sulfonamida), outro anel aromático possui um grupamento metoxi em sua extremidade e por fim outro aromático está ligado ao grupo benzeno-sulfonamida, conforme mostrado na Figura 4.1, que é uma representação ORTEP⁸ para a estrutura HSC.

⁸ ORTEP: Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot. Em tradução para o português: Elipsóide Termal de Oak Ridge. É um software, escrito em linguagem Fortran, utilizado para ilustrar estruturas cristalinas. Ilustrações do tipo esferas ou elipsóides de probabilidade de movimento térmico, derivados de parâmetros de temperatura anisotrópicos, nos locais atômicos.

Figura 4.1 – Representação ORTEP da estrutura HSC. Elipsóides com 50% de probabilidade.



Na representação ORTEP para a estrutura HSC podemos notar que todos os átomos têm padrão e uniformidade em seus tamanhos quando comparados à sua vizinhança, isso indica coerência na espécie atômica, sítio e localização química definida. Os dados cristalográficos para a estrutura HSC são mostrados na Tabela 4.1. Esses dados foram obtidos do arquivo .cif⁹ encontrado no Anexo I. Os índices estatísticos R₁, wR₂ e Goof (S) que indicam convergência do refinamento e remetem a confiança do modelo construído estão dentro dos valores esperados¹⁰ (MULLER et al., 2006).

⁹ Crystallographic Information File - (CIF): É um formato de arquivo de texto padrão para representar informações cristalográficas, promulgadas pela União Internacional de Cristalografia (IUCr).

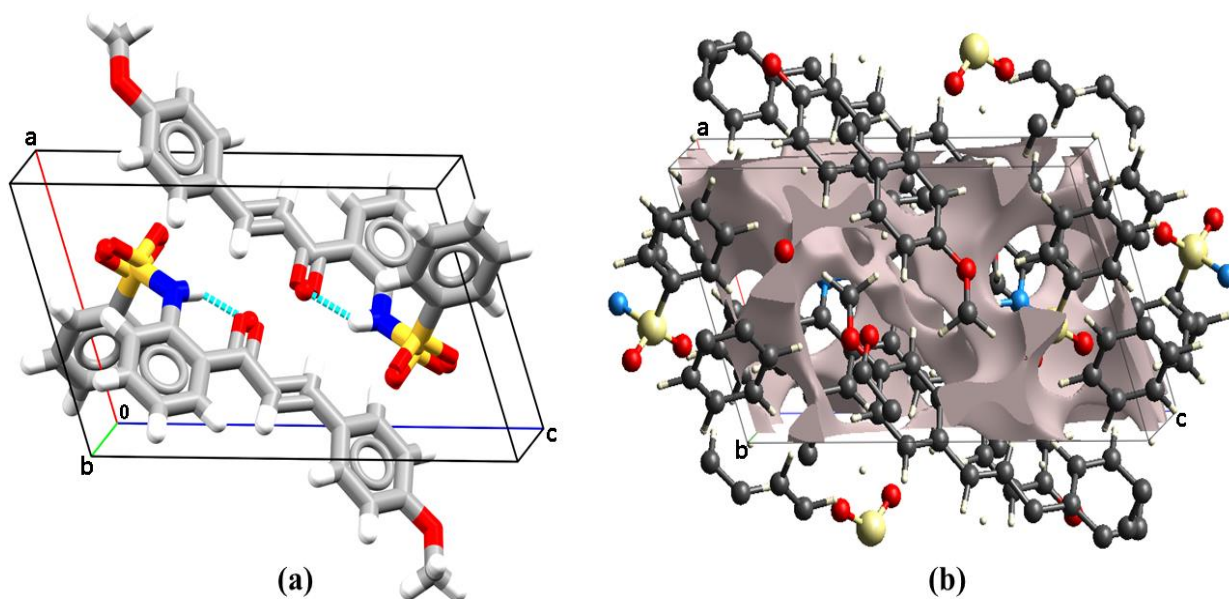
¹⁰ Valores esperados são: R₁ próximo a 0,05 ; Goof (S) tendendo à unidade ; wR₂ aproximadamente três vezes o valor do R₁, ou seja, cerca de 0,15.

Tabela 4.1 – Dados cristalográficos e de refinamento para a estrutura HSC.

Parâmetros	HSC - (C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ S)	
Formula molecular	C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ S	
Massa molar	393,44 g/mol	
Temperatura de coleta	300(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	
Parâmetros de cela	a = 8,5783(6) Å	α = 97,085(5)°
	b = 9,7355(6) Å	β = 107,702(6)°
	c = 13,7894(8) Å	γ = 112,087(6)°
Volume	979,03(12) Å ³	
Z, Z'	2, 1	
Densidade (calculada)	1,335 Mg/m ³	
Coeficiente de absorção	0,193 mm ⁻¹	
F(000)	412	
Reflexões coletadas / únicas	21410 / 4971 [R(int) = 0,364]	
Método de refinamento	Mínimos quadrados F ²	
Goodness-of-fit (S)	1,036	
Índices R final [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0,0491 ; wR2 = 0,1184	
Índices R (Todos os dados)	R1 = 0,0658 ; wR2 = 0,1302	

O empacotamento na cela unitária é mostrado na Figura 4.2(a), com duas unidades assimétricas na cela unitária relacionadas por um centro de inversão, enquanto a Figura 4.21(b) mostra os espaços vazios (voids) (TURNER et al., 2011; WOLFF et al., 2012) observados em tal empacotamento. Tal análise é baseada na soma das densidades eletrônicas atômicas nas posições nucleares apropriadas. O cálculo dos voids de HSC mostra o volume de vazios de aproximadamente 141,42 Å³ e área superficial de 447,37 Å². Considerando que o volume total da célula unitária é 979,03 Å³, o volume vazio calculado para HSC é de aproximadamente 14%. Além disso, as isosuperfícies de densidade eletrônica não estão completamente fechadas em torno dos componentes, sendo abertas nas regiões de interações moleculares. Note que há pouco espaço vazio na estrutura HSC e não há grandes cavidades. A ausência de grandes espaços vazios indica que HSC é um composto estável (TURNER et al., 2011).

Figura 4.2 - Empacotamento na cela unitária (a). Espaços vazios (voids) para HSC (b).



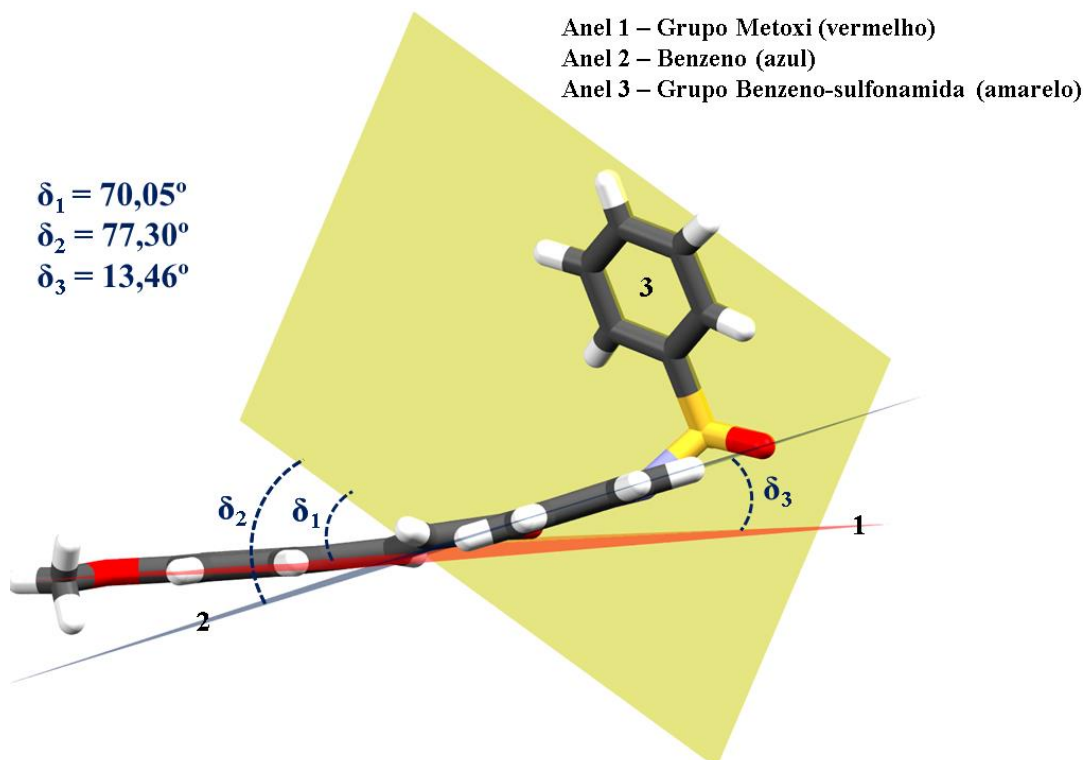
A planaridade molecular para estruturas orgânicas pode estar relacionadas a algumas propriedades e atividade biológica (TAVARES et al., 2005; TU et al., 2015; SULPIZIO et al., 2016; KORONA-G; GOBIS, 2018; SZCZESIO; GOŁKA; KORONA-GŁOWNIAK, 2018). A planaridade molecular de uma estrutura é definida por alguns parâmetros, como os ângulos diedrais e ângulos interplanares. Temos como referência valores próximos a 0° ou 180° , para indicar planaridade, como são vistos em algumas regiões da estrutura HSC, como na parte da chalcona, contudo quando analisada para a totalidade da estrutura essa planaridade não é mais considerada aparente, uma vez que o grupo benzeno-sulfonamida destoa quase perpendicular ao plano da parte chalcona. Os ângulos diedrais para HSC estão presentes na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Ângulos diedrais em (°) para HSC obtidos experimentalmente.

Átomos	Ângulos diedrais	Átomos	Ângulos diedrais	Átomos	Ângulos diedrais
C7-C2-C3-C4	0,75	C8-C9-C10-C11	-176,90	C15-C16-N1-S1	31,88
C2-C3-C7-O1	-179,67	C16-C11-C12-C13	0,69	C16-N1-S1-O3	-169,91
C6-C7-C2-O1	179,76	C15-C14-C13-C12	-1,08	C16-N1-S1-O4	-29,39
C4-C3-C2-O1	-178,92	C16-C11-C10-O2	8,32	C16-N1-S1-C17	-54,92
C7-C2-O1-C1	176,79	C12-C11-C10-O2	6,17	C20-C21-C22-C17	0,88
C3-C2-O1-C1	1,82	C14-C15-C16-N1	-178,80	C18-C19-C20-C21	0,02
C7-C6-C5-C8	-176,50	C12-C11-C16-O1	-1,69	C21-C22-C17-S1	-178,66
C3-C4-C5-C8	-2,81	C10-C11-C16-N1	-2,41	C19-C18-C17-S1	178,03
C6-C5-C8-C9	166,51	C16-C11-C12-C13	-0,33	C22-C17-S1-O3	52,79
C4-C5-C8-C9	-9,20	C16-C15-C14-C13	-0,30	C22-C17-S1-O4	-176,36
C5-C8-C9-C10	4,22	C12-C11-C16-N1	178,20	C18-C17-S1-O4	5,58
C8-C9-C10-O2	4,67	C11-C16-N1-S1	148,78	C18-C17-S1-O3	-125,26

A Figura 4.3 apresenta os ângulos interplanares, podemos notar que a estrutura apresenta sua parte de maior planaridade entre os anéis 1 e 2 ($\delta_3 = 13,46^\circ$) parte da chalcona, enquanto que entre os anéis 1 e 3 ($\delta_1 = 70,05^\circ$) e anéis 2 e 3 ($\delta_2 = 77,30^\circ$) que estão relacionados ao grupo benzeno-sulfonamida temos uma grande diferença nos ângulos entre os planos quando comparado aos anéis 1 e 2. Tal diferença pode ser explicada pela geometria da parte benzeno-sulfonamida e pelas interações intermoleculares que estão presentes na estrutura e contribuem para o empacotamento cristalino.

Figura 4.3 – Ângulos formados entre os planos dos anéis aromáticos 1, 2 e 3 para HSC.



A estabilidade do empacotamento cristalino para uma estrutura é resultante das interações intramoleculares e intermoleculares que atuam como agentes formadores do padrão tridimensional para um cristal. Dentre todas as interações que podem ser descritas, as ligações de hidrogênio merecem destaque pois contribuem para o entendimento conformacional molecular e do arranjo supramolecular (GLASER et al., 2003).

O empacotamento cristalino da estrutura HSC apresenta ao longo do seu arranjo molecular interações intermoleculares fracas (ligação de hidrogênio não clássica) e uma interação intramolecular forte do tipo $N-H\cdots O$. A estrutura é estabilizada por interações do tipo $C-H\cdots O$ e sua repetição tridimensional também é auxiliada por interações envolvendo o sistema π ($C-H\cdots\pi$)¹¹. Na ausência de ligações de hidrogênio fortes¹² podemos construir um modelo supramolecular a partir de interações do tipo $C-H\cdots O$ e também pela contribuição das interações $C-H\cdots\pi$, que apesar de fracas, contribuem significativamente para agregação molecular. As interações mais importantes para o empacotamento cristalino estão presentes da Tabela 4.3.

¹¹ Interações π são tipos de interações não-covalentes que envolvem sistemas π . O sistema π rico em elétrons e pode interagir com outra molécula e até mesmo outro sistema π .

¹² Interações do tipo $N-H\cdots O$, $O-H\cdots O$.

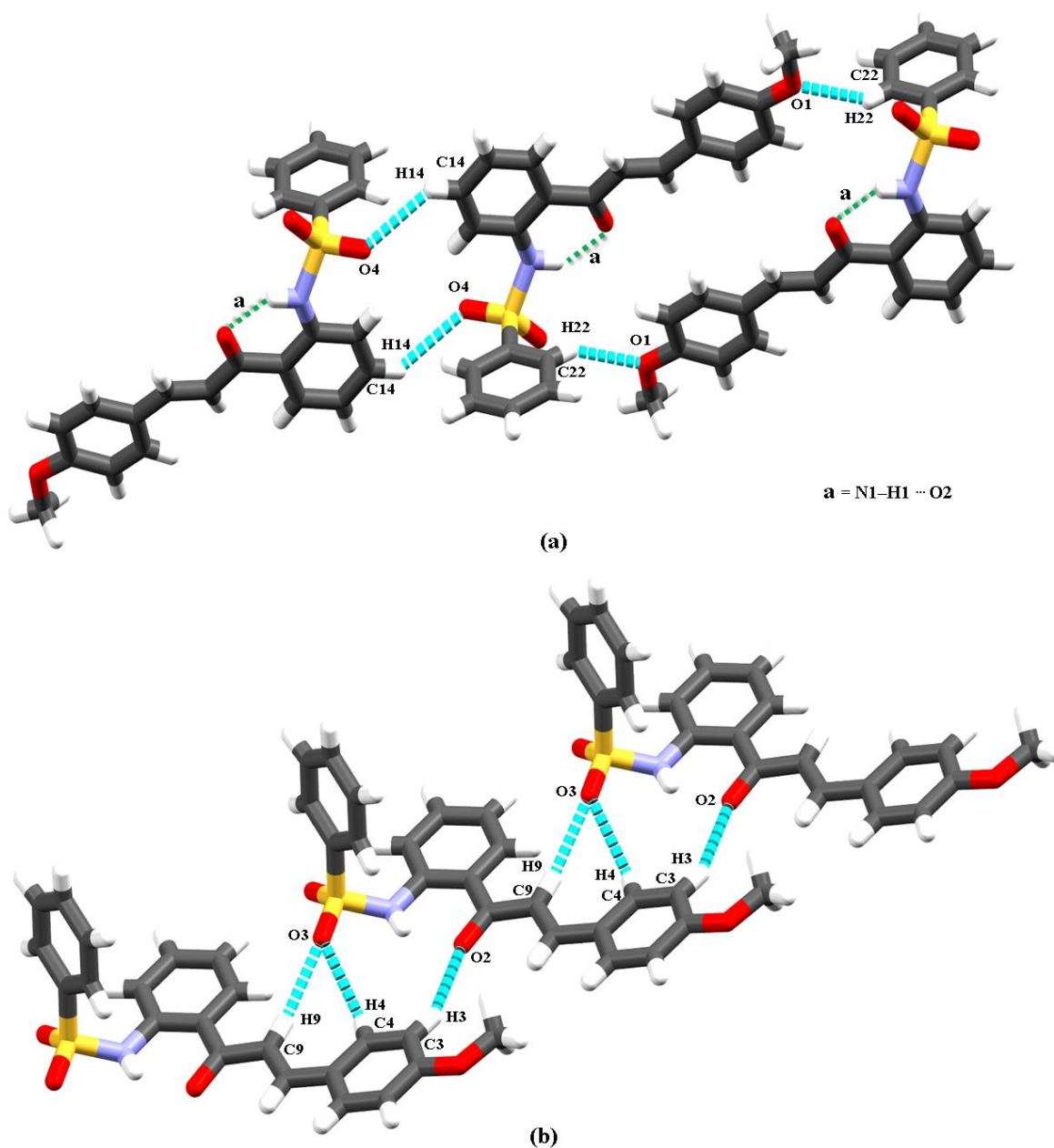
Tabela 4.3 - Ligações de hidrogênio para HSC.

D-H...A	d(D-H) Å	d(H...A) Å	d(D...A) Å	d(D-H...A)(°)	Códigos de simetria
N1-H1...O2	0,836(2)	1,923(3)	2,603(2)	137,73 (2)	(INTRA)
C9-H9...O3	0,924(2)	2,499 (2)	3,388 (3)	161,31 (16)	x-1, y, z
C4-H4...O3	0,930(2)	2,645(4)	3,407(2)	139,30(15)	-1+x,y,z
C14-H14...O4	0,930(3)	2,709(4)	3,407(3)	139,49(8)	1-x,1-y,-z
C22-H22...O1	0,930(2)	2,398(2)	3,209(2)	145,69(11)	-x, -y, -z+1
C3-H3...O2	0,950(3)	2,589(3)	3,471(2)	154,40(14)	x-1, y, z
C1-H1B...Cg2	0,960(4)	2,695(2)	3,571(2)	152,31(12)	-x,1-y,1-z
C20-H20...Cg2	0,930(2)	2,930(3)	3,804(3)	157,12(2)	-x,-y,-z
C1-H1A...Cg1	0,960(3)	2,947(3)	3,759(3)	143,03(13)	-1-x,-y,1-z

A estrutura HSC possui dois dímeros que contribuem para estabilidade estrutural que são as interações C14–H14...O4 e C22–H22...O1, além de uma interação intramolecular N1–H1...O2 como pode ser visto na Figura 4.4(a). A estrutura também possui uma interação do tipo bifurcada envolvendo o oxigênio O3 com as interações C9–H9...O3 e C4–H4...O3 que estão presentes na Figura 4.4(b) juntamente com a interação C3–H3...O2. Todas essas interações foram descritas pelo software Mercury (MACRAE et al., 2006) que para determina-las considera os parâmetros geométricos¹³.

¹³ Os parâmetros geométricos considerados pelo Mercury são basicamente distâncias e ângulos.

Figura 4.4 – Representação das interações de hidrogênio não clássicas que contribuem para estabilidade do empacotamento molecular na estrutura HSC.



A interação bifurcada C9–H9 $\cdots$ O3 (2,499Å; 161,31°)¹⁴ e C4–H4 $\cdots$ O3 (2,645Å; 139,30°) juntamente com a interação C3–H3 $\cdots$ O2 (2,589Å; 154,40°) contribuem para crescimento e estabilidade ao longo do eixo a. A contribuição das interações envolvendo o sistema π também é evidente para a estabilidade e crescimento molecular na estrutura HSC. Temos três interações

¹⁴ Notação para distancia H $\cdots$ X (Å) e ângulo D $\hat{H}$ A (°), respectivamente.

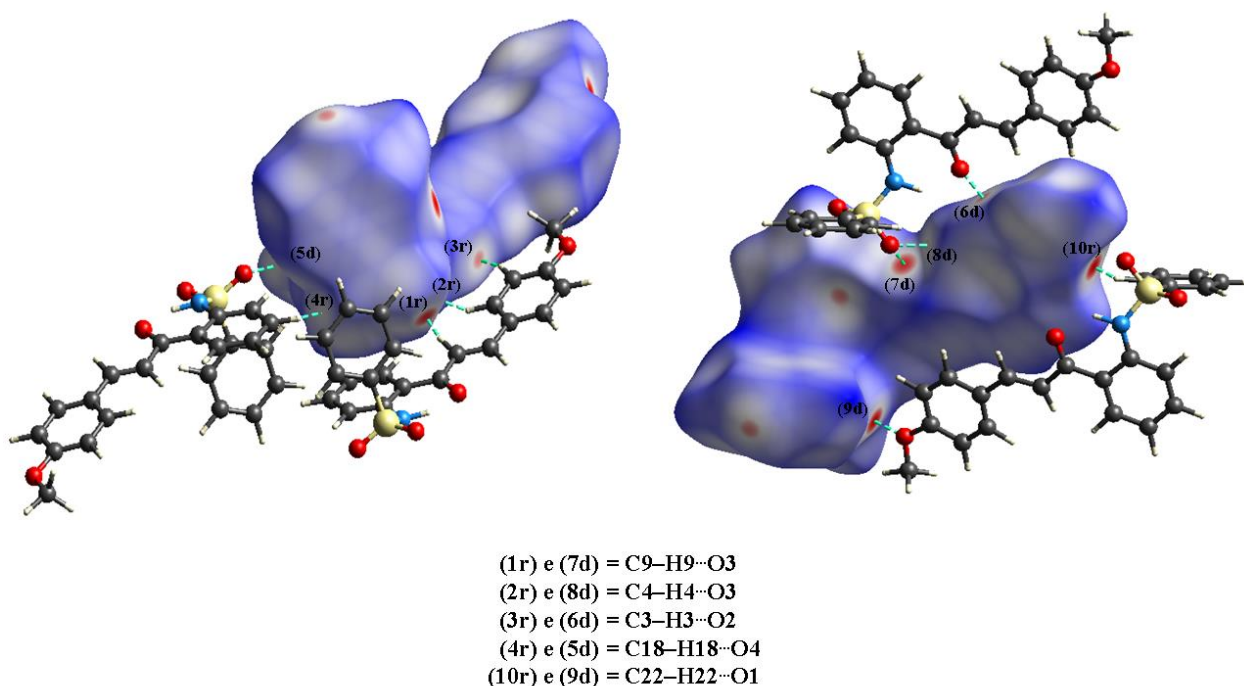
do tipo C–H $\cdots\pi$, duas envolvendo o anel aromático 2 (Cg2) e uma envolvendo o anel aromático 1 (Cg1), são elas C1–H1B $\cdots$ Cg2, C20–H20 $\cdots$ Cg2 e C1–H1A $\cdots$ Cg1, respectivamente. As interações C20–H20 $\cdots$ Cg2 (2,930 Å; 157,12°), C1–H1B $\cdots$ Cg2 (2,695Å; 152,31°) e o dímero C22–H22 $\cdots$ O1(2,398Å; 145,69°) auxiliam o empacotamento e crescimento periódico ao longo do eixo b, enquanto as interações C1–H1A $\cdots$ Cg1(2,947Å; 143,03°) e o dímero C14–H14 $\cdots$ O4 (2,709Å; 139,49°) contribuem para direção do eixo c.

4.1 ANÁLISE PELAS SUPERFÍCIES DE HIRSHFELD

Além da análise das interações através de parâmetros geométricos também lançamos mão da análise destas mesmas interações através da densidade eletrônica da molécula no cristal por meio das Superfícies de Hirshfeld (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007; SPACKMAN; JAYATILAKA, 2009). Essa superfície é construída baseada na densidade eletrônica com o padrão de vizinhança de particionamento do espaço no cristal.(SPACKMAN; BYROM, 1997; MCKINNON; SPACKMAN; MITCHELL, 2004).

A superfície normalizada *dnorm* indica regiões de possível interação molecular que possuem os contatos menores que a normalização pelo raio de Van der Waals (vdW). Esta superfície combina duas funções de distância *di* (distância entre os núcleos dos átomos internos até a superfície; regiões onde a molécula age como doadora de contatos intermoleculares) e de (distância de um núcleo externo até a superfície de Hirshfeld; molécula age como receptora de contatos intermoleculares) (MCKINNON; JAYATILAKA; SPACKMAN, 2007). A superfície *dnorm* representa todos os contatos intermoleculares da estrutura, tanto de natureza doadora (*di*) ou de natureza receptora (*de*). A Figura 4.5 apresenta as interações presentes na HSC mapeadas pela superfície molecular de Hirshfeld – *dnorm*. Em escala de cores regiões com coloração mais intensas (avermelhadas) indicam locais mais significativos de interações moleculares enquanto que regiões de cor azul indicam locais de contatos menos intensos.

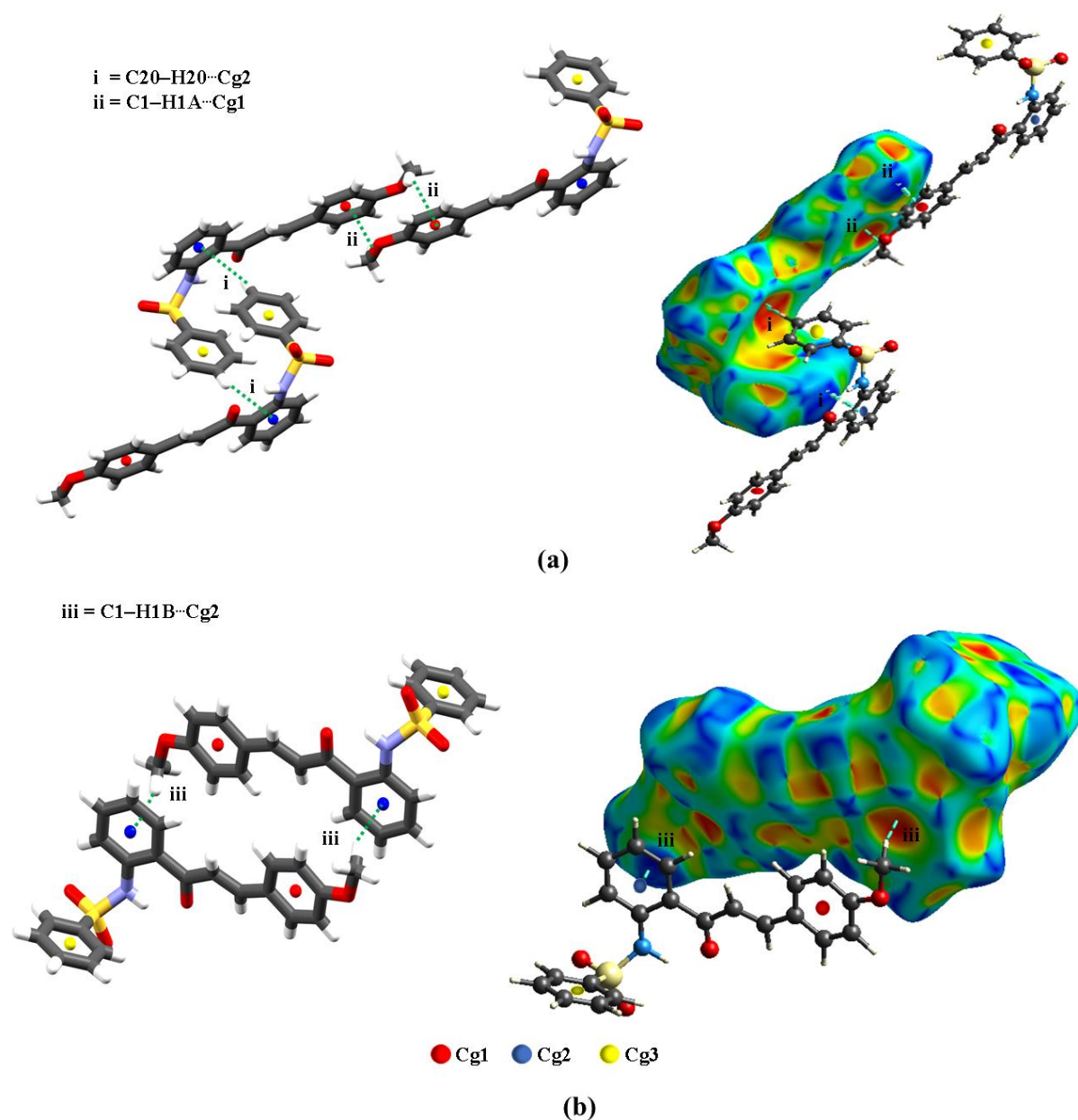
Figura 4.5 – Superfície D_{norm} indicando regiões de interações para HSC.



Na Figura 4.6 as regiões (1r), (2r), (3r), (4r) e (10r) são locais receptores de interação molecular, confirmando as interações C9–H9···O3, C4–H4···O3, C3–H3···O2, C18–H18···O4 e C22–H22···O1, respectivamente. Enquanto que as regiões (7d), (8d), (6d), (5d) e (9d) indicam na mesma ordem as mesmas interações só que desta vez como doadoras de contatos moleculares. Note que na interação bifurcada envolvendo o oxigênio O3 o contato C9–H9···O3 [(1r) e (7d)] é mais intenso do que o contato C4–H4···O3 [(2r) e (8d)], ambos foram descritas também por parâmetros geométricos e indicam menor distância e um ângulo mais favorável para a interação C9–H9···O3; já que ambas são interações do mesmo tipo (C–H···O) a menor distância e o ângulo mais próximo de 180° corroboram para que a interação C9–H9···O3 seja mais intensa, sendo confirmada assim pela superfície d_{norm} . Note que a interação C22–H22···O1 [(9d) e (10r)] que forma um dos dímeros presentes na estrutura também possui uma região de coloração mais intensa, mesmo o ângulo ($D\hat{H}X = 145,69^\circ$) não sendo muito favorável, sua distância ($H\cdots X = 2,398\text{\AA}$) é a menor para as interações presentes na estrutura.

A superfície molecular de Hirshfeld indexada (*shape index*) nos auxilia no reconhecimento e análise das interações C–H··· π . Regiões de curvatura convexa de cor azul sobre átomos C–H e regiões de curvatura côncava de cor vermelha sobre anéis aromáticos indicam locais de possíveis interações C–H··· π , conforme indicado na Figura 4.6 para HSC.

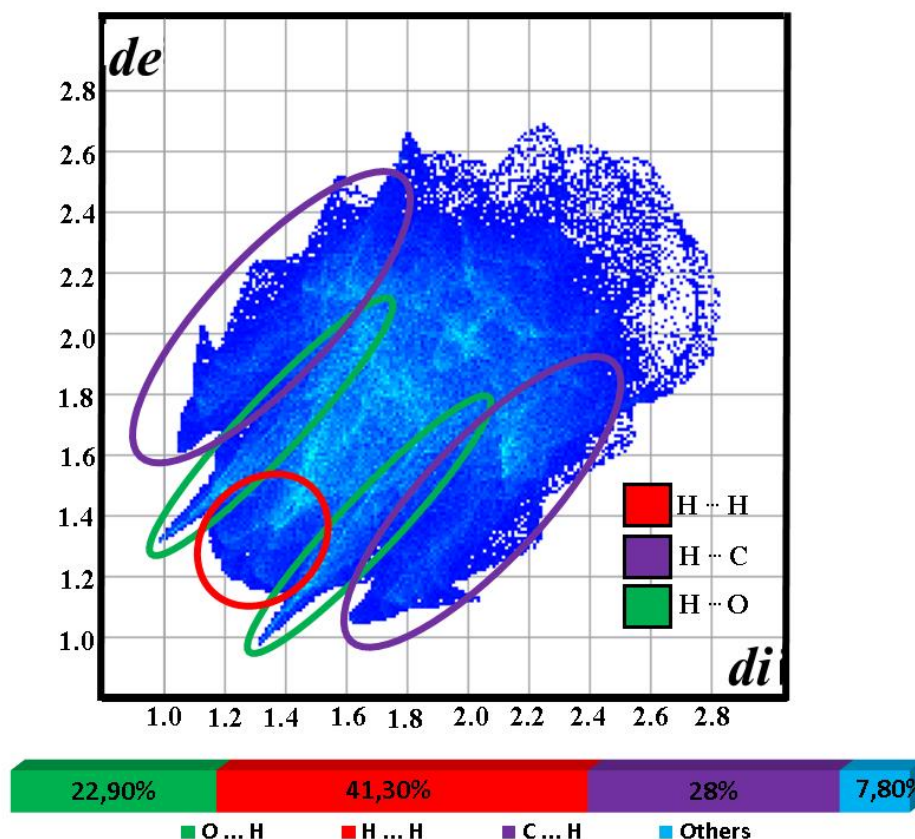
Figura 4.6 – Superfície indexada - *Shape index*, representando interações C-H $\cdots$ π para a estrutura HSC.



As interações C20-H20 $\cdots$ Cg2, C1-H1A $\cdots$ Cg1 [4.6(a)] e C1-H1B $\cdots$ Cg2 [4.6(b)] que foram descritas por parâmetros geométricos são confirmadas pela superfície de Hirshfeld indexada. A estrutura possui três interações C-H $\cdots$ π que contribuem para o crescimento tridimensional e empacotamento molecular. Além das superfícies moleculares de Hirshfeld, podemos utilizar outra função presente no software CrystalExplorer17. Denominado *fingerprint*, temos um gráfico plotado em duas dimensões (*di versus de*) que contribui de

maneira a representar a contribuição percentual de cada tipo de interação presente na estrutura (SPACKMAN; MCKINNON, 2002b). As contribuições percentuais das interações para HSC estão presentes na Figura 4.7.

Figura 4.7 – *Fingerprint* com as contribuições percentuais das interações para a estrutura HSC.

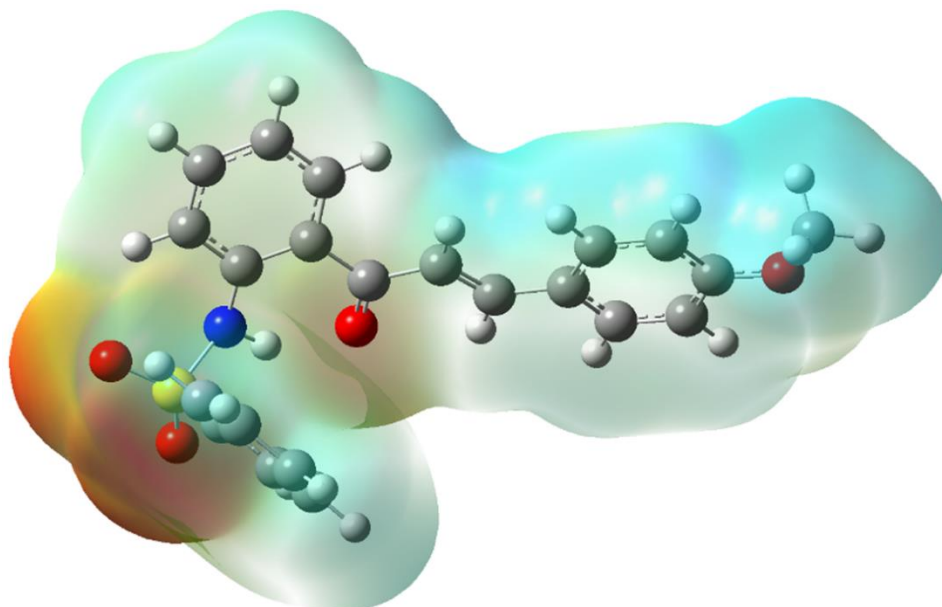


A estrutura HSC é uma molécula orgânica preenchida com átomos de hidrogênio, logo os contatos envolvendo hidrogênio H...H (Figura 4.7 – representados pela cor vermelha) constituem uma percentagem elevada na totalidade da molécula. O segundo contato descrito H...O (representado pela cor verde) representa as interações C9–H9...O3, C4–H4...O3, C3–H3...O2, C18–H18...O4 e C22–H22...O1e apresenta a contribuição percentual de 22,9%, enquanto o último contato descrito H...C (representado pela cor roxa) representa as interações C–H... π , que são C20–H20...Cg2, C1–H1A...Cg1 e C1–H1B...Cg2 totalizando um total de 28% das interações presentes. Essas interações representam 92,2% das contribuições para a molécula, indicando que elas são as mais relevantes para o empacotamento molecular.

4.2 MAPA DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO

O mapa de potencial eletrostático (MEP) contribui para interpretar processos eletrofílicos e nucleofílicos (GALABOV; NIKOLOVA; ILIEVA, 2013). As regiões vermelhas indicam locais eletrofílicos (concentração de carga negativa), enquanto as regiões azuis indicam locais nucleofílicos (contração de carga positiva). A Figura 4.8 mostra os locais nucleofílicos concentrados sobre átomos de hidrogênio, enquanto os locais eletrofílicos estão localizados sobre os átomos de oxigênio. Nota-se que, segundo o MEP, a região do grupo sulfonamida, indica uma região de maior reatividade.

Figura 4.8 – Mapa de potencial eletrostático (MEP) para HSC. Superfície calculada com B3LYP / 6-311 ++ G (d, p). Faixa de densidade ($-6,074\text{e-}2$ – $6,074\text{e-}2$ hartrees).



4.3 ORBITAIS DE FRONTEIRA

As energias dos orbitais de fronteira, sendo o orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO) e orbital molecular de mais baixa energia não ocupado (LUMO) para HSC foram calculadas usando o nível de teoria B3LYP / 6-311 ++ G (d, p). Essas energias estão associadas ao índice de estabilidade química e a diferença entre elas (Gap) está relacionada à reatividade química (SKLENAR; JÄGER, 1979; ARROIO; HONÓRIO; DA SILVA, 2010). Para HSC, o HOMO, LUMO e Gap são $-613,0838534$ kJ/mol, $-256,5704492$ kJ/mol e $356,513527$ kJ/mol, respectivamente. Os orbitais HOMO e LUMO estão espalhados por toda a

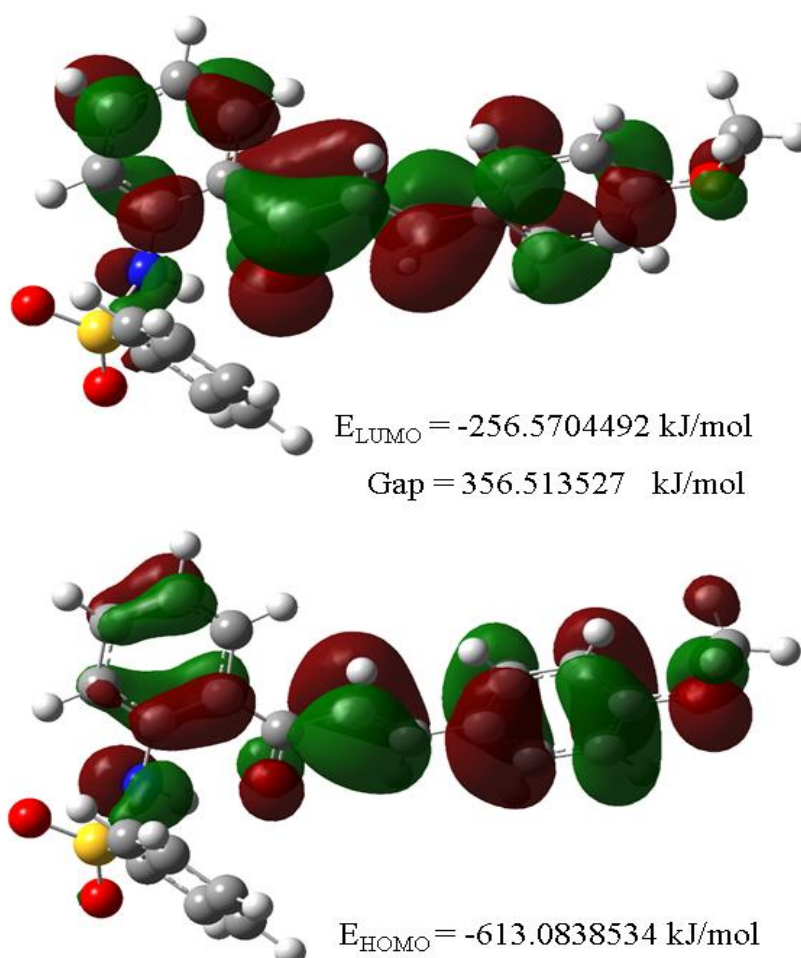
molécula, exceto pelo anel aromático 3, que esta ligado ao grupo benzeno-sulfonamida (Figura 4.9). O alto valor de Gap indica que este composto possui alta estabilidade cinética e baixa reatividade química. A energia dos orbitais pode ser usada para calcular a macieza (σ) e a dureza (η) através das equações (4.1) e (4.2):

$$\sigma = \frac{-2}{E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}} \quad (4.1)$$

$$\eta = -\frac{1}{2} (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (4.2)$$

A macieza (σ) e a dureza (η) para HSC são 0,005609887248 kJ/mol e 178,2567635 kJ/mol, respectivamente.

Figura 4.9 - Orbitais moleculares de fronteira para HSC, com distribuição HOMO, LUMO e Gap.



4.4 TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS

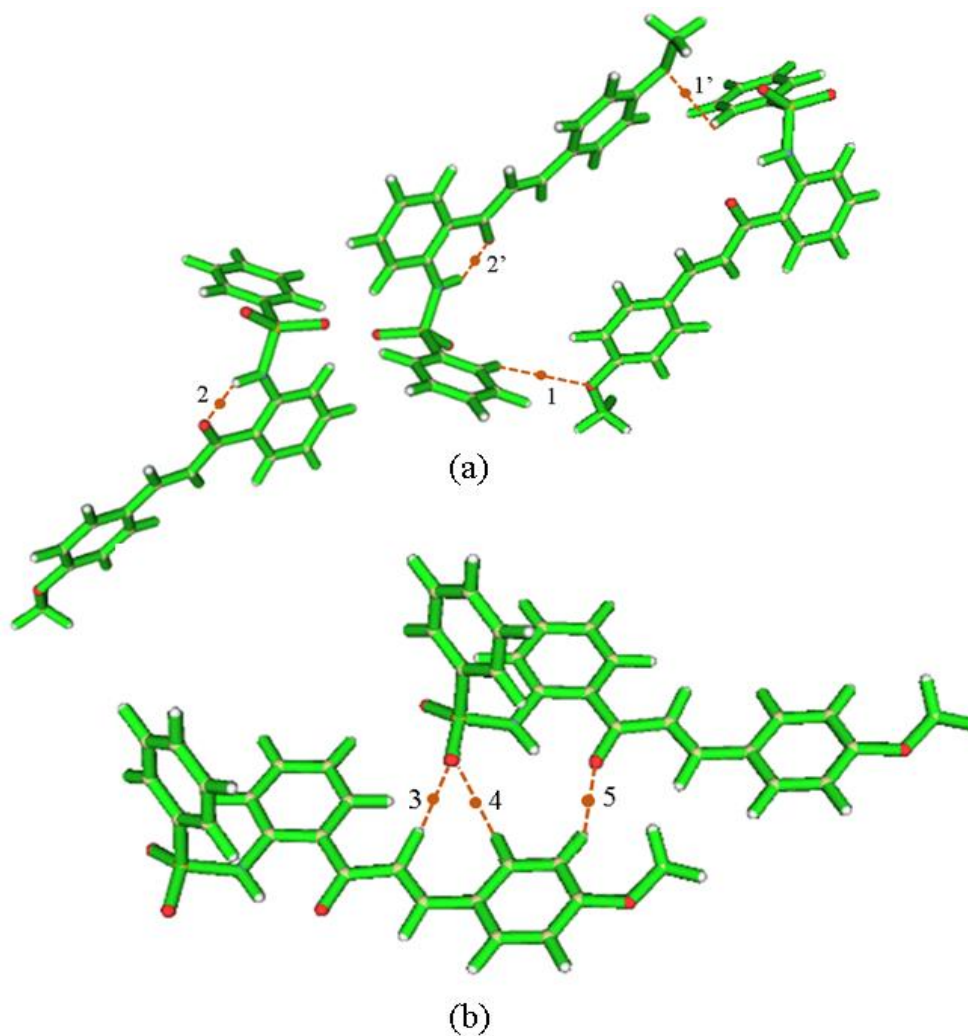
A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) é uma ferramenta eficiente na análise topológica de uma estrutura, contribuindo para identificar e analisar interações intramoleculares e intermoleculares. Adicionalmente, permite calcular a energia para uma interação envolvendo hidrogênio. O $V(r_{cp})$ foi calculado para HSC através do software Multiwfn (LU; CHEN, 2011), e os valores das energias envolvidas nas interações para HSC são mostrados na Tabela 4.4.

A Figura 4.10 mostra os pontos críticos de ligação (BCP) 1 e 1', 2 e 2', 3, 4 e 5 para as interações de HSC. Os valores obtidos para as energias envolvidas nas interações para HSC são -11,30473 kJ/mol, -51,12277 kJ/mol, -8,39207 kJ/mol, -6,59192 kJ/mol e -6,50223 kJ/mol, respectivamente. As interações descritas por difração de raios X (Tabela 4.3) foram confirmadas pela análise do QTAIM, com exceção da interação C14–H14...O4, que não apresentou BCP para o cálculo realizado. Adicionalmente, as energias encontradas para as interações mostram que a interação intramolecular N1–H1...O2 possui a maior energia envolvida (-51,12277 kJ/mol), contribuindo para a estabilidade e planaridade nessa região. As interações intermoleculares mais enérgicas são C22–H22...O1 (-11,30473 kJ/mol) e C9–H9...O3 (-8,39207 kJ/mol) que confirmam as regiões mais intensas na superfície de Hirshfeld $dnorm$ e também apresentam as menores distâncias de interação ($D...A = 3,209\text{Å}$, $D...A = 3,388\text{Å}$, respectivamente).

Tabela 4.4 - Dados da análise topológica realizada pela metodologia QTAIM.

	BCP	$V(r_{bcp})$ (kJ/mol)	E_{HB} (kJ/mol)	Interação
HSC	1 and 1'	-22.60947	-11,30473	C22-H22...O1
	2 and 2'	-102.24554	-51,12277	N1-H1...O2
	3	-16.78414	-8,39207	C9-H9...O3
	4	-13.18384	-6,59192	C4-H4...O3
	5	-13.00447	-6,50223	C3-H3...O2

Figura 4.10 - Representação dos pontos críticos de ligação (BCP) para HSC.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elucidação estrutural de compostos químicos no estado cristalino nos possibilita compreender as propriedades químicas, físico-químicas e biológicas. Através da cristalografia de raios X e da análise das superfícies de Hirshfeld realizamos a caracterização estrutural e descrevemos as interações que ocorrem em HSC. O composto HSC cristalizou-se no sistema cristalino triclinico, no grupo espacial centrossimétrico $P\bar{1}$. A análise dos parâmetros geométricos realizado pelo software Mercury e análise pelas superfícies de Hirshfeld mostraram que o composto HSC é estabilizado por interações não clássicas (C–H $\cdots$ O) incluindo a presença de dois dímeros, uma interação intramolecular e interações envolvendo o sistema π (C–H $\cdots\pi$). Através dos *Fingerprints* contabilizamos os tipos de contatos e o percentual de ocorrência na estrutura HSC. O Mapa de Potencial Eletrostático indicou a região do grupo sulfonamida sendo mais reativa, enquanto o gap relacionado aos Orbitais de Fronteira indicou estabilidade cinética. A análise topológica realizada por QTAIM apresentou valores energéticos para as interações, mostrando a interação intramolecular N1–H1 $\cdots$ O2 como a mais energética.

Este trabalho contribui para o entendimento dos aspectos estruturais do estado cristalino para um novo híbrido sulfonamida-chalcona, pois o entendimento estrutural nos permite uma análise do arranjo supramolecular e assim subsidiar estudos de propriedades e aplicação, uma vez descrita na literatura o interesse e potencialidade de tal classe de compostos. O draft deste trabalho para submissão e publicação se encontra no Anexo II.

6. REFERENCIAS

ALBUQUERQUE, H.; SANTOS, C.; CAVALEIRO, J.; SILVA, A. Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5- and 6-membered Nitrogen Heterocycles. **Current Organic Chemistry**, v. 18, n. 21, p. 2750–2775, 19 nov. 2014.

ALMEIDA, L. R.; SILVA, J. J.; DUARTE, V. S.; DOS SANTOS, T. N. S.; NAPOLITANO, H. B. Cristalografia: 100 Anos no Caminho da Inovação. **Revista de Processos Químicos**, v. 8, n. 16, p. 75–86, 2014.

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, p. 694–699, 2010.

ATKINS, P. W. 1940-(Peter W.; JONES, L. **Princípios de química : questionando a vida moderna e o meio ambiente**. Bookman, 2012.

BADER, R. F. W. Atoms in molecules. **Accounts of Chemical Research**, v. 18, n. 1, p. 9–15, 1985.

BADER, R. F. W. Atoms in molecules in external fields. **The Journal of Chemical Physics**, v. 91, n. 11, p. 6989, 1989.

BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1991.

BADER, R. F. W. **The quantum mechanical basis of conceptual chemistry**. v. 136

BAHEKAR, S. P.; HANDE, S. V.; AGRAWAL, N. R.; CHANDAK, H. S.; BHOJ, P. S.; GOSWAMI, K.; REDDY, M. V. R. Sulfonamide chalcones: Synthesis and in vitro exploration for therapeutic potential against *Brugia malayi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 262–269, 29 nov. 2016.

BECKE, A. D. Densityfunctional thermochemistry . III . The role of exact exchange Density-functional thermochemistry . III . The role of exact exchange. v. 5648, 1993.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The protein data bank. **Nucleic acids research**, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000.

BLAKE, A. J.; CLEGG, W. **Crystal structure analysis : principles and practice**. Oxford

University Press, 2009.

BLASS, B. E. **Basic principles of drug discovery and development**. ed. 1.

BORCHARDT-OTT, W. **Crystallography : an introduction**. Springer, 2011.

BRAGG, P. W. H.; BRAGG, W. L. The Structure of Some Crystal Structure as Indicated by their Diffraction of X-rays. **Proceedings of the royal society**, v. 17, p. 428–438, 1913a.

BRAGG, P. W. H.; BRAGG, W. L. The reflection of X-rays by Crystals. **Proceedings of the royal society**, v. 17, p. 428–438, 1913b.

BRAGG, W. L. The diffraction of X-rays by crystals. **Zeitschrift fur Physikalische Chemie**, v. 228, n. 10–12, p. 957–968, 2014.

CHAVAN, B. B.; GADEKAR, A. S.; MEHTA, P. P.; VAWHAL, P. K.; KOLSURE, A. K.; CHABUKSWAR, A. R. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones-A Review. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, 2015, v. 6, n. 56, p. 01-7, 2016.

CLEGG, W.; BLAKE, A. J.; COLE, J. M. **Crystal structure analysis**.

CULLITY, B. D. (Bernard D.; STOCK, S. R. **Elements of x-ray diffraction**. Prentice Hall, 2001.

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

DE CASTRO, M. R. C.; ARAGÃO, Â. Q.; DA SILVA, C. C.; PEREZ, C. N.; QUEIROZ, D. P. K.; JÚNIOR, L. H. K. Q.; BARRETO, S.; DE MORAES, M. O.; MARTINS, F. T. Conformational variability in sulfonamide chalcone hybrids: Crystal structure and cytotoxicity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 5, p. 884–898, 2016.

DOLOMANOV, O. V; BOURHIS, L. J.; GILDEA, R. J.; HOWARD, J. A. K.; PUSCHMANN, H. OLEX2 : a complete structure solution , refinement and analysis program. p. 2008–2010, 2009.

DOMÍNGUEZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DE DOMÍNGUEZ, N. G.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. **Farmaco**, v. 60, n. 4, p. 307–311, 2005.

ELSOHLY, H. N.; JOSHI, A. S.; NIMROD, A. C.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. Antifungal Chalcones from Maclura tinctoria. **Planta Medica**, v. 67, n. 1, p. 87–89, fev. 2001.

ESPINOSA, E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally

observed electron densities. n. March, p. 170–173, 1998.

FANWICK, P. E. Small molecule crystallography past, present, and future: a career long review of chemical crystallography. **Crystallography Reviews**, v. 22, n. 4, p. 250–279, 2016.

FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small- molecule single-crystal crystallography. **Journal of Applied Crystallography**, v. 32, n. 4, p. 837–838, 1999.

FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.

FERNANDES, W. B.; NAPOLITANO, H. B.; CARIDAD, N.-P.; FELIPE, M. T.; CARLITO, L. Aplicações Tecnológicas da Metodologia Cristalográfica. **Revista processos químicos**, v. 4, n. 7, p. 19–32, 2010.

FRISCH, M. J. ; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; G., Z.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; Y., H.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; J., N.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; J., J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V; CIOŚLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian Inc.: Wallingford CT,. 2009.

GALABOV, B.; NIKOLOVA, V.; ILIEVA, S. Does the Molecular Electrostatic Potential Reflect the Effects of Substituents in Aromatic Systems ? p. 1–8, 2013.

GALDINO, B.; OLIVEIRA, D.; CÁSSIA, R. De; UGULINO, M.; ARAÚJO, D. Full Paper Uma comprovação químico-quântica sobre a formação de ligações de hidrogênio e interações secundárias em sistemas heterocíclicos intermoleculares Introdução. v. 1, n. 2, p. 167–182, 2009.

GIACOVAZZO, C. **Fundamentals of crystallography**. Oxford University Press, 2011.

GIACOVAZZO, C.; MONACO, H. L.; VITERBO, D.; SCORDARI, F.; GILLI, G.; ZANOTTI, G.; CATTI, M. **Fundamentals of Crystallography**.

GILLIS, J. The application of the Harker–Kasper method of phase determination. **Acta Crystallographica**, v. 1, n. 4, p. 174–179, 1 set. 1948.

GLASER, R.; DENDI, L. R.; KNOTTS, N.; BARNES, C. L. Ab Initio and Crystal Structures of (E,E)-1,4-Diphenylbutadiene: A New Type of Arene-Arene Double T-Contact and an Interesting Interlayer Cooperation Involving Diastereoisomeric Contacts. v. 3, n. 3, 2003.

GLUSKER, J. P.; TRUEBLOOD, K. N. **Crystal structure analysis : a primer**. Oxford University Press, 2010.

GROOM, C. R.; BRUNO, I. J.; LIGHTFOOT, M. P.; WARD, S. C. The Cambridge structural database. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171–179, 2016.

HAMMUDA, A.; SHALABY, R.; ROVIDA, S.; EDMONDSON, D. E.; BINDA, C.; KHALIL, A. Design and synthesis of novel chalcones as potent selective monoamine oxidase-B inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 114, p. 162–169, 2016.

HANSON, P. R.; PROBST, D. A.; ROBINSON, R. E.; MEI, Y. Cyclic sulfonamides via the ring-closing metathesis reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 26, p. 4761–4764, 1999.

HAUPTMAN, H. Direct Methods of X-ray Crystallography. **Science**, v. 233, n. 4760, p. 178–183, 1986.

HAUPTMAN, H. A. The phase problem of X-ray crystallography. **Reports on Progress in Physics**, v. 54, n. 11, p. 1427–1454, 1 nov. 1991.

HULLIGER, J. Chemistry and Crystal Growth. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 33, n. 2, p. 143–162, 1994.

KARLE, J.; HAUPTMAN, H. The Phases and Magnitudes of the Structure Factors. **Acta Crystallographica**, v. 3, p. 181–187, 1950.

KORONA-G, I.; GOBIS, K. Planarity of benzoyldithiocarbamate tuberculostatics . V antibacterial activities of diesters of benzoyldithiocarbamic acid. v. 1167, 2018.

KRISHNAN, R.; BINKLEY, J. S.; SEEGER, R.; POPL, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. **The Journal of Chemical**

Physics, v. 72, n. 1, p. 650–654, 1980.

LADD, M.; PALMER, R. **Structure Determination by X-ray Crystallography**. Boston, MA: Springer US, 2003.

LU, T.; CHEN, F. Multiwfn : A Multifunctional Wavefunction Analyzer. 2011.

MACRAE, C. F.; 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. **Journal of Applied Crystallography**, v. 39, n. 3, p. 453–457, 2006.

MAHAPATRA, D. K. ar; BHARTI, S. K. umar; ASATI, V. Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 98, p. 69–114, 2015.

MASSA, W. **Crystal Structure Determination**. Springer Berlin Heidelberg, 2004.

MCKINNON, J. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. **Chemical Communications**, n. 37, p. 3814, 2007.

MCKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. **Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals**. v. 60

MCLEAN, A. D.; CHANDLER, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11-18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5639–5648, 1980.

MOSS, G.; SMITH, P.; TAVERNIER, D.; BOS, H.; BOULTON, A.; GODLY, E.; GRIINANGER, P.; MCNAUGHT, A.; PANICO, R.; RIGAUDY, J.; STOCKER, J.; JONES, R.; MARCH, J.; MCBNDE, J.; MILLER, P. **Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure**J. Rigaudy. Great Britain: France, 1995. .

MÜLLER, P. **Growing Crystals**. Disponível em: <<http://web.mit.edu/x-ray/cystallize.html>>. Acesso em: 23 set. 2018.

MULLER, P.; HERBST-IRMER, R.; SPEK, A. L.; SCHNEIDER, T. R.; SAWAYA, M. R. **Crystal Structure Refinement - A Crystallographer's Guide to SHELXL**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2006.

NAPOLITANO, H.; CAMARGO, A.; MASCARENHAS, Y.; VENCANTO, I.; LARIUCCI, C. Análise de Difração de Raio-X. **Revista de processos Químicos**, v. 1, p. 35–45, 2007.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–137, 2007.

OKAYA, Y.; PEPINSKY, R. New Formulation and Solution of the Phase Problem in XRay Analysis of Noncentric Crystals Containing Anomalous Scatterers. v. 103, n. 6, p. 1645–1647, 1956.

OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A Topologia molecular qtaim e a descrição mecânico- quântica de ligações de hidrogênio e ligações de di-hidrogênio. **Quimica Nova**, v. 33, n. 5, p. 1155–1162, 2010.

ÖZBEK, N.; KATIRCIOĞLU, H.; KARACAN, N.; BAYKAL, T. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 15, p. 5105–5109, 2007.

ÖZDEMİR, Ü. Ö.; GÜVENÇ, P.; ŞAHİN, E.; HAMURCU, F. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel(II), cobalt(II) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, n. 8, p. 2613–2618, 2009.

PATIL, C. B.; MAHAJAN, S. K.; KATTI, S. A. Chalcone: A versatile molecule. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 1, n. 3, p. 11–22, 2009.

PATTERSON, a L. A Fourier series method for the determination of the components\rof interatomic distances in crystals. **Phys. Review**, v. 46, n. 1929, p. 372–376, 1934.

RAJAT GHOSH, A. Das. syntesis and biological activities of chalcones and their heterocyclic derivates: a Review. v. 3, n. 3, p. 578–595, 2014.

REMKO, M.; KOŽÍŠEK, J.; SEMANOVÁ, J.; GREGÁŇ, F. Synthesis, crystal and molecular structure of two biologically active aromatic sulfonamides and their hydrochloride salts. **Journal of Molecular Structure**, v. 973, n. 1–3, p. 18–26, 2010.

RYBKA, M.; MERCADER, A. G.; CASTRO, E. A. Predictive QSAR study of chalcone derivatives cytotoxicity activity against HT-29 human colon adenocarcinoma cell lines. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 132, p. 18–29, 2014.

SEO, W. D.; KIM, J. H.; KANG, J. E.; RYU, H. W.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, H. S.; YANG, M. S.; PARK, K. H. Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 24, p. 5514–5516, 2005.

SEO, W. D.; RYU, Y. B.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, C. W.; RYU, H. W.; JANG, K. C.;

- PARK, K. H. Evaluation of anti-pigmentary effect of synthetic sulfonylamino chalcone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 2010–2017, 2010.
- SHELDRICK, G. M. **SHELXS: Program for the solution of crystal structures**. Germany University of Gottingen, 1990.
- SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. p. 112–122, 2008.
- SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. n. Md, p. 3–8, 2014.
- SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 758–777, 2014.
- SIVAKUMAR, P. M.; PRABHAWATHI, V.; DOBLE, M. Antibacterial activity and QSAR of chalcones against biofilm-producing bacteria isolated from marine waters. **SAR and QSAR in Environmental Research**, v. 21, n. 3, p. 247–263, 2010.
- SKLENAR, H.; JÄGER, J. Molecular structure–biological activity relationships on the basis of quantum-chemical calculations. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 467–484, 1979.
- SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General Performance of Density Functionals. 2007.
- SPACKMAN, M. A.; BYROM, P. G. A novel definition of a molecule in a crystal. **Chemical Physics Letters**, v. 267, n. 3–4, p. 215–220, mar. 1997.
- SPACKMAN, M. A.; JAYATILAKA, D. Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, v. 11, n. 1, p. 19–32, 2009.
- SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002a.
- SPACKMAN, M. A.; MCKINNON, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. **CrystEngComm**, v. 4, n. 66, p. 378–392, 2002b.
- SPEK, A. L. research papers Single-crystal structure validation with the program PLATON research papers. p. 7–13, 2003.
- STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. **X-ray structure determination : a practical guide**. [s.l.] Wiley, 1989.
- SULPIZIO, C.; ROLLER, A.; GIESTER, G.; ROMPEL, A. Synthesis , structure , and

antioxidant activity. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, 2016.

SZCZESIO, M.; GOŁKA, J.; KORONA-GŁOWNIAK, I. Planarity of heteroaryldithiocarbazic acid derivatives showing tuberculostatic activity: structure – activity relationships research papers. v. 2, p. 400–405, 2018.

TAVARES, J.; CORREIA-DA-SILVA, G.; ROLEIRA, F. M. F.; TEIXEIRA, A. A. Structure - Activity Relationships of New A , D-Ring Modified Steroids as Aromatase Inhibitors : Design , Synthesis , and Biological Activity Evaluation. p. 6379–6385, 2005.

TILLEY, R. J. D.; DE ANDRADE, F. R. D. **Cristalografia - Cristais E Estruturas Cristalinas**. ed. 1.

TU, B.; LIU, Z.; CHEN, Z.; OUYANG, Y.; HU, Y. RSC Advances Understanding the structure – activity relationship between quercetin and naringenin : in vitro. **RSC Advances**, v. 5, p. 106171–106181, 2015.

TURNER, M. J.; MCKINNON, J. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. Visualisation and characterisation of voids in crystalline materials. **CrystEngComm**, v. 13, n. 6, p. 1804–1813, 2011.

VIEGAS-JUNIOR, C.; DANUELLO, A.; DA SILVA BOLZANI, V.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current medicinal chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–52, 2007.

WANG, H. M.; ZHANG, L.; LIU, J.; YANG, Z. L.; ZHAO, H. Y.; YANG, Y.; SHEN, D.; LU, K.; FAN, Z. C.; YAO, Q. W.; ZHANG, Y. M.; TENG, Y. O.; PENG, Y. Synthesis and anti-cancer activity evaluation of novel prenylated and geranylated chalcone natural products and their analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 439–448, 2015.

WATKIN, D. J. Chemical crystallography-science, technology or a black art. **Crystallography Reviews**, v. 16, n. 3, p. 197–230, 2010.

WOLFF, S. K.; GRIMWOOD, D. J.; MCKINNON, J. J.; TURNER, M. J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. A. **CrystalExplorer17** University of Western Australia, 2012. .

WOOLFSON, M. M. **An introduction to X-ray crystallography**. 2. ed. United Kingdom: Cambridge University Press, 1997.

ZHUANG, C.; ZHANG, W.; SHENG, C.; ZHANG, W.; XING, C.; MIAO, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810,

2017.

7. ANEXOS

7.1 ANEXO I – CIF DO COMPOSTO HSC.

```

data_shelx
_audit_creation_date      2018-08-25
_audit_creation_method
;
Olex2 1.2
(compiled 2018.05.29 svn.r3508 for OlexSys, GUI svn.r5506)
;
_shelx_SHELXL_version_number  '2016/6'
_audit_contact_author_address  ?
_audit_contact_author_email    ?
_audit_contact_author_name     "
_audit_contact_author_phone    ?
_publ_contact_author_id_orcid  ?
_publ_section_references
;
Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H.
(2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.
;
_chemical_name_common        ?
_chemical_name_systematic    ?
_chemical_formula_moiety      'C22 H19 N O4 S'
_chemical_formula_sum         'C22 H19 N O4 S'
_chemical_formula_weight      393.44
_chemical_melting_point      ?
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_description
  _atom_type_scatter_dispersion_real
  _atom_type_scatter_dispersion_imag
  _atom_type_scatter_source
'C' 'C' 0.0033 0.0016 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0061 0.0033 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'S' 'S' 0.1246 0.1234 'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_shelx_space_group_comment
;
The symmetry employed for this shelxl refinement is uniquely defined
by the following loop, which should always be used as a source of
symmetry information in preference to the above space-group names.
They are only intended as comments.
;
_space_group_crystal_system    'triclinic'

```

```

_space_group_IT_number      2
_space_group_name_H-M_alt   'P -1'
_space_group_name_Hall      '-P 1'
loop_
  _space_group_symop_operation_xyz
  'x, y, z'
  '-x, -y, -z'

_cell_length_a              8.5783(6)
_cell_length_b              9.7355(6)
_cell_length_c              13.7894(8)
_cell_angle_alpha           97.085(5)
_cell_angle_beta            107.702(6)
_cell_angle_gamma           112.087(6)
_cell_volume                979.03(12)
_cell_formula_units_Z       2
_cell_measurement_reflns_used ?
_cell_measurement_temperature 300(2)
_cell_measurement_theta_max 29.735
_cell_measurement_theta_min 3.182
_shelx_estimated_absorpt_T_max 0.981
_shelx_estimated_absorpt_T_min 0.981
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.193
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_type None
_exptl_absorpt_process_details ?
_exptl_absorpt_special_details ?
_exptl_crystal_colour       ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.335
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_method ?
_exptl_crystal_description  Block
_exptl_crystal_F_000        412
_exptl_crystal_size_max     0.1
_exptl_crystal_size_mid     0.1
_exptl_crystal_size_min     0.1
_exptl_transmission_factor_max ?
_exptl_transmission_factor_min ?
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0364
_diffn_reflns_av_unetI/netI 0.0256
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_full 0.998
_diffn_reflns_Laue_measured_fraction_max 0.891
_diffn_reflns_limit_h_max    11
_diffn_reflns_limit_h_min    -11
_diffn_reflns_limit_k_max    13
_diffn_reflns_limit_k_min    -13
_diffn_reflns_limit_l_max    19
_diffn_reflns_limit_l_min    -19
_diffn_reflns_number         21410
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_full 0.998
_diffn_reflns_point_group_measured_fraction_max 0.891
_diffn_reflns_theta_full     25.242

```

```

_diffrn_reflns_theta_max      29.735
_diffrn_reflns_theta_min      3.182
_diffrn_ambient_temperature    300(2)
_diffrn_detector_area_resol_mean ?
_diffrn_measured_fraction_theta_full 0.998
_diffrn_measured_fraction_theta_max 0.891
_diffrn_measurement_device_type Bruker
_diffrn_measurement_method     ?
_diffrn_radiation_type          MoK\alpha
_diffrn_radiation_wavelength    0.71073
_diffrn_source                  ?
_reflns_Friedel_coverage        0.000
_reflns_Friedel_fraction_full   .
_reflns_Friedel_fraction_max    .
_reflns_number_gt               3801
_reflns_number_total            4971
_reflns_special_details

```

```
;
```

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

_reflns_Friedel_fraction is defined as the number of unique Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and systematic absences.

```
;
```

```

_reflns_threshold_expression    'I > 2\sigma(I)'
_computing_cell_refinement      ?
_computing_data_collection      ?
_computing_data_reduction       ?
_computing_molecular_graphics   'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_publication_material 'Olex2 (Dolomanov et al., 2009)'
_computing_structure_refinement 'XL (Sheldrick, 2008)'
_computing_structure_solution   ?
_refine_diff_density_max         0.233
_refine_diff_density_min         -0.322
_refine_diff_density_rms         0.035
_refine_ls_extinction_coef       0.016(2)
_refine_ls_extinction_expression
'Fc^*=kFc[1+0.001xFc^2\l^3/sin(2\q)]^-1/4^'
_refine_ls_extinction_method     'SHELXL-2016/6 (Sheldrick 2016)'
_refine_ls_goodness_of_fit_ref   1.036
_refine_ls_hydrogen_treatment    mixed
_refine_ls_matrix_type           full
_refine_ls_number_parameters      267
_refine_ls_number_reflns         4971
_refine_ls_number_restraints      0
_refine_ls_R_factor_all          0.0660
_refine_ls_R_factor_gt           0.0493
_refine_ls_restrained_S_all      1.036
_refine_ls_shift/su_max          0.000
_refine_ls_shift/su_mean         0.000
_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd

```

```

_refine_ls_weighting_details
'w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0500P)^2^+0.2957P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_refine_ls_weighting_scheme      calc
_refine_ls_wR_factor_gt          0.1177
_refine_ls_wR_factor_ref         0.1292
_refine_special_details          ?
_olex2_refinement_description
;
1. Fixed Uiso
  At 1.2 times of:
    All C(H) groups, All N(H) groups
  At 1.5 times of:
    All C(H,H,H) groups
2.a Aromatic/amide H refined with riding coordinates:
  C12(H12), C13(H13), C14(H14), C15(H15), C8(H8), C6(H6), C18(H18), C7(H7),
  C22(H22), C21(H21), C20(H20), C19(H19)
2.b Idealised Me refined as rotating group:
  C1(H1A,H1B,H1C)
;
_atom_sites_solution_hydrogens  mixed
_atom_sites_solution_primary    ?
_atom_sites_solution_secondary  ?
loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_site_symmetry_order
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags_posn
  _atom_site_refinement_flags_adp
  _atom_site_refinement_flags_occupancy
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
S1 S 0.61368(6) 0.31954(6) 0.18406(3) 0.05794(17) Uani 1 1 d . . . . .
O2 O 0.41978(19) 0.33217(19) 0.40965(10) 0.0698(4) Uani 1 1 d . . . . .
N1 N 0.5331(2) 0.3933(2) 0.25811(12) 0.0593(4) Uani 1 1 d . . . . .
H1 H 0.536(3) 0.356(2) 0.3096(18) 0.071 Uiso 1 1 d R . . . .
C12 C 0.1460(2) 0.48121(19) 0.24166(13) 0.0481(4) Uani 1 1 d . . . . .
H12 H 0.068391 0.476076 0.277192 0.058 Uiso 1 1 calc R . . . .
C11 C 0.2782(2) 0.42923(18) 0.27772(12) 0.0432(3) Uani 1 1 d . . . . .
C9 C 0.1488(2) 0.3325(2) 0.41251(14) 0.0524(4) Uani 1 1 d . . . . .
H9 H 0.044(3) 0.340(2) 0.3741(15) 0.063 Uiso 1 1 d R . . . .
C10 C 0.2927(2) 0.3635(2) 0.37020(12) 0.0483(4) Uani 1 1 d . . . . .
C16 C 0.3954(2) 0.44022(19) 0.22264(12) 0.0477(4) Uani 1 1 d . . . . .
C17 C 0.4258(2) 0.1605(2) 0.08746(14) 0.0510(4) Uani 1 1 d . . . . .
O4 O 0.69140(18) 0.42756(18) 0.13156(12) 0.0754(4) Uani 1 1 d . . . . .
C13 C 0.1263(2) 0.5399(2) 0.15529(14) 0.0552(4) Uani 1 1 d . . . . .
H13 H 0.037323 0.574367 0.133181 0.066 Uiso 1 1 calc R . . . .

```

O3 O 0.72542(19) 0.2662(2) 0.25299(11) 0.0814(5) Uani 1 1 d
 O1 O -0.3651(2) 0.08864(19) 0.67716(12) 0.0772(4) Uani 1 1 d
 C5 C 0.0195(3) 0.2393(2) 0.54332(14) 0.0591(5) Uani 1 1 d
 C3 C -0.2619(3) 0.2217(2) 0.55514(13) 0.0515(4) Uani 1 1 d
 H3 H -0.364(3) 0.244(2) 0.5330(15) 0.062 Uiso 1 1 d R
 C4 C -0.1305(3) 0.2682(2) 0.51250(13) 0.0514(4) Uani 1 1 d
 H4 H -0.148(3) 0.321(2) 0.4612(15) 0.062 Uiso 1 1 d R
 C14 C 0.2398(3) 0.5468(2) 0.10212(15) 0.0607(5) Uani 1 1 d
 H14 H 0.225935 0.584859 0.042969 0.073 Uiso 1 1 calc R
 C15 C 0.3727(3) 0.4986(2) 0.13500(14) 0.0589(5) Uani 1 1 d
 H15 H 0.448858 0.504983 0.098326 0.071 Uiso 1 1 calc R
 C8 C 0.1560(3) 0.2812(3) 0.49632(15) 0.0645(5) Uani 1 1 d
 H8 H 0.260641 0.270048 0.529926 0.077 Uiso 1 1 calc R
 C2 C -0.2439(3) 0.1427(2) 0.63049(15) 0.0584(4) Uani 1 1 d
 C1 C -0.5174(3) 0.1214(2) 0.65219(18) 0.0682(5) Uani 1 1 d
 H1A H -0.586982 0.082585 0.577440 0.102 Uiso 1 1 calc GR
 H1B H -0.476882 0.230761 0.672939 0.102 Uiso 1 1 calc GR
 H1C H -0.591961 0.073253 0.689220 0.102 Uiso 1 1 calc GR
 C6 C 0.0345(4) 0.1613(4) 0.6209(2) 0.1009(10) Uani 1 1 d
 H6 H 0.135584 0.141470 0.644828 0.121 Uiso 1 1 calc R
 C18 C 0.3875(3) 0.1512(3) -0.01779(16) 0.0747(6) Uani 1 1 d
 H18 H 0.458143 0.230529 -0.039282 0.090 Uiso 1 1 calc R
 C7 C -0.0954(4) 0.1129(4) 0.6631(2) 0.0972(9) Uani 1 1 d
 H7 H -0.082767 0.059391 0.714134 0.117 Uiso 1 1 calc R
 C22 C 0.3214(3) 0.0436(3) 0.1192(2) 0.0803(6) Uani 1 1 d
 H22 H 0.348781 0.049823 0.190674 0.096 Uiso 1 1 calc R
 C21 C 0.1772(5) -0.0817(3) 0.0447(3) 0.1113(10) Uani 1 1 d
 H21 H 0.104303 -0.160375 0.065652 0.134 Uiso 1 1 calc R
 C20 C 0.1393(4) -0.0925(3) -0.0592(3) 0.1139(12) Uani 1 1 d
 H20 H 0.041574 -0.179359 -0.109231 0.137 Uiso 1 1 calc R
 C19 C 0.2423(4) 0.0219(4) -0.0912(2) 0.1060(9) Uani 1 1 d
 H19 H 0.214873 0.013152 -0.162984 0.127 Uiso 1 1 calc R

loop_

_atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 _atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_23
 _atom_site_aniso_U_13
 _atom_site_aniso_U_12

S1 0.0413(2) 0.0916(4) 0.0471(2) 0.0174(2) 0.02388(19) 0.0303(2)
 O2 0.0639(8) 0.1157(12) 0.0594(8) 0.0418(8) 0.0338(7) 0.0557(8)
 N1 0.0512(8) 0.0946(12) 0.0417(8) 0.0181(8) 0.0227(7) 0.0379(8)
 C12 0.0423(8) 0.0528(9) 0.0475(9) 0.0129(7) 0.0213(7) 0.0160(7)
 C11 0.0383(7) 0.0478(8) 0.0373(7) 0.0078(6) 0.0159(6) 0.0125(7)
 C9 0.0491(9) 0.0707(11) 0.0471(9) 0.0226(8) 0.0244(8) 0.0290(9)
 C10 0.0452(9) 0.0594(10) 0.0415(8) 0.0125(7) 0.0188(7) 0.0227(8)
 C16 0.0408(8) 0.0562(9) 0.0412(8) 0.0082(7) 0.0173(7) 0.0164(7)
 C17 0.0495(9) 0.0649(10) 0.0528(9) 0.0224(8) 0.0254(8) 0.0329(8)
 O4 0.0560(8) 0.0922(10) 0.0765(9) 0.0203(8) 0.0444(7) 0.0166(7)
 C13 0.0494(9) 0.0631(11) 0.0552(10) 0.0223(8) 0.0207(8) 0.0242(8)
 O3 0.0607(8) 0.1479(15) 0.0564(8) 0.0270(9) 0.0237(7) 0.0658(9)

O1 0.0850(10) 0.1031(11) 0.0929(10) 0.0608(9) 0.0637(9) 0.0575(9)
 C5 0.0639(11) 0.0847(13) 0.0525(10) 0.0345(9) 0.0335(9) 0.0430(10)
 C3 0.0549(10) 0.0627(10) 0.0467(9) 0.0187(8) 0.0231(8) 0.0316(9)
 C4 0.0601(10) 0.0638(10) 0.0427(8) 0.0234(8) 0.0251(8) 0.0327(9)
 C14 0.0626(11) 0.0710(12) 0.0516(10) 0.0263(9) 0.0260(9) 0.0259(10)
 C15 0.0578(10) 0.0745(12) 0.0515(10) 0.0212(9) 0.0321(9) 0.0261(9)
 C8 0.0623(11) 0.0994(15) 0.0603(11) 0.0405(11) 0.0350(9) 0.0492(11)
 C2 0.0683(11) 0.0720(12) 0.0588(10) 0.0302(9) 0.0390(9) 0.0394(10)
 C1 0.0593(11) 0.0753(13) 0.0772(13) 0.0194(11) 0.0386(10) 0.0271(10)
 C6 0.1030(18) 0.187(3) 0.1074(18) 0.108(2) 0.0761(16) 0.110(2)
 C18 0.0783(14) 0.0891(15) 0.0521(11) 0.0187(11) 0.0259(11) 0.0312(12)
 C7 0.1113(19) 0.163(3) 0.1084(18) 0.106(2) 0.0805(17) 0.101(2)
 C22 0.0822(15) 0.0798(15) 0.0934(16) 0.0450(13) 0.0426(14) 0.0366(13)
 C21 0.102(2) 0.0604(15) 0.165(3) 0.0341(19) 0.055(2) 0.0246(15)
 C20 0.0834(19) 0.0706(18) 0.144(3) -0.0194(19) 0.016(2) 0.0260(15)
 C19 0.106(2) 0.118(2) 0.0664(15) -0.0063(16) 0.0090(15) 0.049(2)

_geom_special_details

;

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

;

loop_

_geom_bond_atom_site_label_1

_geom_bond_atom_site_label_2

_geom_bond_distance

_geom_bond_site_symmetry_2

_geom_bond_publ_flag

S1 N1 1.6302(15) . ?

S1 C17 1.7545(19) . ?

S1 O4 1.4243(14) . ?

S1 O3 1.4261(15) . ?

O2 C10 1.228(2) . ?

N1 C16 1.398(2) . ?

C12 C11 1.393(2) . ?

C12 C13 1.375(2) . ?

C11 C10 1.488(2) . ?

C11 C16 1.415(2) . ?

C9 C10 1.468(2) . ?

C9 C8 1.308(2) . ?

C16 C15 1.390(2) . ?

C17 C18 1.370(3) . ?

C17 C22 1.372(3) . ?

C13 C14 1.373(3) . ?

O1 C2 1.361(2) . ?

O1 C1 1.412(2) . ?

C5 C4 1.373(3) . ?

C5 C8 1.458(2) . ?

C5 C6 1.389(3) . ?

C3 C4 1.381(2) . ?
 C3 C2 1.373(2) . ?
 C14 C15 1.366(3) . ?
 C2 C7 1.368(3) . ?
 C6 C7 1.367(3) . ?
 C18 C19 1.379(4) . ?
 C22 C21 1.362(4) . ?
 C21 C20 1.351(5) . ?
 C20 C19 1.354(5) . ?

loop_

_geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom_angle_publ_flag
 N1 S1 C17 106.09(8) . . ?
 O4 S1 N1 109.59(9) . . ?
 O4 S1 C17 107.79(8) . . ?
 O4 S1 O3 119.34(9) . . ?
 O3 S1 N1 104.33(8) . . ?
 O3 S1 C17 108.96(10) . . ?
 C16 N1 S1 125.80(12) . . ?
 C13 C12 C11 122.23(15) . . ?
 C12 C11 C10 120.61(14) . . ?
 C12 C11 C16 117.50(14) . . ?
 C16 C11 C10 121.90(15) . . ?
 C8 C9 C10 122.32(17) . . ?
 O2 C10 C11 121.26(14) . . ?
 O2 C10 C9 119.96(15) . . ?
 C9 C10 C11 118.76(15) . . ?
 N1 C16 C11 119.28(15) . . ?
 C15 C16 N1 121.19(15) . . ?
 C15 C16 C11 119.53(16) . . ?
 C18 C17 S1 120.49(15) . . ?
 C18 C17 C22 120.7(2) . . ?
 C22 C17 S1 118.81(16) . . ?
 C14 C13 C12 119.14(17) . . ?
 C2 O1 C1 119.11(15) . . ?
 C4 C5 C8 123.40(16) . . ?
 C4 C5 C6 116.72(17) . . ?
 C6 C5 C8 119.85(18) . . ?
 C2 C3 C4 119.30(17) . . ?
 C5 C4 C3 122.33(16) . . ?
 C15 C14 C13 120.84(17) . . ?
 C14 C15 C16 120.76(16) . . ?
 C9 C8 C5 127.76(18) . . ?
 O1 C2 C3 124.92(17) . . ?
 O1 C2 C7 115.44(17) . . ?
 C7 C2 C3 119.64(17) . . ?
 C7 C6 C5 121.7(2) . . ?

C17 C18 C19 118.7(2) . . ?
 C6 C7 C2 120.31(19) . . ?
 C21 C22 C17 119.3(3) . . ?
 C20 C21 C22 120.5(3) . . ?
 C21 C20 C19 120.6(3) . . ?
 C20 C19 C18 120.3(3) . . ?

_shelx_res_file

;

TITL SHELX OLEX2: imported from CIF

shelx.res

created by SHELXL-2016/6 at 17:40:37 on 25-Aug-2018

CELL 0.71073 8.5783 9.7355 13.7894 97.085 107.702 112.087

ZERR 2 0.0006 0.0006 0.0008 0.005 0.006 0.006

LATT 1

SFAC C H N O S

DISP C 0.0033 0.0016

DISP H 0 0

DISP N 0.0061 0.0033

DISP O 0.0106 0.006

DISP S 0.1246 0.1234

UNIT 44 38 2 8 2

L.S. 4

PLAN 20

SIZE 0.1 0.1 0.1

TEMP 27(2)

HTAB

fmap 2

acta

REM <olex2.extras>

REM <HklSrc "%.\shelx.hkl">

REM </olex2.extras>

WGHT 0.050000 0.295700

EXTI 0.015900

FVAR 6.60220

S1 5 0.613679 0.319535 0.184058 11.00000 0.04131 0.09160 =
 0.04714 0.01737 0.02388 0.03029

O2 4 0.419783 0.332173 0.409648 11.00000 0.06393 0.11570 =
 0.05941 0.04180 0.03382 0.05570

N1 3 0.533147 0.393336 0.258111 11.00000 0.05122 0.09463 =
 0.04169 0.01810 0.02275 0.03793

H1 2 0.536176 0.355731 0.309584 11.00000 -1.20000

C12 1 0.145975 0.481212 0.241657 11.00000 0.04226 0.05280 =
 0.04754 0.01294 0.02126 0.01595

AFIX 43

H12 2 0.068391 0.476076 0.277192 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C11 1 0.278172 0.429229 0.277720 11.00000 0.03832 0.04784 =
 0.03731 0.00779 0.01588 0.01251

C9 1 0.148849 0.332500 0.412510 11.00000 0.04906 0.07070 =
 0.04705 0.02262 0.02442 0.02901

H9 2 0.044494 0.339650 0.374116 11.00000 -1.20000
 C10 1 0.292674 0.363543 0.370199 11.00000 0.04522 0.05944 =
 0.04151 0.01254 0.01885 0.02267
 C16 1 0.395385 0.440215 0.222645 11.00000 0.04079 0.05624 =
 0.04125 0.00818 0.01729 0.01640
 C17 1 0.425805 0.160483 0.087461 11.00000 0.04952 0.06490 =
 0.05281 0.02237 0.02538 0.03294
 O4 4 0.691405 0.427560 0.131563 11.00000 0.05598 0.09215 =
 0.07655 0.02030 0.04442 0.01659
 C13 1 0.126301 0.539868 0.155294 11.00000 0.04944 0.06307 =
 0.05523 0.02234 0.02070 0.02423
 AFIX 43
 H13 2 0.037323 0.574367 0.133181 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 O3 4 0.725418 0.266199 0.252987 11.00000 0.06073 0.14789 =
 0.05640 0.02704 0.02374 0.06575
 O1 4 -0.365114 0.088637 0.677155 11.00000 0.08498 0.10313 =
 0.09289 0.06085 0.06372 0.05747
 C5 1 0.019494 0.239299 0.543323 11.00000 0.06390 0.08470 =
 0.05252 0.03452 0.03354 0.04298
 C3 1 -0.261910 0.221690 0.555135 11.00000 0.05490 0.06271 =
 0.04666 0.01872 0.02308 0.03159
 H3 2 -0.363661 0.244366 0.532960 11.00000 -1.20000
 C4 1 -0.130508 0.268204 0.512504 11.00000 0.06014 0.06382 =
 0.04270 0.02341 0.02513 0.03268
 H4 2 -0.148359 0.321136 0.461168 11.00000 -1.20000
 C14 1 0.239763 0.546841 0.102116 11.00000 0.06256 0.07103 =
 0.05158 0.02632 0.02601 0.02594
 AFIX 43
 H14 2 0.225935 0.584859 0.042969 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C15 1 0.372688 0.498634 0.135005 11.00000 0.05776 0.07450 =
 0.05153 0.02124 0.03208 0.02611
 AFIX 43
 H15 2 0.448858 0.504983 0.098326 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C8 1 0.155981 0.281162 0.496321 11.00000 0.06231 0.09938 =
 0.06034 0.04053 0.03504 0.04923
 AFIX 43
 H8 2 0.260641 0.270048 0.529926 11.00000 -1.20000
 AFIX 0
 C2 1 -0.243893 0.142665 0.630490 11.00000 0.06827 0.07201 =
 0.05876 0.03019 0.03896 0.03940
 C1 1 -0.517434 0.121436 0.652189 11.00000 0.05929 0.07532 =
 0.07724 0.01944 0.03864 0.02708
 AFIX 137
 H1A 2 -0.586982 0.082585 0.577440 11.00000 -1.50000
 H1B 2 -0.476882 0.230761 0.672939 11.00000 -1.50000
 H1C 2 -0.591961 0.073253 0.689220 11.00000 -1.50000
 AFIX 0
 C6 1 0.034532 0.161277 0.620925 11.00000 0.10295 0.18680 =
 0.10740 0.10818 0.07608 0.11011
 AFIX 43

```

H6  2  0.135584  0.141470  0.644828  11.00000  -1.20000
AFIX  0
C18  1  0.387544  0.151198  -0.017794  11.00000  0.07831  0.08913 =
      0.05210  0.01868  0.02592  0.03115
AFIX  43
H18  2  0.458143  0.230529  -0.039282  11.00000  -1.20000
AFIX  0
C7   1  -0.095396  0.112855  0.663070  11.00000  0.11130  0.16316 =
      0.10841  0.10567  0.08047  0.10126
AFIX  43
H7   2  -0.082767  0.059391  0.714134  11.00000  -1.20000
AFIX  0
C22  1  0.321401  0.043588  0.119163  11.00000  0.08218  0.07985 =
      0.09344  0.04504  0.04257  0.03658
AFIX  43
H22  2  0.348781  0.049823  0.190674  11.00000  -1.20000
AFIX  0
C21  1  0.177206  -0.081696  0.044740  11.00000  0.10205  0.06043 =
      0.16511  0.03413  0.05520  0.02461
AFIX  43
H21  2  0.104303  -0.160375  0.065652  11.00000  -1.20000
AFIX  0
C20  1  0.139298  -0.092530  -0.059189  11.00000  0.08345  0.07064 =
      0.14437  -0.01940  0.01634  0.02596
AFIX  43
H20  2  0.041574  -0.179359  -0.109231  11.00000  -1.20000
AFIX  0
C19  1  0.242253  0.021856  -0.091209  11.00000  0.10593  0.11803 =
      0.06637  -0.00626  0.00897  0.04914
AFIX  43
H19  2  0.214873  0.013152  -0.162984  11.00000  -1.20000
AFIX  0
HKLF  4

```

```

REM SHELX OLEX2: imported from CIF
REM R1 = 0.0493 for 3801 Fo > 4sig(Fo) and 0.0660 for all 4971 data
REM 267 parameters refined using 0 restraints

```

```
END
```

```
WGHT 0.0500 0.2957
```

```

REM Instructions for potential hydrogen bonds
HTAB N1 O2
EQIV $1 x-1, y, z
HTAB C9 O3_$1
HTAB C3 O2_$1
HTAB C15 O4
EQIV $2 -x, -y, -z+1
HTAB C22 O1_$2

```

REM Highest difference peak 0.233, deepest hole -0.322, 1-sigma level 0.035

Q1	1	0.2806	0.3962	0.3198	11.00000	0.05	0.23
Q2	1	0.2150	0.3457	0.3893	11.00000	0.05	0.20
Q3	1	0.3047	0.3984	0.2364	11.00000	0.05	0.20
Q4	1	0.3618	0.4710	0.2689	11.00000	0.05	0.19
Q5	1	0.6254	0.2410	0.2098	11.00000	0.05	0.18
Q6	1	0.7201	0.3782	0.1720	11.00000	0.05	0.18
Q7	1	-0.2541	0.1503	0.5840	11.00000	0.05	0.18
Q8	1	0.2182	0.5832	0.1543	11.00000	0.05	0.17
Q9	1	0.3231	0.2835	0.3605	11.00000	0.05	0.17
Q10	1	0.5006	0.2162	0.1175	11.00000	0.05	0.17
Q11	1	0.0840	0.0721	0.6084	11.00000	0.05	0.17
Q12	1	0.1765	0.4058	0.2362	11.00000	0.05	0.16
Q13	1	0.2384	0.4797	0.2702	11.00000	0.05	0.16
Q14	1	0.2062	0.2384	0.6894	11.00000	0.05	0.16
Q15	1	0.3898	0.1811	0.0437	11.00000	0.05	0.16
Q16	1	0.0925	0.2633	0.5270	11.00000	0.05	0.16
Q17	1	-0.1620	0.2721	0.5619	11.00000	0.05	0.16
Q18	1	0.6550	0.1886	0.2517	11.00000	0.05	0.16
Q19	1	0.5869	0.3750	0.2318	11.00000	0.05	0.16
Q20	1	0.0008	0.1482	0.5657	11.00000	0.05	0.15

7.2 ANEXO II – DRAFT PARA SUBMISSÃO E PUBLICAÇÃO DO HSC.

Experimental and Molecular Modeling Study of a Novel Arylsulfonamide Chalcone

Vitor S. Duarte^{*a}, Giulio D. C. D'Oliveira^b, Jean M. F. Custodio^b, Solemar S. Oliveira^a,
Caridad N. Pérez^b and Hamilton B. Napolitano^{*a}

^a Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

^b Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

*vitorvds132@gmail.com

*hbnapolitano@gmail.com

Phone: +55 (62) 3328-1156

ABSTRACT

Chalcones have been reported to present biological activities which are potentialized when a sulfonamide group is attached. A comprehensive structural study was performed for arylsulfonamide chalcone N-(2-(3-4-methoxyphenyl)-propanoyl)-phenyl-benzenesulfonamide in order to describe its supramolecular arrangement and its physicochemical properties. The molecular packing arrangement was described by X-ray diffraction and Hirshfeld surfaces. The theoretical calculation was performed using DFT, MEP, *ab initio* CPMD and QTAIM. The solid state arrangement is stabilized by C–H $\cdots$ O and C–H $\cdots$ π interactions observed on Hirshfeld surfaces and MEP map, while the HOMO-LUMO gap indicates supramolecular conformational stability. The interactions and energy involved were estimated by QTAIM.

Keywords: *arylsulfonamide chalcone, Hirshfeld surfaces, CPMD, DFT*

1. INTRODUCTION

The description of chemical compounds is a promising way in the science, because understanding the properties the molecular structure and the supramolecular arrangement allows us the application in several areas¹⁻³. For example, Hybrids compounds have been studied in order to increase biological activity by joining interest groups or biologically active groups.^{4,5} Such as the union of sulfonamides and chalcones classes. Chalcones are known by their anti-inflammatory⁶, antioxidant⁷, antihepatotoxic⁸, anticancer^{9,10}, antibiotic or antibacterial¹¹, antimalarial¹², as well their use on the treatment of Parkinson's^{13,14} and Alzheimer's diseases^{15,16} among others.^{7,17} When these compounds are attached to the sulfonamide group, they may have its biological activities potentialized¹⁸⁻²⁰.

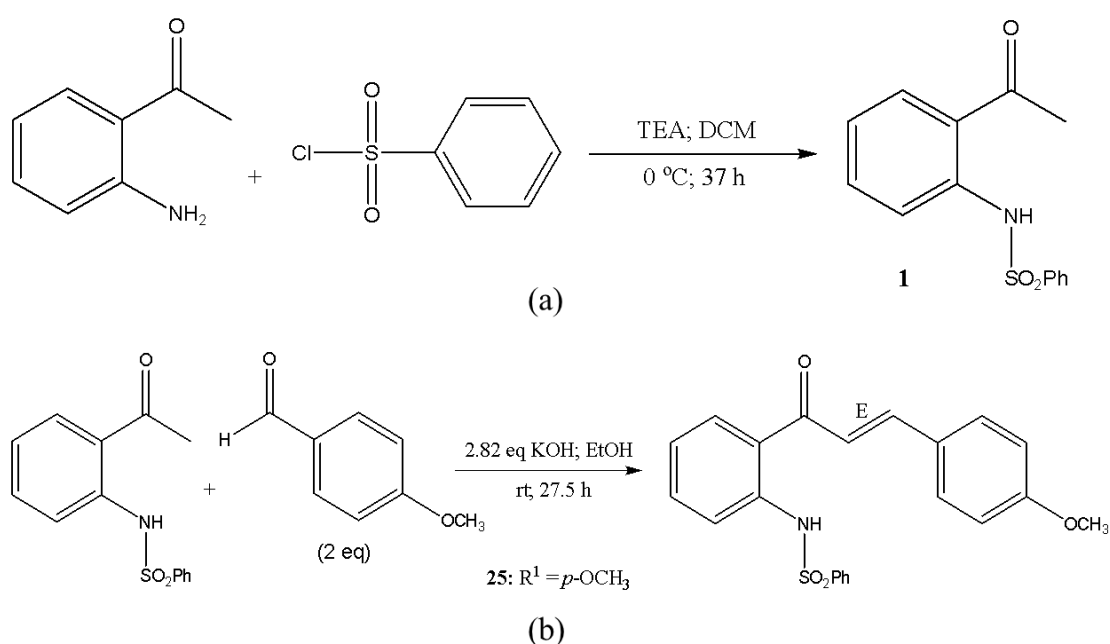
In this context, the structural understand and structure-activity relationship has motivated the synthetic production of chalcones and analogues due to their chemical, physical and biological properties for future applicability of the molecule. For example, chalcones with benzenesulfonamide group were evaluated and were found to be useful in the treatment of skin pigmentation¹⁹, and active against both glaucoma²¹ and malaria diseases²². Therefore, we will perform the structural description of a new compound (benzenesulfonamide chalcone hybrid) in order to can support future studies of structure-activity and applications.

In this work, we investigated the crystal structure of N-(2-(3-4-methoxyphenyl)-propanoyl)-phenyl)-benzenesulfonamide (MPB), $C_{22}H_{19}NO_4S$, and provided a detailed single-crystal analysis. The molecular structure, interactions and supramolecular arrangement, were characterized through both geometric parameters and Hirshfeld Surfaces (HS)²³⁻²⁵. Theoretical calculations were carried out, with Density Functional Theory (DFT) method, aiming to explain the differences between the solid and gas phases, understand the conformational stability through the Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) and Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) gap²⁶, and interpret nucleophilic processes and site of interactions by Molecular Electrostatic Potential map (MEP)²⁷. Also, the Car-Parrinello Molecular Dynamics (CPMD) method was employed to confirm the experimental data, such as the bond lengths and angles involved in the molecular interactions. Finally, the nature of the intramolecular and intermolecular interactions was studied through the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM)²⁸⁻³¹.

2. EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL PROCEDURES

Synthesis and crystallization

2'-N-phenylsulfonylacetophenone was synthesized in the first step (Scheme 1a). Reaction between benzenesulfonyl chloride and 2-aminoacetophenone in dichloromethane, based on conditions previously described was used³². The MPB compound was synthesized by means of Claisen–Schmidt condensation between the intermediate **1** and 4-methoxybenzaldehyde via basic catalysis in ethanolic medium (Scheme 1b).



Scheme 1. Representation of condition for the synthesis scheme of precursor 2'-N-phenylsulfonylacetophenone (a). Scheme of the Claisen–Schmidt used for synthesis of MPB (b).

Precursor **1** (2.0 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (4.0 mmol) were dissolved in 40 mL of basic ethanol (318 mg of potassium hydroxide dissolved) and reacted (25°C) for 27.5h. After neutralization, the system was poured into water (80 mL), and extracted with dichloromethane (20 mL). The organic phase was filtered through filter paper containing anhydrous sodium sulfate and allowed to evaporate slowly. Before being completely dry the crystals were collected and rinsed with ethanol. Yellow crystalline solid, yield 87.7%, purity of 98.8%, mp 124 – 126 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H), δ 6.93 – 6.96 (m, 2H), δ 7.13 (ddd, *J* 1.09 Hz, 7.26 Hz, 7.99 Hz, 1H), δ 7.21 (d, *J* 15.50 Hz, 1H), δ 7.35 – 7.39 (m, 2H), δ 7.40 –

7.44 (m, 1H), δ 7.47 (ddd, J 1.53 Hz, 7.43 Hz, 8.25 Hz, 1H), δ 7.54 – 7.57 (m, 2H), δ 7.65 (d, J 15.50 Hz, 1H), δ 7.75 (dd, J 0.98 Hz, 8.48 Hz, 1H), δ 7.81 – 7.84 (m, 3H), δ 11.22 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 55.5, 114.6, 119.7, 120.9, 123.2, 125.2, 127.2, 127.3, 129.0, 130.4, 130.5, 132.8, 134.0, 139.5, 139.7, 146.0, 162.1, 192.7; IR 1639 (m), 1494 (m), 1329 (m), 924 (m), 755 (m); HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ 416.0932, found 416.0833.

The ^1H NMR spectrum of MPB shows direct evidence of the occurrence of this reaction. The presence of two doublets in the region between δ 7.21 and δ 7.65, with coupling constant of 15.5 Hz, suggests the presence of a *trans* α - β carbonyl group. On the other hand, the singlet signal observed at δ 11.2, a chemical shift typical for sulfonamide hydrogens, corroborate the amino sulfonyl linkage. Intramolecular hydrogen bonding between carbonyl and NH groups, forming a six-member ring, justify this high chemical shift.

Single crystal X-ray analysis

X-ray diffraction data for the MPB were measured on a Bruker Apex III system at room temperature (298.5 K) and MoK α radiation (λ = 0.71073 Å). The structure was handled in WingX³³ and Olex2³⁴ platforms with the implementation of SHELXS³⁵ software for resolution and SHELXL^{36,37} software for refinement. The MPB compound crystallized in the triclinic centrosymmetric $P\bar{1}$ space group. The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on F^2 converged at R_1 = 0.0493, for the observed data, wR2 = 0.1177% for all data and the goodness-of-fit 1.036, with crystallographic information shown in Table 1. Additionally, the graphic representations were generated by Olex2³⁴ and Mercury³⁸ softwares. Crystallographic information files of MPB were deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)³⁹ under the code 1887542.

Table 1. Crystallographic data and structure refinement for MPB.

PARAMETER	C ₂₂ H ₁₉ NO ₄ S (MPB)	
Formula weight	393.44 g/mol	
Temperature	298.15 (2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	<i>P</i> $\bar{1}$	
Unit cell dimensions	a = 8.5783(6) Å	α = 97.085(5)°
	b = 9.7355(6) Å	β = 107.702(6)°
	c = 13.7894(8) Å	γ = 112.087(6)°
Volume	979.03(12) Å ³	
Z, Z'	2, 1	
Density (calculated)	1.335 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.193 mm ⁻¹	
F(000)	412	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Goodness-of-fit	1.036	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> _I = 0.0491 ; w <i>R</i> ₂ = 0.1184	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> _I = 0.0658 ; w <i>R</i> ₂ = 0.1302	

Hirshfeld surface analysis

The HS is based on the electronic density of molecules with the neighborhood pattern. In this case, the calculation of an isosurfaces relates functions of distances and molecular curvature, in order to explain the regions of molecular interactions, quantifying the intermolecular contacts that contribute to the molecular packing. These surfaces is located into a region of the crystal space around the molecule that is defined by a continuous function $w(r)$,^{40,41}

$$w(r) = \sum_{a \in \text{molecule}} \rho_a(r) / \sum_{a \in \text{crystal}} \rho_a(r) = \rho_{\text{molecule}}(r) / \rho_{\text{crystal}}(r) \quad (01)$$

where $\rho_a(r)$ [$\rho_{\text{molecule}}(r)$] is a sum over the atoms in the analyzed molecule and $\rho_a(r)$ [$\rho_{\text{crystal}}(r)$] is an equivalent sum over the Crystal.²⁴

In the HS, the normalized contact distances, *dnorm*, is determined by the distance functions *de* (distance from the surface to the nearest nucleus in another molecule) and *di*

(distance from the surface to the nearest atom in the molecule itself) and the Van der Waals radii of the atoms. This function is defined by:

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (02)$$

where r^{vdW} is the van der Waals (vdW) radii²⁵. Furthermore, in this surface any close intermolecular contact will be characterized by two identical red regions.^{25,42}

In addition, interactions involving π -systems ($\pi \cdots \pi$ and C–H $\cdots\pi$ interactions) can be describe by the *shape index* surface, indicating these interactions through of red regions concave above aromatic ring and blue regions of convex curvature above C–H regions²³. Furthermore, in the Hirshfeld's analysis we have the calculation of voids in the crystal, which are based on the sum of spherical atomic electron densities with their respectively nuclear positions. It can be defined as the region of empty space between the molecules in the crystal, representing the void volume of a compound⁴³. We use isosurface of procystal electron density (0.002 au). This 0.002 au electron density isosurface contains more than 98% of the electronic charge of molecules and identifies the empty space in crystal by determining the shape and size of molecules^{43,44}. The calculation of voids contributes to evaluate the stability of the compound. A final analysis of the intermolecular contacts and their contribution to the crystal packing can be realized through a 2D fingerprint plots, represented by a graphical format. This fingerprint plots summarizes quantitatively the nature and type of intermolecular interaction⁴⁵. All this surfaces, voids calculation and fingerprints were realized using the CrystalExplorer17 software⁴⁶.

Theoretical Analysis and Molecular Dynamics Procedure

Theoretical calculations were carried out for MPB from the crystallographic data. The starting geometric parameters were optimized for full molecule in gas phase using the density functional theory (DFT) accomplished in the Gaussian09⁴⁷ package, with B3LYP⁴⁸ as functional and 6-311++G(d,p)^{49,50} as basis set. This functional is widely used and the base considers the electronic correlation⁵¹. The Frontier Molecular Orbitals (HOMO/LUMO) and Molecular Electrostatic Potential map (MEP) for MPB were performed from the wavefunction generated by functional and basis set as described before.

The *ab initio* CPMD simulations were carried out using the CP code implemented in the CPMD 3.17.1 package^{52–54}. The electronic structure was treated within the generalized gradient approximation to DFT, through the Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) exchange-correlation functional⁵⁵. Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials were employed to represent core-valence electron interactions⁵⁶. A plane-wave basis set was used to expand the valence electronic wave function with an energy cutoff of 25 Ry. The equations of motion were integrated using the Verlet scheme with a time step of 5 au (0.121 fs), and the wavefunction fictitious mass (μ) was set to be 400 au. The boundary conditions and the canonical ensemble NVT were considered in the study. The temperature of the ionic system was controlled by the Nose-Hoover thermostats scheme, to maintain the temperature around 300 K⁵⁷. On simulations, it was built one cubic box of 40 Å dimension with MPB molecules in two different molecular arrangements observed in the solid state. The bond lengths and angles for MPB were analyzed.

Quantum Theory of Atoms in Molecules

In the QTAIM approach developed by Richard Bader,^{28,30,31} the electron density is said to be a quantum-mechanical observable in which a (Hermitian) operator is applied in the wave function and results in the charge of the system described by this function^{58,59}. The QTAIM methodology is presented as an efficient tool to identify and analyze intramolecular and intermolecular interactions^{29,31,58}. One of the advantages of using QTAIM is for the possibility of taking systems obtained experimentally by X-ray diffraction. In addition, this methodology allows us to perform the topological analysis of a system from of the gradient vector ($\nabla\rho$), which indicates direction of increase of the electronic density. For a gradient vector ($\nabla\rho$) value equal to zero at one point, it indicates a maximum character density that is called a bond critical point (BCP).^{30,31} For QTAIM analysis, the geometries for MPB were optimized only for the hydrogen atoms (opt = readfreeze and atoms = H noatoms = C, O, N, S) using B3LYP / 6-311++ G (d, p) previously described. The freeze molecule moiety and the optimized only for the hydrogen atoms were carried out in order to preserve the solid state conformation and to optimize only the hydrogens involved in interactions, respectively. Additionally, we can obtain energetic information about interactions involving hydrogen. According to Espinosa and coauthors⁶⁰ the energy for an interaction involving hydrogen [X–H $\cdots$ O (X = C, N, O)] can be estimated by the equation:

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V(\mathbf{r}_{cp})$$

where E_{HB} is the energy involved in the interaction and $V(\mathbf{r}_{\text{cp}})$ is the energy density potential, that is calculated by the equation:

$$V(\mathbf{r}_{\text{cp}}) = \frac{\hbar^2}{4m} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{\text{cp}}) - 2 G(\mathbf{r}_{\text{cp}})$$

where $\nabla^2 \rho$ is the laplacian function of the electron density and $G(\mathbf{r}_{\text{cp}})$ is the electronic kinetic energy density.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Solid State Characterization

Small crystals of MPB were grown from slow evaporation of an ethanol solution. MPB crystallized under triclinic $P\bar{1}$ space group, with one molecular unit observed in the asymmetric unit (AU) and two asymmetric units in the unit cell. The unit cell parameters are $a = 8.5783(6)$ Å, $b = 9.7355(6)$ Å, $c = 13.7894(8)$ Å, $\alpha = 97.085(5)^\circ$, $\beta = 107.702(6)^\circ$ and $\gamma = 112.087(6)^\circ$. The complete crystal and refined parameters are given in Table 1 while Figure 1 shows Ortep representation of MPB.

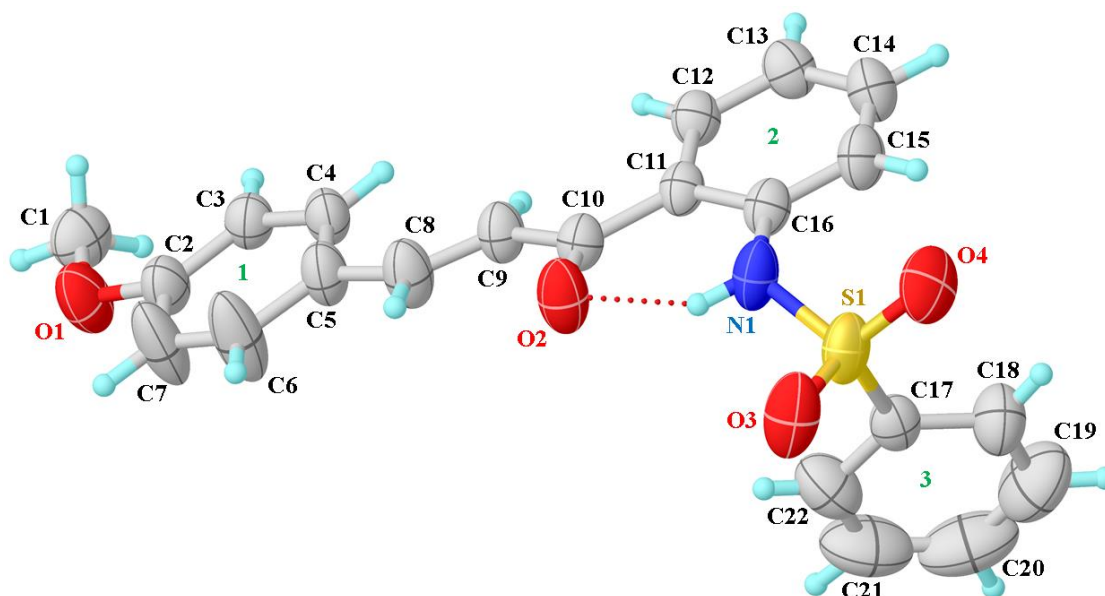


Figure 1. ORTEP representation of MPB. Thermal ellipsoid drawing showing atom labeling at the 50% probability level.

The geometric parameters observed to MPB were evaluated through the Mogul software⁶¹. Table S1 shows the analysis of the values found for the bond lengths of MPB. This analysis revealed that the experimental bond lengths for MPB are consistent with the expected values for a structure with good refinement and data quality. In the MPB structure three

aromatic rings are presents, the aromatic ring 1 has a methoxy group at one of the extremities, while the aromatic ring 2 is attached to the benzenesulfonamide group and the aromatic ring 3 is attached to the sulfonamide group as shown in the representation Ortep (Figure 1).

The planarity of organic structures is related with some properties and biological activities^{62–66}. The Table S2 shows the dihedral angles while the Figure 2 presents the interplanar angles. According to the values of the dihedral angles (Table S2), chalcone moiety was found to be almost planar whereas the benzenesulfonamide group is almost perpendicular to the plane of the chalcone moiety, with $\delta_2 = 77,30^\circ$ (Figure 2). The interplanar angle (Figure 2) between rings 1 and 2 is 13.46° , whereas between rings 1 and 3 (70.05°) and rings 2 and 3 (77.30°), this increase is due to the geometry of the benzenesulfonamide moiety and the intermolecular interactions present in MPB.

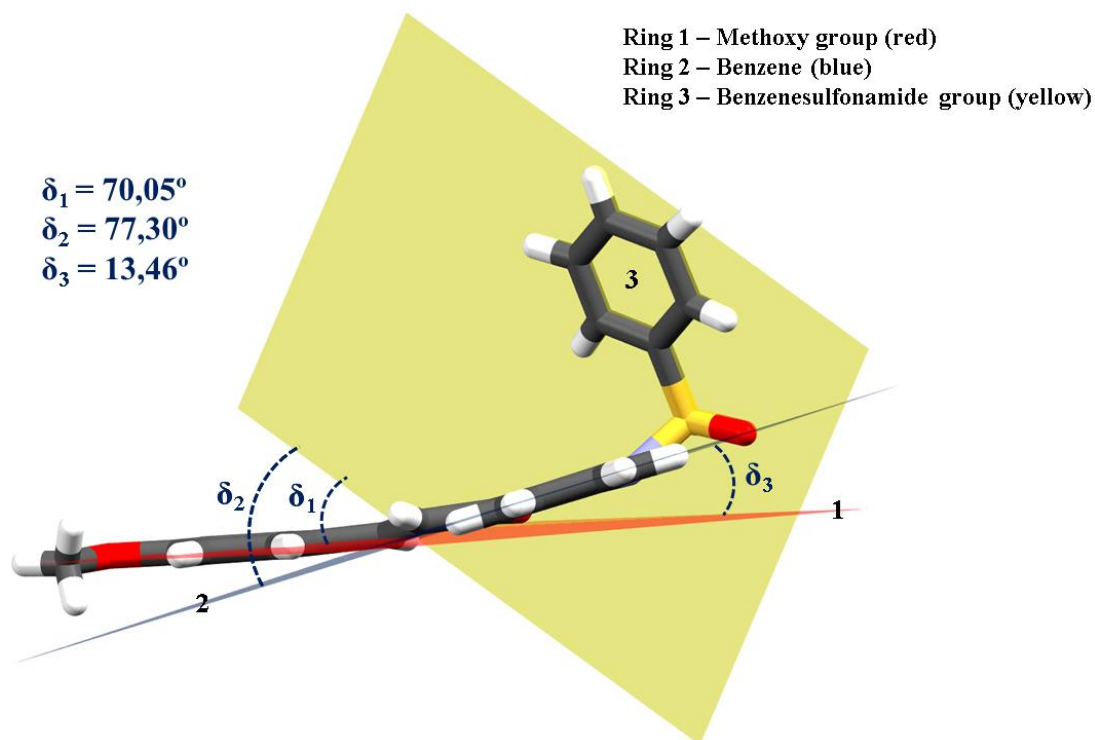


Figure 2. Angles between the aromatic ring planes 1, 2 and 3 for MPB.

The crystal packing of MPB is shown in Figure 3a, with two AU into the unit cell related by an inversion center, while Figure 3b shows the voids⁴⁶ observed in such packing. The voids calculation is based on the sum of spherical atomic electron densities at the appropriate nuclear positions (procrystal electron density). The crystal voids calculation for MPB shows the void volume approximately of $141.42 \text{ \AA}^3$ and surface area of $447.37 \text{ \AA}^2$. Considering the total volume of the unit cell is $979.03 \text{ \AA}^3$, the calculated void volume of MPB is approximately 14

%. Furthermore, the electron-density isosurfaces are not completely closed around the components, being open in the regions of molecular interactions. Note that, there is little empty space in MPB and there are no large cavities. The absence of large voids indicates that MPB is a stable compound.

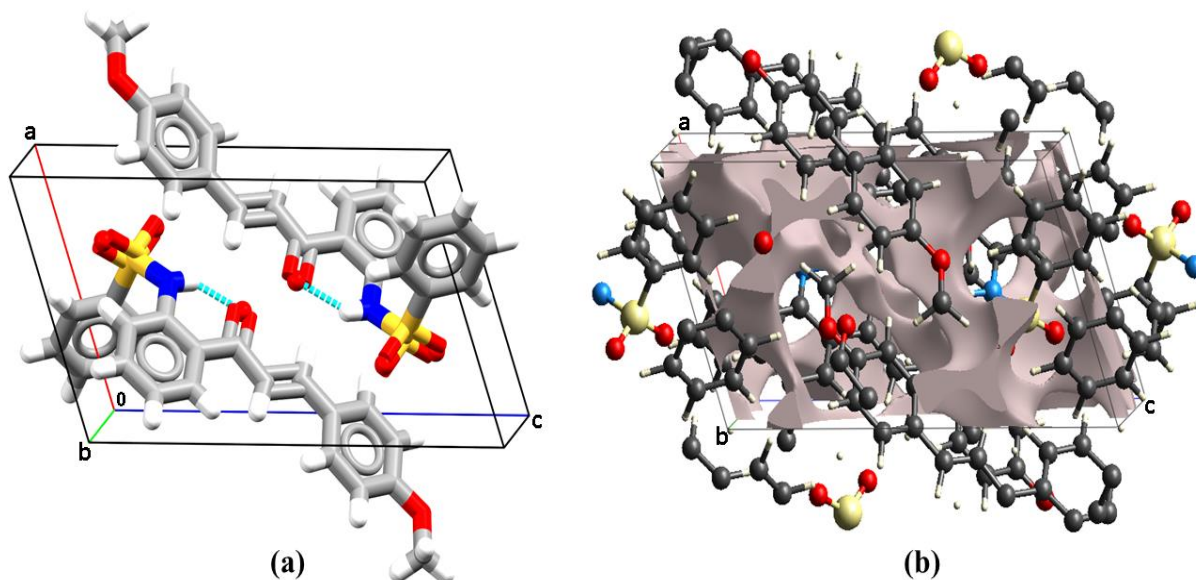


Figure 3. Packing in unit cell (a) and crystal voids (b) for MPB.

The crystal packing of MPB is stabilized by C–H $\cdots$ O (Figure 4) and C–H $\cdots$ π interactions. The most important interactions for crystalline packaging of MPB are given in Table 2. The supramolecular arrangement of MPB has two dimers stabilized by interactions C14–H14 $\cdots$ O4 and C22–H22 $\cdots$ O1, an intramolecular interaction N1–H1 $\cdots$ O2, a bifurcated interaction involving O3 oxygen (C9–H9 $\cdots$ O3 and C4–H4 $\cdots$ O3) and a non-classical C3–H3 $\cdots$ O2 interaction. The C9–H9 $\cdots$ O3 (3.388Å; 161.31°) and C4–H4 $\cdots$ O3 (3.407Å; 139.30°) bifurcated interaction together with the C3–H3 $\cdots$ O2 (3.471Å; 154.40°) interaction contribute to growth and stability along axis [001], while C20–H20 $\cdots$ Cg2 (3.804Å; 157.12°), C1–H1B $\cdots$ Cg2 (3.571Å; 152.31°) and C22–H22 $\cdots$ O1 (3.209Å; 145.69°) dimer form chains running along [010]. Additionally C1–H1A $\cdots$ Cg1 (3.759Å; 143.03°) and C14–H14 $\cdots$ O4 (3.407Å; 139.49°) dimer contribute to the direction [100].

Table 2. Total interactions for MPB.

D–H $\cdots$ A	d(D–H) Å	d(H $\cdots$ A) Å	d(D $\cdots$ A) Å	d(D–H $\cdots$ A)(°)	Symmetry code
N1–H1 $\cdots$ O2	0.836(2)	1.923(3)	2.603(2)	137.73 (2)	(INTRA)
C14–H14 $\cdots$ O4	0.930(3)	2.709(4)	3.407(3)	139.49(8)	1–x,1–y,–z

C22-H22...O1	0.930(2)	2.398(2)	3.209(2)	145.69(11)	-x, -y, -z+1
C3-H3...O2	0.950(3)	2.589(3)	3.471(2)	154.40(14)	x-1, y, z
C9-H9...O3	0.924(2)	2.499 (2)	3.388 (3)	161.31 (16)	x-1, y, z
C4-H4...O3	0.930(2)	2.645(4)	3.407(2)	139.30(15)	-1+x,y,z
C1-H1B...Cg2	0.960(4)	2.695(2)	3.571(2)	152.31(12)	-x,1-y,1-z
C20-H20... Cg2	0.930(2)	2.930(3)	3.804(3)	1570.12(2)	-x,-y,-z
C1-H1A...Cg1	0.960(3)	2.947(3)	3.759(3)	143.03(13)	-1-x,-y,1-z

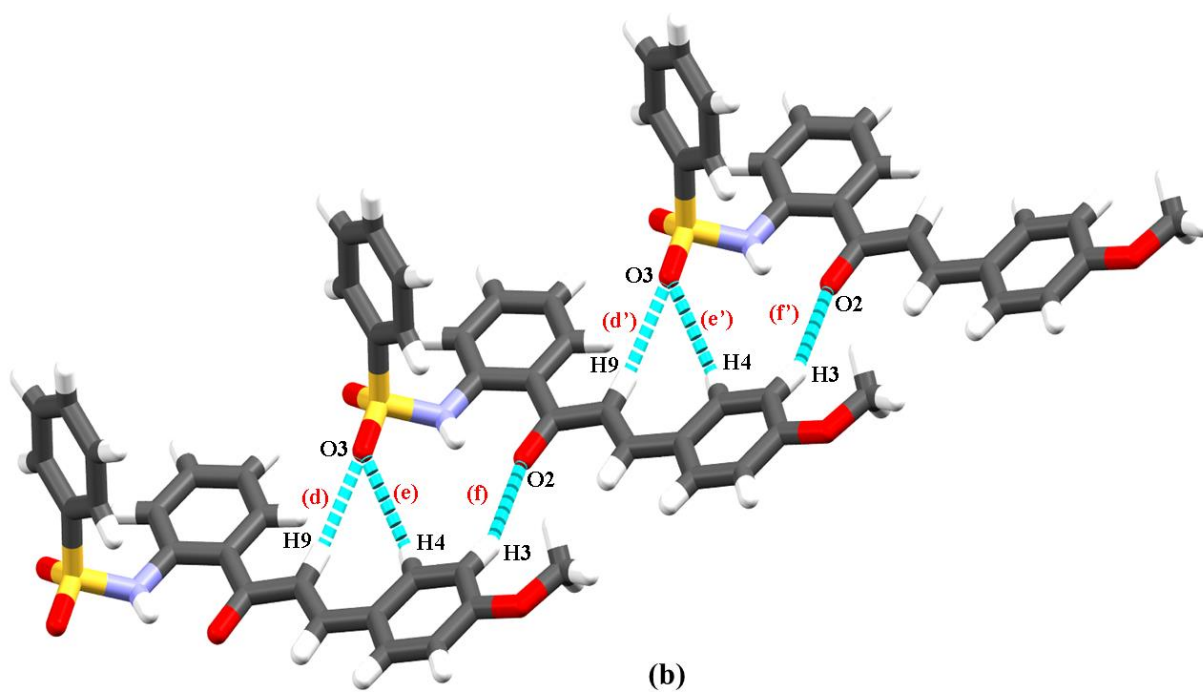
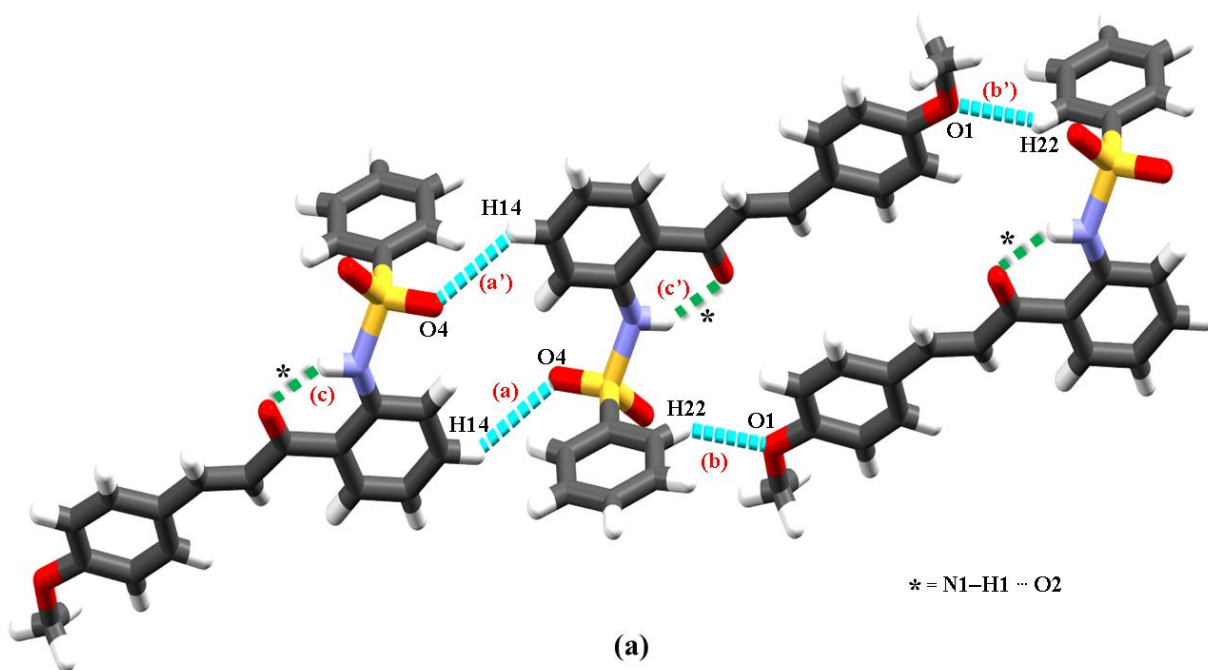


Figure 4. Representation of interactions for MPB. The red labels [(a),(a'), (b), (b'), (c), (c'), (d), (d'), (e), (e'), (f) and (f')] are used as notation for the molecular dynamics procedure.

Based on electronic density, the HS improved the intermolecular interactions description^{25,67}. Figure 5 shows the HS *dnorm* for MPB, showing, red (strong contacts) and blue (weak contacts) regions. The regions (1r), (2r), (3r), (4r) and (10r) are molecular interactions receptor sites, confirming the interactions C9–H9···O3, C4–H4···O3, C3–H3···O2, C18–H18···O4 and C22–H22···O1, respectively, while the regions (7d), (8d), (6d), (5d) and (9d) indicate their donor sites. Note that in the bifurcated interaction involving O3, the contact C9–H9···O3 [(1r) and (7d)] is more intense than the contact C4–H4···O3 [(2r) and (8d)]. The shorter distance and a more favorable angle for C9–H9···O3 corroborate for the interaction to be more intense. Furthermore, the interaction C22–H22···O1 [(9d) and (10r)] forming one of the dimers present in the MPB has a more intense color region as well, even the angle ($\widehat{D\hat{H}X} = 145.69^\circ$) not being very favorable, its distance ($D\cdots A = 3.209\text{\AA}$) is the smallest among the interactions observed for MPB.

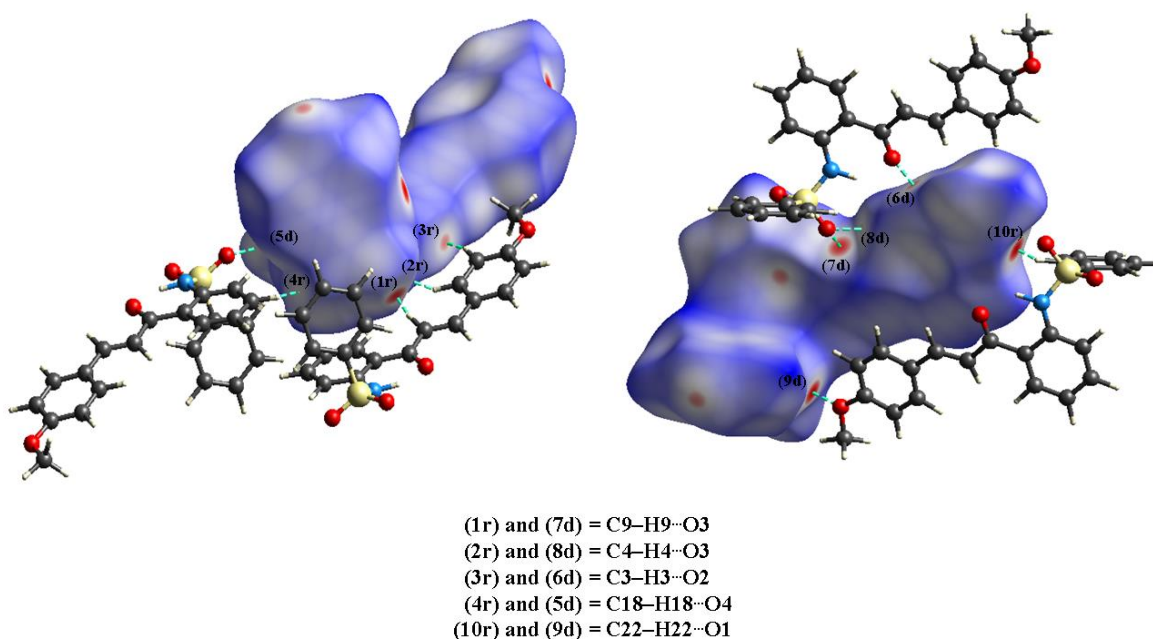


Figure 5. Hirshfeld surface *dnorm* evidencing interactions for MPB.

In addition, the *shape index* HS assists in the interpretation and analysis of C–H··· π interactions. The contribution of these interactions is also evident for the packing and molecular stability of MPB. Figure 6 shows that MPB is stabilized by three C–H··· π interactions, two involving the Cg2 (gravity center of the aromatic ring 2) and one involving the Cg1 (gravity

center of the aromatic ring 1). The interactions $C20-H20\cdots Cg2$, $C1-H1A\cdots Cg1$ (6a) and $C1-H1B\cdots Cg2$ (6b) are represented by concave red regions over aromatic rings.

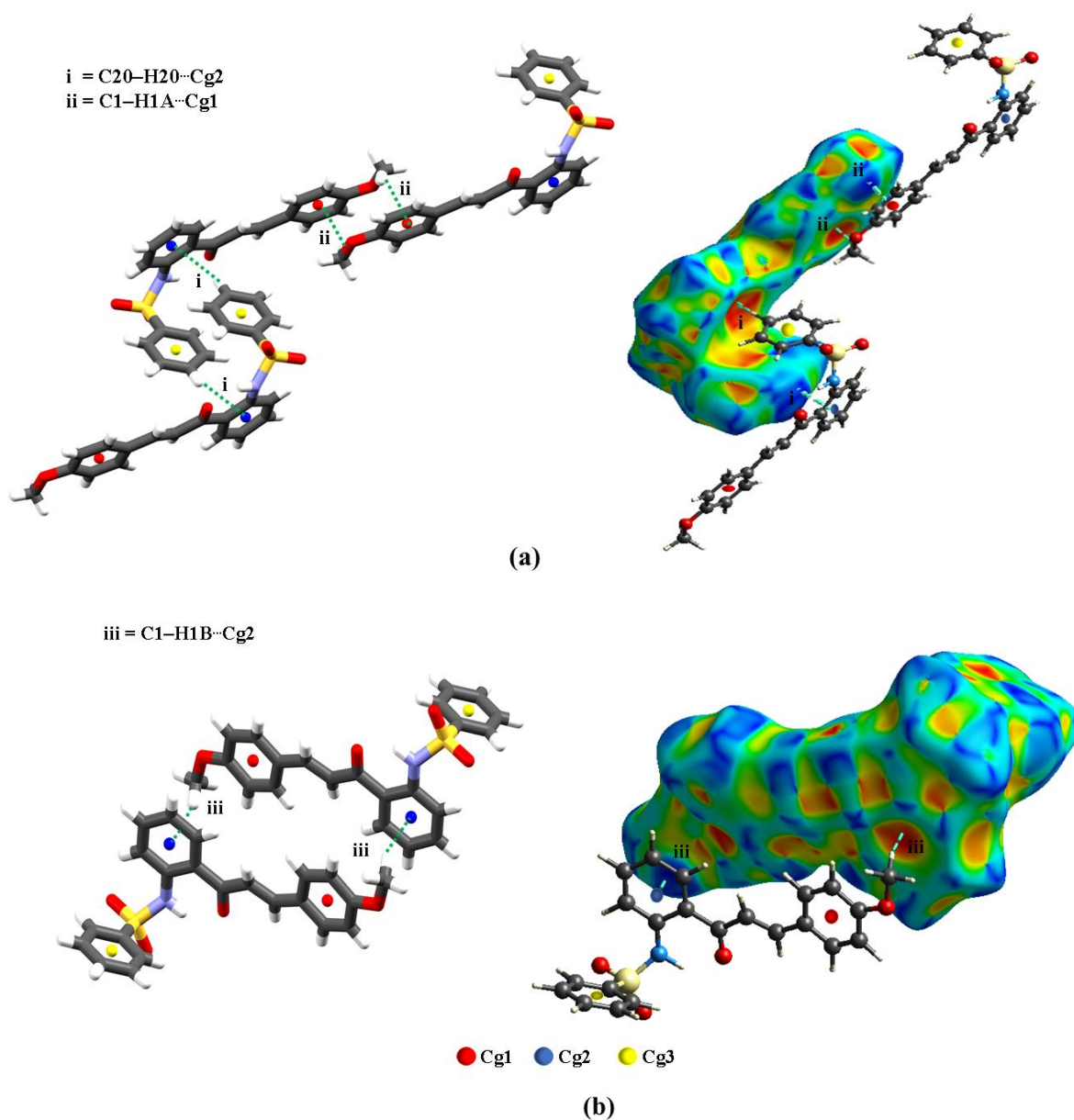


Figure 6: Hirshfeld surface shape index evidencing $C-H\cdots\pi$ interactions for MPB. $C20-H20\cdots Cg2$ and $C1-H1A\cdots Cg1$ (a). $C1-H1B\cdots Cg2$ (b).

A graph plotted in two dimensions (*de versus di* distribution), called the fingerprint, contributes in order to represent the percentage contribution of each type of interaction present in the structure⁴⁵. MPB is an organic molecule so the hydrogen interactions represented by $H\cdots H$ in Figure 7, represent 41.30% of the total interactions. In addition, $C\cdots H$ contacts corresponds

to C–H $\cdots\pi$ interactions, while O $\cdots$ H contacts indicate the C9–H9 $\cdots$ O3, C4–H4 $\cdots$ O3, C14–H14 $\cdots$ O4, C22–H22 $\cdots$ O1 and C3–H3 $\cdots$ O2 interactions for MPB.

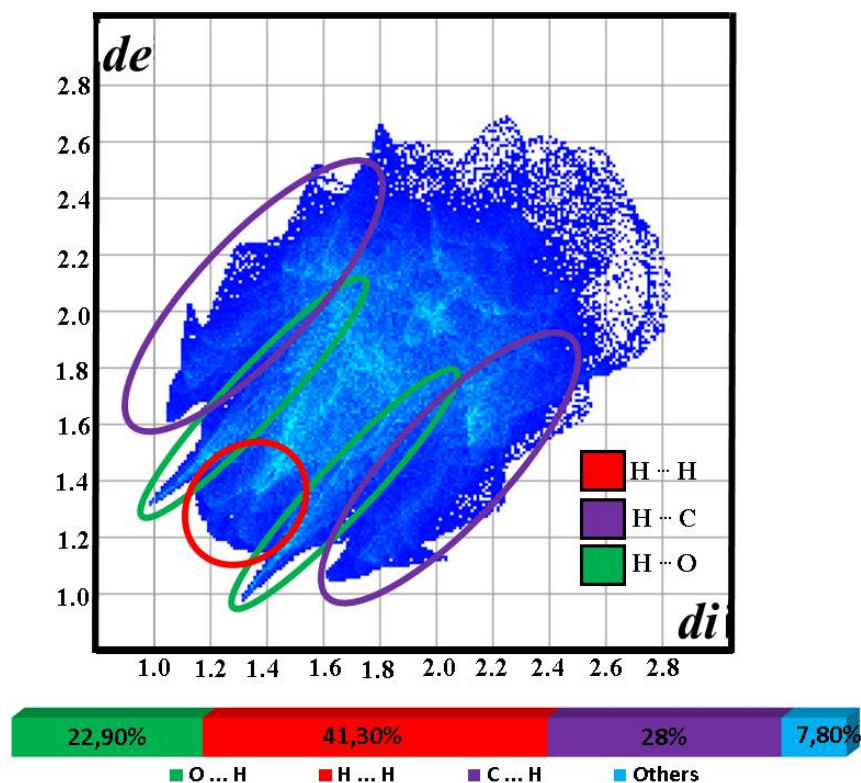


Figure 7: Fingerprints with quantitative of the contacts for MPB.

Molecular Modeling Analysis

The MEP map contributes to interpret electrophilic and nucleophilic processes⁶⁸. Red regions indicate electrophilic sites (negative charge concentration) while blue regions indicate nucleophile sites (positive charge contraction). Figure 8 shows nucleophile sites are concentrated over hydrogen atoms while electrophilic sites are located over oxygen atoms. Note that, according to MEP, the region of sulfonamide group, indicate a region of greater reactivity.

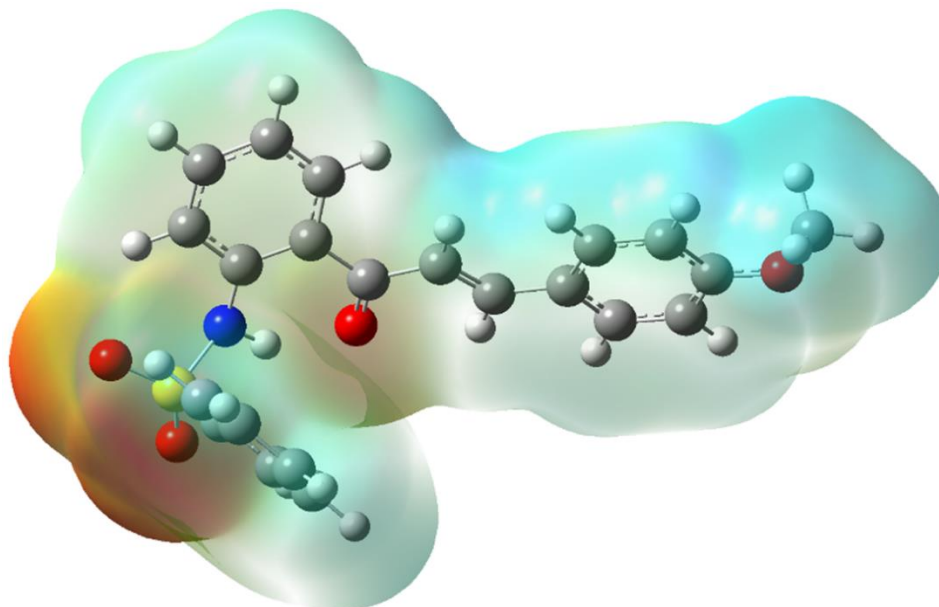


Figure 8: Molecular electrostatic potential (MEP) for MPB. Surface calculated at B3LYP/6-311 ++ G (d, p). Density range (-6.074e-2 – 6.074e-2 hartrees).

The HOMO and LUMO energies for MPB were calculated using B3LYP/6-311 ++G (d, p) theory level. These energies are associated with the chemical stability index and the difference between them (Gap) is related to the chemical reactivity.^{69,70} For MPB, HOMO, LUMO and Gap are -613.0838534 kJ/mol, -256.5704492 kJ/mol and 356.513527 kJ/mol, respectively. HOMO and LUMO orbitals are spread out throughout the molecule, except for aromatic ring 3 attached to benzenesulfonamide group (Figure 9). The high gap energy indicates that this compound has a high kinetic stability and low chemical reactivity. The energy of the orbitals can be used to calculate softness (σ) and hardness (η) through the Equation (3) and (4):

$$\sigma = \frac{-2}{E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}} \quad (3)$$

$$\eta = -\frac{1}{2} (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (4)$$

the softness (σ) and hardness (η) for MPB are 0.005609887248 kJ/mol and 178.2567635 kJ/mol, respectively.

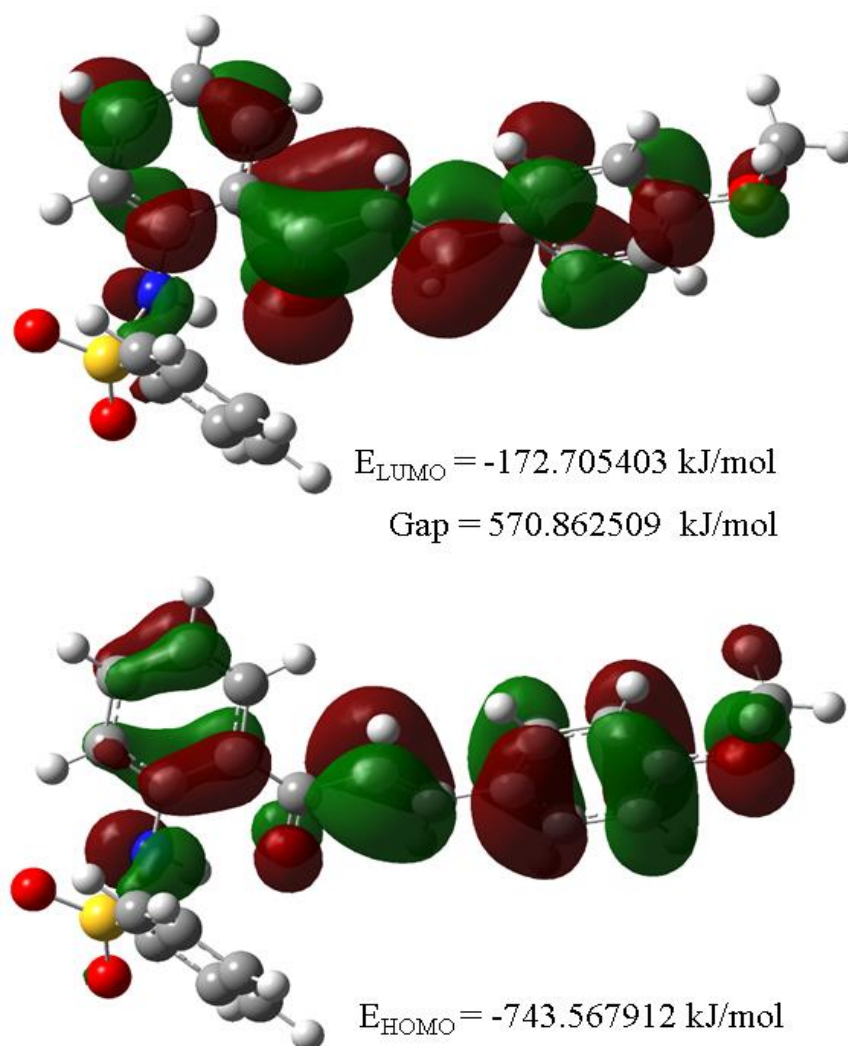


Figure 9. Frontier Molecular Orbitals for MPB, with HOMO and LUMO band-gaps distribution.

Table 3 shows the values of the geometric parameters obtained for the molecular interactions of MPB through calculations using Car-Parrinello molecular dynamics. These values are compared with the experimental data in Table 4. Note that many of the values obtained are close to the experimental values, however there are some divergences, in general the values obtained for the distances between the donor atom and the hydrogen [$d(\text{D-H})$] Å presented the greatest divergences of the experimental values. In addition, the values that most diverge from the experimental ones are of the interactions C14–H14 $\cdots$ O4 (a), C22–H22 $\cdots$ O1 (b'), C9–H9 $\cdots$ O3 (d') and N1–H1 $\cdots$ O2 (c) and (c'). The geometric divergences observed between the theoretical and experimental results are due to the fact that the dynamics are made in the gas phase, where we consider only 3 molecules of MPB, while the experimental results are obtained for the solid state. In Dynamics, the molecule presents a greater mobility and can

change its conformation in its temporal evolution minimally causing differences between values of distances and angles.

Table 3. Total interaction for MPB using CPMD.

D-H...A	d(D-H) Å	d(H...A) Å	d(D...A) Å	d(D-H...A) (°)
N1-H1...O2 (c)	1.0550177	1.7260011	2.6125982	139.2959900
N1-H1...O2 (c')	1.0559638	1.7188981	2.6111903	139.8297119
C14-H14...O4 (a)	1.0980092	3.0439217	3.7279527	122.5930939
C14-H14...O4 (a')	1.0977718	2.8726900	3.5833707	124.2648010
C22-H22...O1 (b)	1.0962567	2.7375584	3.5766013	135.4625702
C22-H22...O1 (b')	1.0966828	2.7781701	3.5509977	129.2553711
C3-H3...O2 (f)	1.0974511	2.7833576	3.7548969	149.9069061
C3-H3...O2 (f')	1.0959222	3.0495985	3.9566483	141.6437378
C4-H4...O3 (e)	1.097 4860	2.4925296	3.5226662	158.5094147
C4-H4...O3 (e')	1.0967084	2.6056430	3.4328961	133.6020508
C9-H9...O3 (d)	1.0964739	2.6811814	3.7027915	158.1636810
C9-H9...O3 (d')	1.0948601	2.5223434	3.3425391	136.2581940

Table 4. Relative differences between theoretical and experimental results.

D-H...A	d(D-H) Å	d(H...A) Å	d(D...A) Å	d(D-H...A) (°)
N1-H1...O2 (c)	0,2619829	0,1024435	0,0036874	0,0113700
N1-H1...O2 (c')	0,2631146	0,1061372	0,0031465	0,0152451
C14-H14...O4 (a)	0,1806551	0,2693585	0,1617179	0,1211335
C14-H14...O4 (a')	0,1803998	0,0604245	0,0517672	0,1091490
C22-H22...O1 (b)	0,1787706	0,0105420	0,0497802	0,0288725
C22-H22...O1 (b')	0,1792288	0,1585363	0,1065745	0,0733718
C3-H3...O2 (f)	0,1551222	0,0570134	0,0742048	0,0072444
C3-H3...O2 (f')	0,1536047	0,0650090	0,0571277	0,0825834
C4-H4...O3 (e)	0,1804566	0,0637737	0,0220944	0,1034651
C4-H4...O3 (e')	0,1786691	0,0136937	0,0116860	0,0830826
C9-H9...O3 (d)	0,1866597	0,0792661	0,0936269	0,0293566
C9-H9...O3 (d')	0,1845713	0,0143166	0,0456821	0,1852197

The bond distances between the atoms interactions for MPB using CPMD are shown in Figure 10, while the bond angles are shown in Figure 11, for the 2.2 ps of time simulation. In these Figures, we present the time evolution of the interatomic distances and angles, for the two packages suggested according to Figure 4a and 4b, for a total time of 2.2 ps. In these trajectories, we can observe the change of the bond lengths and angles for each instant of time. In the boxes inserted in each of the figures, we highlight the average values. Due to the continuous movement of each molecule and the dynamic change of its geometry, we observe an increase in the values of the bonding distances as time evolves.

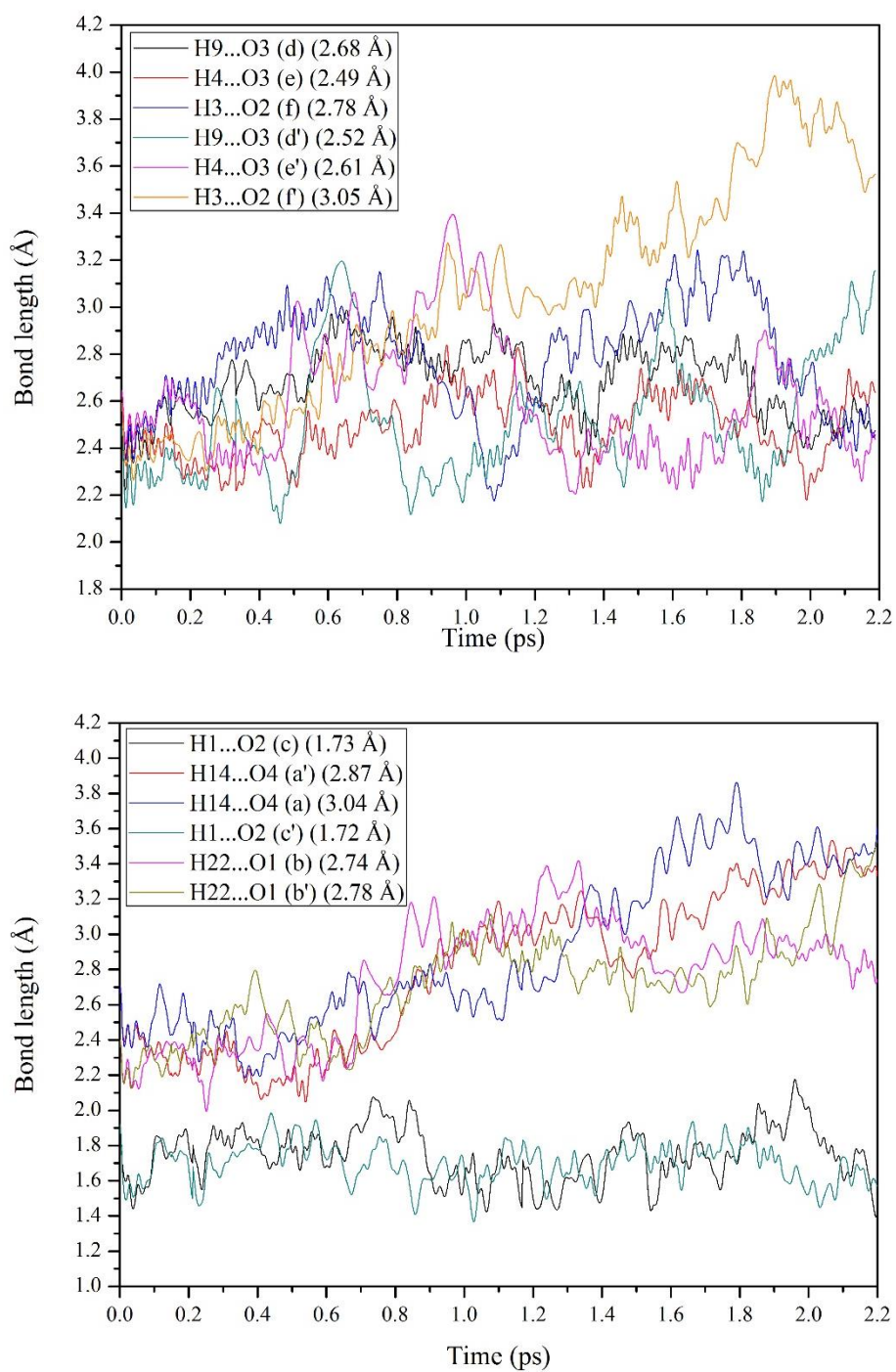


Figure 10. Distances between the atoms interactions for MPB using CPMD.

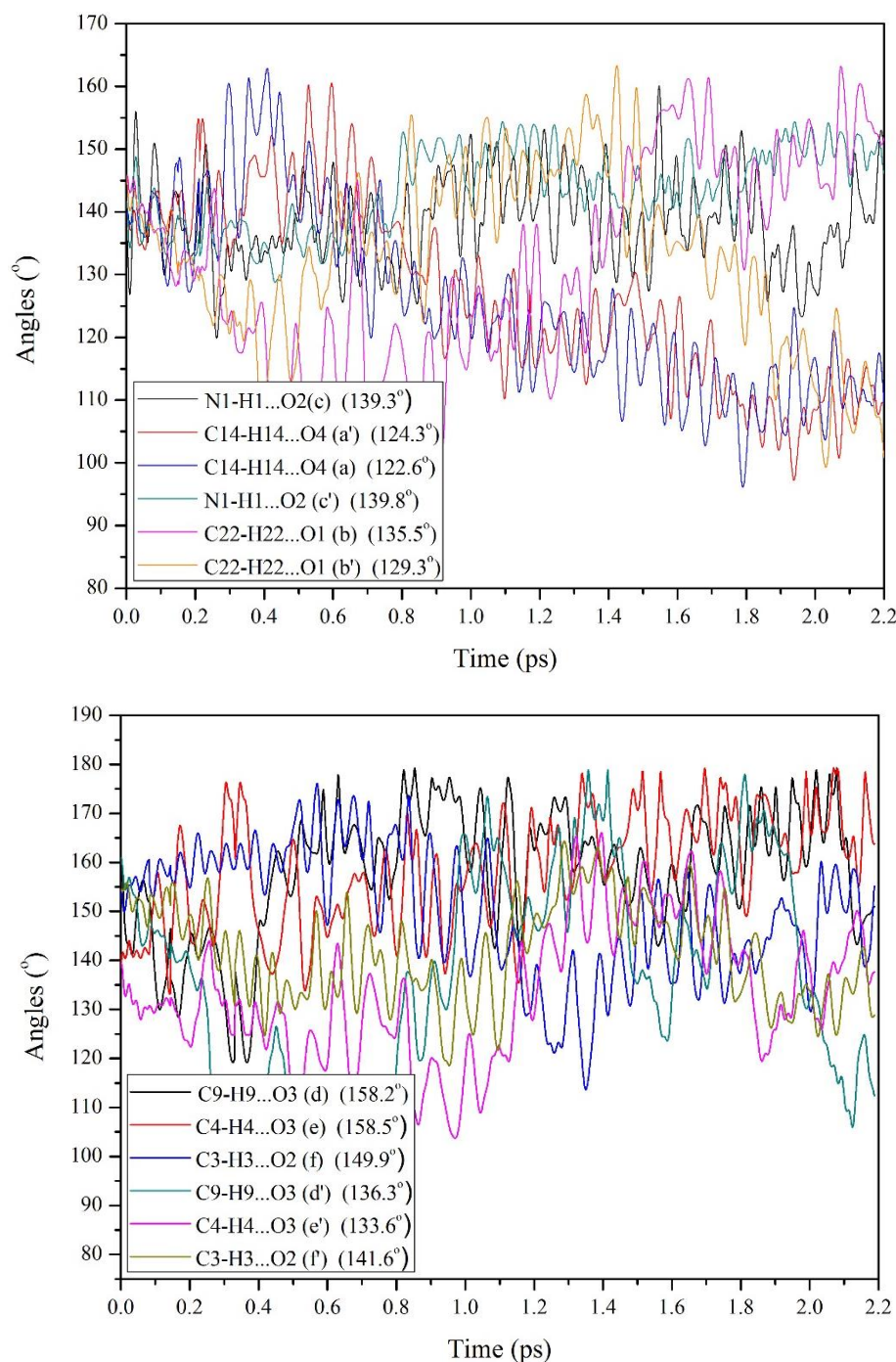


Figure 11. Bond angles between the atoms interactions for MPB using CPMD.

QTAIM is an efficient tool in the topological analysis to a structure contributing to identify and analyze intramolecular and intermolecular interactions, besides calculate the energy for an interaction involving hydrogen. The $V(\mathbf{r}_{\text{cp}})$ was calculated for the MPB through the Multiwfn software⁷¹, and the values for energy involved in the interactions for MPB are shown in Table 5. The Figure 12 show the Bond Critical Points (BCP) 1 and 1', 2 and 2', 3, 4 and 5 for the interactions of MPB. The value obtained for the energy involved in interactions

for MPB is -11,30473 kJ/mol, -51,12277 kJ/mol, -8,39207 kJ/mol, -6,59192 kJ/mol and -6,50223 kJ/mol, respectively. The interactions described by X-ray diffraction and theoretical calculation (Tables 2 and 3) were confirmed by QTAIM analysis, with the exception of the C14–H14 $\cdots$ O4 interaction, that did not present BCP for the calculation performed. Furthermore, the energies found for the interactions show that the N1–H1 $\cdots$ O2 intramolecular interaction has the highest energy involved (-51,12277 kJ/mol), contributing to stability and planarity in this region. The most energetic intermolecular interactions are C22–H22 $\cdots$ O1 (-11,30473 kJ/mol) and C9–H9 $\cdots$ O3 (-8,39207 kJ/mol) confirming the regions more intense in the HS and with the smaller interaction distances ($D\cdots A = 3.209\text{\AA}$, $D\cdots A = 3.388\text{\AA}$, respectively).

Table 5: Data from the topological analysis performed by the QTAIM methodology.

	BCP	$V(r_{bcp})$ (kJ/mol)	E_{HB} (kJ/mol)	Interaction
MPB	1 and 1'	-22.60947	-11,30473	C22–H22 $\cdots$ O1
	2 and 2'	-102.24554	-51,12277	N1–H1 $\cdots$ O2
	3	-16.78414	-8,39207	C9–H9 $\cdots$ O3
	4	-13.18384	-6,59192	C4–H4 $\cdots$ O3
	5	-13.00447	-6,50223	C3–H3 $\cdots$ O2

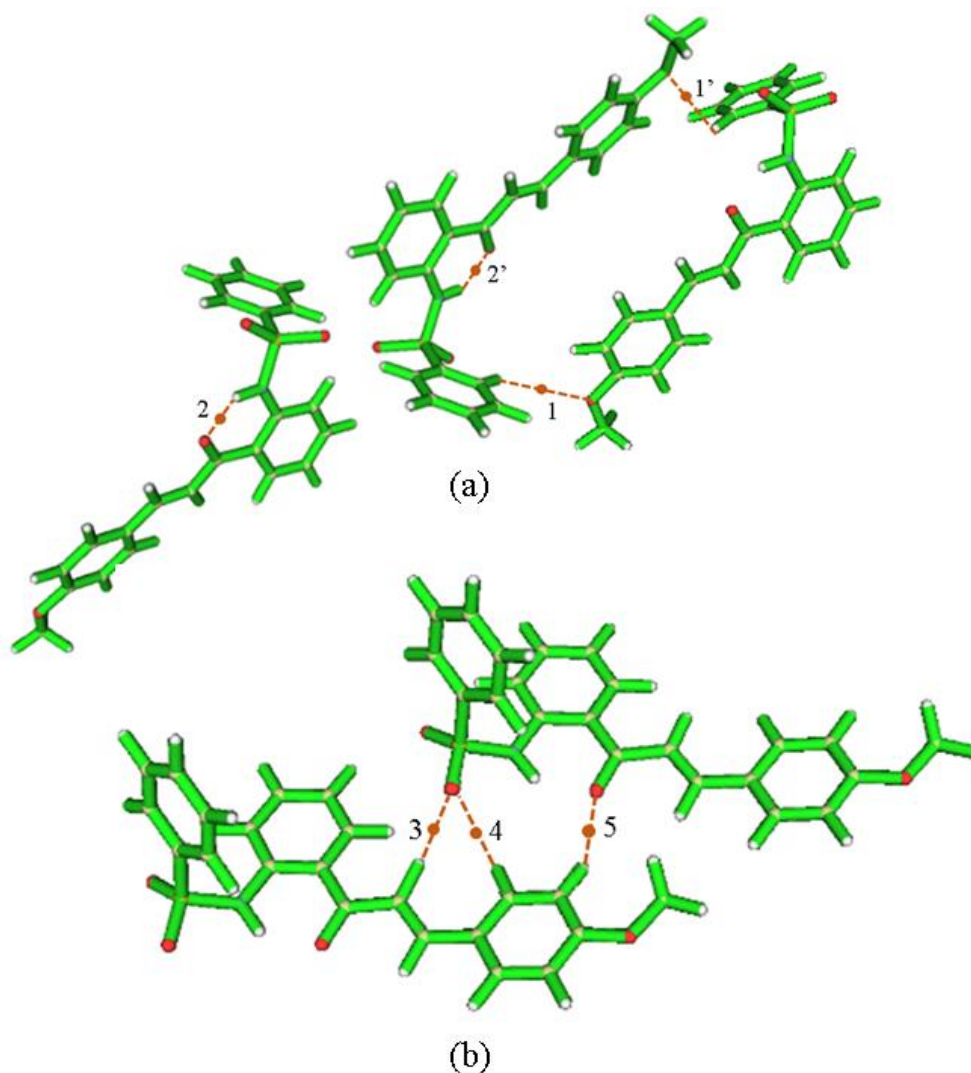


Figure 12: Representation of bond critical points (BCP) of MPB.

4. CONCLUSIONS

The crystalline state of MPB is stabilized by C–H $\cdots$ O and C–H $\cdots$ π interactions, which were confirmed by the Hirshfeld surfaces and Theoretical calculations. Geometry optimization was carried out using DFT, and MEP maps confirm regions of interactions. The HOMO-LUMO gap indicated high kinetic stability and low chemical reactivity. Finally, the analysis topological QTAIM presents the values of the energies involved, confirming the interactions of MPB, with the exception of the C14–H14 $\cdots$ O4 interaction and presents the intramolecular interaction (N1–H1 $\cdots$ O2) as the most energetic.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for the financial support. Theoretical calculations were performed in the High Performance Computing Center of Universidade Estadual de Goiás (UEG).

5. REFERENCES

1. Aitipamula, S. & Vangala, V. R. X-Ray Crystallography and its Role in Understanding the Physicochemical Properties of Pharmaceutical Cocrystals. *J. Indian Inst. Sci.* **97**, (2006).
2. Atwood, J. L., Gokel, G. W. & Barbour, L. J. *Comprehensive supramolecular chemistry II*.
3. Cacialli, F., Samorì, P. & Silva, C. Supramolecular architectures. *Mater. Today* **7**, 24–32 (2004).
4. Blass, B. E. *Basic principles of drug discovery and development*. (2015).
5. Viegas-Junior, C., Danuello, A., da Silva Bolzani, V., Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr. Med. Chem.* **14**, 1829–52 (2007).
6. Nowakowska, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **42**, 125–137 (2007).
7. Zhuang, C. *et al.* Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* **117**, 7762–7810 (2017).
8. Chavan, B. B. *et al.* Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones-A Review. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* **2015** **6**, 01-7 (2016).
9. Singh, P., Anand, A. & Kumar, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *Eur. J. Med. Chem.* **85**, 758–777 (2014).
10. Wang, H. M. *et al.* Synthesis and anti-cancer activity evaluation of novel prenylated and geranylated chalcone natural products and their analogs. *Eur. J. Med. Chem.* **92**, 439–448 (2015).
11. Sivakumar, P. M., Prabhawathi, V. & Doble, M. Antibacterial activity and QSAR of chalcones against biofilm-producing bacteria isolated from marine waters. *SAR QSAR Environ. Res.* **21**, 247–263 (2010).
12. Patil, C. B., Mahajan, S. K. & Katti, S. A. Chalcone: A versatile molecule. *J. Pharm. Sci. Res.* **1**, 11–22 (2009).
13. Chimenti, F. *et al.* Chalcones: A Valid Scaffold for Monoamine Oxidases Inhibitors. *J. Med. Chem.* **52**, 2818–2824 (2009).

14. Engelbrecht, I., Petzer, J. P. & Petzer, A. Nitrocatechol Derivatives of Chalcone as Inhibitors of Monoamine Oxidase and Catechol-O-Methyltransferase. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* **18**, 115–127 (2018).
15. Rampa, A. *et al.* Chalcone-based carbamates for Alzheimer's disease treatment. *Future Med. Chem.* **9**, 749–764 (2017).
16. Rampa, A. *et al.* Exploiting the Chalcone Scaffold to Develop Multifunctional Agents for Alzheimer's Disease. *Molecules* **23**, 1902 (2018).
17. Rybka, M., Mercader, A. G. & Castro, E. A. Predictive QSAR study of chalcone derivatives cytotoxicity activity against HT-29 human colon adenocarcinoma cell lines. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **132**, 18–29 (2014).
18. Seo, W. D. *et al.* Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **15**, 5514–5516 (2005).
19. Seo, W. D. *et al.* Evaluation of anti-pigmentary effect of synthetic sulfonylamino chalcone. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 2010–2017 (2010).
20. De Castro, M. R. C. *et al.* Conformational variability in sulfonamide chalcone hybrids: Crystal structure and cytotoxicity. *J. Braz. Chem. Soc.* **27**, 884–898 (2016).
21. Remko, M., Kožíšek, J., Semanová, J. & Gregáň, F. Synthesis, crystal and molecular structure of two biologically active aromatic sulfonamides and their hydrochloride salts. *J. Mol. Struct.* **973**, 18–26 (2010).
22. Domínguez, J. N. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Farmaco* **60**, 307–311 (2005).
23. McKinnon, J. J., Spackman, M. A. & Mitchell, A. S. *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **60**, (2004).
24. Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **11**, 19–32 (2009).
25. McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem. Commun.* 3814 (2007).
26. Pereira, D. H., Porta, F. A. La, Santiago, R. T., Garcia, D. R. & Ramalho, T. C. New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review. *Rev. Virtual Química* **8**, 425–453 (2016).
27. Sjoberg, P. & Politzer, P. Use of the Electrostatic Potential at the Molecular Surface. 3959–3961 (1990).
28. Bader, R. F. W. Atoms in molecules. *Acc. Chem. Res.* **18**, 9–15 (1985).
29. Bader, R. F. W. Atoms in molecules in external fields. *J. Chem. Phys.* **91**, 6989 (1989).
30. Bader, R. F. W. *The quantum mechanical basis of conceptual chemistry. Monatshefte fur Chemie* **136**, (2005).
31. Bader, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chem.*

- Rev. **91**, 893–928 (1991).
32. Kim, J. H., Ryu, W., Shim, H. & Park, H. Development of New and Selective Trypanosoma cruzi trans-Sialidase Inhibitors from Sulfonamide Chalcones and Their Derivatives. **701**, 2475–2479 (2009).
 33. Farrugia, L. J. WinGX suite for small- molecule single-crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **32**, 837–838 (1999).
 34. Dolomanov, O. V, Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A. K. & Puschmann, H. OLEX2 : a complete structure solution , refinement and analysis program. 2008–2010 (2009).
 35. Sheldrick, G. M. SHELXS: Program for the solution of crystal structures. (1990).
 36. Muller, P., Herbst-Irmer, R., Spek, A. L., Schneider, T. R. & Sawaya, M. R. *Crystal Structure Refinement - A Crystallographer's Guide to SHELXL*. (Oxford University Press, 2006).
 37. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. 3–8 (2014).
 38. Macrae, C. F. *et al.* Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **39**, 453–457 (2006).
 39. Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. The Cambridge structural database. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72**, 171–179 (2016).
 40. McKinnon, J. J., Mitchell, A. S. & Spackman, M. A. acid. 2071–2072 (1998).
 41. Hirshfeld, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theor. Chim. Acta* **44**, 129–138 (1977).
 42. McKinnon, J. J., Spackman, M. A. & Mitchell, A. S. *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **60**, (2004).
 43. Turner, M. J., McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. Visualisation and characterisation of voids in crystalline materials. *CrystEngComm* **13**, 1804–1813 (2011).
 44. Dalal, J., Sinha, N., Yadav, H. & Kumar, B. Structural, electrical, ferroelectric and mechanical properties with Hirshfeld surface analysis of novel NLO semiorganic sodium p-nitrophenolate dihydrate piezoelectric single crystal. *RSC Adv.* **5**, 57735–57748 (2015).
 45. Spackman, M. A. & McKinnon, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* **4**, 378–392 (2002).
 46. Wolff, S. K. *et al.* CrystalExplorer17. (2012).
 47. Frisch, M. J. . *et al.* Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian Inc.: Wallingford CT,. (2009).
 48. Becke, A. D. Densityfunctional thermochemistry . III . The role of exact exchange Density-functional thermochemistry . III . The role of exact exchange. **5648**, (1993).
 49. Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R. & Pople, J. A. Self-consistent molecular orbital

- methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.* **72**, 650–654 (1980).
50. McLean, A. D. & Chandler, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11-18. *J. Chem. Phys.* **72**, 5639–5648 (1980).
 51. Sousa, S. F., Fernandes, P. A. & Ramos, M. J. General Performance of Density Functionals. (2007).
 52. Car, R. & Parrinello, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Phys. Rev. Lett.* **55**, 2471–2474 (1985).
 53. CPMD version 3.17.1: Copyright IBM (2012).
 54. Santin, L. G. *et al.* Methanol Solvation Effect on the Proton Rearrangement of Curcumin's Enol Forms: An *Ab Initio* Molecular Dynamics and Electronic Structure Viewpoint. *J. Phys. Chem. C* **120**, 19923–19931 (2016).
 55. Perdew, J. P., Burke, K. & Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **77**, 3865–3868 (1996).
 56. Vanderbilt, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. *Phys. Rev. B* **41**, 7892–7895 (1990).
 57. Martyna, G. J., Klein, M. L. & Tuckerman, M. Nosé-Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics. *J. Chem. Phys.* **97**, 2635–2643 (1992).
 58. Oliveira, B. G., Araújo, R. C. M. U. & Ramos, M. N. A Topologia molecular qtaim e a descrição mecânico- quântica de ligações de hidrogênio e ligações de di-hidrogênio. *Quim. Nova* **33**, 1155–1162 (2010).
 59. Galdino, B., Oliveira, D., Cássia, R. De, Ugulino, M. & Araújo, D. Full Paper Uma comprovação químico-quântica sobre a formação de ligações de hidrogênio e interações secundárias em sistemas heterocíclicos intermoleculares Introdução. **1**, 167–182 (2009).
 60. Espinosa, E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. 170–173 (1998).
 61. Bruno, I. J. *et al.* Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **44**, 2133–2144 (2004).
 62. Tavares, J., Correia-da-silva, G., Roleira, F. M. F. & Teixeira, A. A. Structure - Activity Relationships of New A , D-Ring Modified Steroids as Aromatase Inhibitors : Design , Synthesis , and Biological Activity Evaluation. 6379–6385 (2005).
 63. Sulpizio, C., Roller, A., Giester, G. & Rompel, A. Synthesis , structure , and antioxidant activity. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* (2016).
 64. Szczesio, M., Gołka, J. & Korona-główniak, I. Planarity of heteroaryldithiocarbazic acid derivatives showing tuberculostatic activity : structure – activity relationships research papers. **2**, 400–405 (2018).
 65. Korona-g, I. & Gobis, K. Planarity of benzoyldithiocarbazate tuberculostatics . V antibacterial activities of diesters of benzoyldithiocarbazic acid. **1167**, (2018).

66. Tu, B., Liu, Z., Chen, Z., Ouyang, Y. & Hu, Y. RSC Advances Understanding the structure – activity relationship between quercetin and naringenin : in vitro. *RSC Adv.* **5**, 106171–106181 (2015).
67. Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **11**, 19–32 (2009).
68. Galabov, B., Nikolova, V. & Ilieva, S. Does the Molecular Electrostatic Potential Reflect the Effects of Substituents in Aromatic Systems ? 1–8 (2013).
69. Sklenar, H. & Jäger, J. Molecular structure–biological activity relationships on the basis of quantum-chemical calculations. *Int. J. Quantum Chem.* **16**, 467–484 (1979).
70. Arroio, A., Honório, K. M. & Da Silva, A. B. F. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. *Quim. Nova* **33**, 694–699 (2010).
71. Lu, T. & Chen, F. Multiwfn : A Multifunctional Wavefunction Analyzer. (2011).