

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG) INSTITUTO DE QUÍMICA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FERNANDA DE SOUSA FERNANDES

Hibridação molecular de chalconas e análogos de neolignanas com potencial atividade antineoplásica

> Goiânia – GO Dezembro de 2021



TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

[] Dissertação [X] Tese

2. Nome completo do autor

Fernanda de Sousa Fernandes

3. Título do trabalho

HIBRIDAÇÃO MOLECULAR DE CHALCONAS E ANÁLOGOS DE NEOLIGNANAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;

- Publicação como capítulo de livro;

- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Roberto de Oliveira**, **Usuário Externo**, em 24/01/2022, às 21:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do <u>Decreto nº 10.543, de 13 de</u> <u>novembro de 2020</u>.



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA DE SOUSA FERNANDES**, **Discente**, em 25/01/2022, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do <u>Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020</u>.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <u>https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?</u> <u>acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0</u>, informando o código verificador **2618000** e o código CRC **3956B711**.

FERNANDA DE SOUSA FERNANDES

Hibridação molecular de chalconas e análogos de neolignanas com potencial atividade antineoplásica

> Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, como requisito para obtenção do título de Doutora em Química. Área de Concentração: Química

> Orientador: Professor Doutor Guilherme Roberto de Oliveira

> Coorientador: Professor Doutor Christian Gonçalves Alonso

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.





UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº **133** da sessão da Defesa de Doutorado de **Fernanda de Sousa Fernandes**, que confere o título de **Doutora em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos 15 (quinze) dias do mês de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um), a partir das 14h00m, via videoconferência, realizou-se a sessão pública da Defesa de Doutorado intitulada "SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA A PARTIR DE HIBRIDAÇÃO MOLECULAR". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (IQ-UFG), com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Christian Gonçalves Alonso (IQ-UFG), Prof. Dr. Carlos Cézar da Silva (IFG), Prof^a. Dr^a. Caridad Noda Perez (IQ-UFG), Prof. Dr. Fabiano Molinos de Andrade (IQ-UFG), Prof^a. Dr^a. Geralda de Fátima Lemes (UEG) e Prof. Dr. Marcelo do Nascimento Gomes (FAMA). Durante a arguição os membros da banca fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Defesa de Doutorado, tendo sido a candidata aprovada pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos 15 (quinze) dias do mês de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um).

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

"HIBRIDAÇÃO MOLECULAR DE CHALCONAS E ANÁLOGOS DE NEOLIGNANAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA."





15/12/2021, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <u>https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.pup.</u> <u>acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0</u>, informando o código verificador **2576371** e o código CRC

Referência: Processo nº 23070.063466/2021-21

SEI nº 2576371

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família, especialmente minha filha Sofia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira, pela orientação e disposição.

Ao Prof. Dr. Christian Gonçalves Alonso pelas contribuições realizadas durante a qualificação e defesa da tese.

À Prof. Dr^a. Caridad Noda Perez pelo auxílio durante a parte experimental deste trabalho e correções na qualificação.

À CAPEs/FAPEG pela concessão da bolsa de estudos.

À amiga de todos os momentos, Raquel. Obrigada por estar sempre comigo nesses tantos anos de estudo e amizade. Aos colegas de laboratório, principalmente: Murilo e Miriam.

À minha família de uma forma geral. Ao meu esposo por todo tipo de contribuição que foi necessária, desde correções até incentivos (das mais infinitas formas). E principalmente minha mãe, meu suporte emocional de todos os momentos. Sem você, teria sido tudo muito muito e muito mais difícil!

Aos funcionários do Instituto de Química que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

E finalmente, todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA D	DE FIGURAS	7
LISTA D	DE ESQUEMAS	9
LISTA D	DE TABELAS	. 10
LISTA D	DE QUADROS	. 12
LISTA D	DE ANEXOS	. 13
LISTA D	DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	.14
RESUM	10	. 15
ABSTR	ACT	.16
1.	INTRODUÇÃO	. 17
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	. 20
2.1	Química Medicinal	. 20
2.2	Etapas para o desenvolvimento de um novo fármaco	. 22
2.2.1	Modelagem molecular	.23
2.2.2	Estrutura e atividade biológica	. 23
2.2.2.1	Estrutura/atividade biológica e substituintes orgânicos	. 23
2.2.3	Hibridação molecular	.24
2.3	Identificação de futuros híbridos em química medicinal	.24
2.3.1	Chalconas	.24
2.3.2	Lignanas e Neolignanas	. 27
2.4	O Câncer e as atividades antineoplásicas de chalconas e neolignan	as 32
2.4.1	Câncer	. 32
2.4.2	Atividade antitumoral e antileucêmica de chalconas e neolignanas	. 34
2.4.2.1	Leucemia promielocítica aguda	. 34
2.4.2.2	Glioblastoma Humano	. 37
2.4.2.3	Câncer de próstata	. 39
2.4.2.4	Câncer colorretal	. 40
3.	OBJETIVOS	.44
3.1	Geral	.44
3.2	Específicos	. 44
4		. 45
4.1	Síntese do 2-bromo-1-feniletanona e das chalconas	. 45
4.1.1	Técnicas gerais	. 45
4.1.2	Síntese do 2-bromo-1-feniletanona (47)	. 46
4.1.3	Síntese das chalconas	. 47
4.1.3.1	Procedimento geral para síntese das 2, 3 e 4-hidroxichalconas	. 47

4.1.4 e ¹³ C:	Caracterização das chalconas por ressonância magnética nuclear de ¹ H 48	
4.2	Síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignanas61	
4.2.1	Síntese pela condição A61	
4.2.2	Síntese pela condição B61	
4.2.3	Síntese pela condição B alterando a chalcona utilizada62	
4.2.4 magnét	Caracterização dos análogos de 8,4'-oxineolignanas por ressonância ica nuclear de ¹ H e ¹³ C:62	
4.2.5	Caracterização por cristalografia de raios-X73	
4.3 metodo	Ensaios Biológicos: Especificação de materiais, equipamentos e logias utilizados73	
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO75	
5.1	Síntese do 2-bromo-1-feniletanona 47	
5.2	Síntese das chalconas76	
5.2.1	Síntese das 2-hidroxichalconas77	
5.2.2	Síntese das 3-hidroxichalconas79	
5.2.3	Síntese das 4-hidroxichalconas81	
5.3	Síntese dos compostos análogos de 8,4'-oxineolignanas82	
5.3.1	Síntese pela condição A:83	
5.3.2	Síntese pela condição B:84	
5.3.3	Síntese pela condição B alterando a chalcona utilizada	
5.3.3.1 hidroxid	Síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignanas derivados das 3- chalconas	
5.3.3.2 hidroxid	Síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignanas derivados das 4- chalconas	
5.4 Caracterização dos compostos 70, 71, 74 e 77 por análise cristalográfica		
5.5	Ensaios biológicos dos compostos análogos de 8,4'-oxineolignanas90	
6	CONCLUSÕES	
7	REFERÊNCIAS96	

ANEXO 1 – ESTRUTURAS OBTIDAS E RESPECTIVOS NOMES QUÍMICOS	108
ANEXO 2 – ESPECTROS DE RMN DE ¹ H, ¹³ C E IV DOS COMPOSTOS	114
ANEXO 3 – TRABALHOS PUBLICADOS EM REVISTAS CIENTÍFICAS	230

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de intersecção da química medicinal e outras especialidades da 2 química.			
Figura 2.	Resumo de SAR de derivados de chalconas (Adaptado de: KARTHIKEYAN <i>et al.</i> , 2015).	25		
Figura 3.	Esqueletos carbônicos de lignanas, neolignanas e oxineolignanas. 28			
Figura 4.	Grande diversidade estrutural de lignanas que apresentam atividades biológicas importantes (Adaptado de: SOUZA, NAKAMURA E CORRÊA, 2012).			
Figura 5.	Estrutura das neolignanas naturais Surinamensina 13 e Virolina 14 .	29		
Figura 6.	8,4'-oxineoligananas isolada da da <i>I. cilíndrica</i> . 30			
Figura 7.	Três novas oxineolignanas isoladas das partes aéreas da V. fordiae.			
Figura 8.	8,4'-Oxineolignanana isolada da planta <i>E. pseudowushanese.</i>			
Figura 9.	Perda de controle do crescimento celular (Fonte: Câncer Research UK, 2021).			
Figura 10.	Células hematopoiéticas provenientes da medula óssea (Figura adaptada de: revista Scientifica American, 2006).	35		
Figura 11.	Estrutura molecular da 4-hidroxiderricina que apresentou atividade biológica.	35		
Figura 12.	Estruturas moleculares das cromanochalconas que apresentam atividade 3 antiproliferativa frente às células de HL-60.			
Figura 13.	Estrutura molecular da neolignana de dihidrobenzofuranos isolada dos caules e folhas da <i>Mappianthys iodoies</i> .	36		

- **Figura 14.** Estrutura molecular de bis-chalconas inspiradas em curcuminas com 38 atividade antiproliferativa positiva em células tronco de glioblastoma.
- Figura 15.Síntese de análogos cinâmicos da 8,4-oxineolignana.39
- Figura 16. Estrutura molecular da Licochalcona isolada do alcaçuz chinês 40 (*Glycyrrhiza uralensis*).
- Figura 17.Estrutura molecular da arctigenina 36.40
- **Figura 18.** Desenvolvimento do pólipo adenomatoso a adenocarcinoma (Fonte: 41 revista American Cancer Society, 2020).
- **Figura 19.** Estrutura das 4'-hidroxichalconas com relevantes citotoxicidades na 42 linhagem HCT-116.
- **Figura 20.** Estrutura molecular da Trachelogenina extraída dos talos da *Combretum* 43 *fruticosum*.
- Figura 21.Estrutura molecular da chalcona-sulfonamida 45.43Figura 22.Representação ORTEP da estrutura 70 e 77.89Figura 23.Representação ORTEP da estrutura 71.89Figura 24.Representação ORTEP da estrutura 74.90

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Planejamento de ação racionalizado da química medicinal.	
Esquema 2.	Síntese de chalconas por condensação aldólica (Claisen-Schmidt).	26
Esquema 3.	Esquema ilustrativo da subdivisão da ligninas.	27
Esquema 4.	Reação de bromação da acetofenona.	46
Esquema 5.	Reação de condensação aldólica catalisada por base.	47
Esquema 6.	Síntese do composto análogo utilizando a condição A.	49
Esquema 7.	Síntese do composto análogo utilizando a condição B alterando a chalcona utilizada.	62
Esquema 8.	Mecanismos de reação de bromação da acetofenona (Ruas se, 1993).	75
Esquema 9.	Mecanismo da reação de condensação aldólica da chalcona (Ruasse, 1993).	77
Esquema 10.	Síntese de chalconas derivadas da 2-hidroxiacetofenona 48-51 .	77
Esquema 11.	Síntese de chalconas derivadas da 3-hidroxiacetofenona 52-60, 83 e 84.	79
Esquema 12.	Síntese de chalconas derivadas da 4-hidroxiacetofenona 61-65, 86 e 87.	81
Esquema 13.	Reação de substituição nucleofílica bimolecular dos análogos de 8,4'- oxineolignanas.	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados de RMN de ¹ H dos compostos 48-51 .	49
Tabela 2.	Dados de RMN de ¹³ C das chalconas 48-51 .	50
Tabela 3.	Dados de RMN de ¹ H das chalconas 52-55 .	51
Tabela 4.	Dados de RMN de ¹³ C das chalconas 52-55 .	52
Tabela 5.	Dados de RMN de ¹ H das chalconas 56-59 .	53
Tabela 6.	Dados de RMN de ¹³ C das chalconas 56-59 .	54
Tabela 7.	Dados de RMN de ¹ H da chalcona 60 .	55
Tabela 8.	Dados de RMN de ¹³ C da chalcona 60 .	56
Tabela 9.	Dados de RMN de ¹ H das chalconas 61-64 .	57
Tabela 10.	Dados de RMN de ¹³ C das chalconas 61-64 .	58
Tabela 11.	Dados de RMN de ¹ H da chalcona 65 .	59
Tabela 12.	Dados de RMN de ¹³ C da chalcona 65 .	60
Tabela 13.	Dados de RMN de ¹ H dos compostos 67-69 .	63
Tabela 14.	Dados de RMN ¹³ C dos compostos 67-69 .	64
Tabela 15.	Dados de RMN de ¹ H dos compostos 70-72 .	65
Tabela 16.	Dados de RMN de ¹³ C dos compostos 70-72 .	66
Tabela 17.	Dados de RMN de ¹ H dos compostos 73-75 .	67
Tabela 18.	Dados de RMN de ¹³ C dos compostos 73-75 .	68
Tabela 19.	Dados de RMN de ¹ H dos compostos 76-78 .	69
Tabela 20.	Dados de RMN de ¹³ C dos compostos 76-78 .	70
Tabela 21.	Dados de RMN de ¹ H dos compostos 79-80 .	71

Tabela 22.	Dados de RMN de ¹³ C dos compostos 79-80 .	
Tabela 23.	Dados referentes aos rendimentos das chalconas 48-51 .	
Tabela 24.	Dados referentes aos rendimentos das chalconas 52-60, 83 e 84.	79
Tabela 25.	Dados referentes aos rendimentos das chalconas 61-65.	81
Tabela 26.	Dados referentes às reações de síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignana 67-75.	85
Tabela 27.	Dados referentes às reações de síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignana 76-80.	86
Tabela 28.	Parâmetros cristalográficos dos compostos 70, 71, 74 e 77.	88
Tabela 29.	Avaliação da citotoxicidade dos compostos sintetizados frente às linhagens HL-60, HCT-116 e SNB-19.	
		01

 Tabela 28.
 Parâmetros cristalográficos dos compostos 70, 71, 74 e 77
 91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Métodos utilizados para descoberta, otimização e desenvolvimento de fármacos. 22

LISTA DE ANEXOS

Anexo1.	Compostos sintetizados com seus nomes IUPAC.	
		108
Anexo 2.	Os espectros de ressonância magnética nuclear unidimensional de ¹ H e	114
	¹³ C das chalconas e das estruturas inéditas sintetizadas e a absorção na	117
	região do infravermelho.	
Anexo 3.	Os trabalhos científicos publicados.	230

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.

- ADME Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
- CCD Cromatografia em camada delgada
- δ- Deslocamento químico (em ppm)
- d Dupleto
- dd Duplo-dupleto
- ddd Duplo-duplo-dupleto
- DMSO Dimetilsulfóxido
- dt Duplo-tripleto
- IC₅₀- Concentração inibitória de 50%
- IUPAC International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de
- Química Pura e Aplicada)
- IV Infravermelho
- J Constante de acoplamento
- *m*-Multipleto
- MTT -3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5,difeniltetrazolium
- p.f.- Ponto de fusão
- MM Massa Molar
- RMN¹H Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN ¹³C Ressonância magnética nuclear de carbono treze
- s Simpleto
- sl- Simpleto largo
- t Tripleto
- T Temperatura
- t.a.- Temperatura ambiente
- TMS Tetrametilsilano
- UV-VIS Ultravioleta-Visível
- WHO World Health Organization
- GSC Célula tronco de Glioma (Glioma Stem Cell)

RESUMO

A busca por substâncias químicas bioativas, tanto naturais quanto sintéticas parte de um mesmo pressuposto: a diminuição dos efeitos colaterais causados pelos medicamentos e o aumento da efetividade do fármaco ao seu alvo biológico. Mesmo que várias pesquisas tenham sido conduzidas para síntese de chalconas, neolignanas e seus análogos, não há, até o momento, nas principais bases de dados utilizadas nesta pesquisa, estudos que tenham empregado estas duas classes de moléculas acopladas na forma de um híbrido sobre diferentes alvos terapêuticos. A primeira etapa do trabalho consistiu em sintetizar os precursores reacionais, dentre eles a 2-bromo-1-feniletanona e 22 chalconas (2-hidroxichalconas 3-hidroxichalconas e 4-hidroxichalconas) no qual foram obtidos rendimentos que variam de 15 a 100%. De posse das diferentes chalconas, iniciou-se o estudo das condições reacionais que deram origem aos novos híbridos análogos de 8,4'-oxineolignanas. Das chalconas testadas, aquelas que apresentaram resultados promissores foram as 3-hidroxichalconas e as 4hidroxichalconas, com a obtenção de14 moléculas híbridas inéditas em rendimentos que variam de 18 a 83%. As moléculas híbridas sintetizadas tiveram suas propriedades biológicas avaliadas quanto aos efeitos citotóxicos e a concentração que causou 50% da inibição do crescimento celular (IC₅₀)em linhagens de células tumorais de glioblastoma humano (SNB-19), cólon (HCT-116), próstata (PC-3) e leucemia promielocítica aguda (HL-60). Os resultados do ensaio de citotoxidade mostraram que 12 compostos (dentre os 14 testados) apresentaram percentual de inibição de crescimento celular promissor (≥75% da inibição das células). Os compostos 67-80 foram selecionados e o ensaio IC50 foi avaliado revelando perfil de inibição moderado para os compostos que apresentam a porção chalcona com grupos que diminuem a densidade eletrônica do anel (desativadores), sendo o composto 73 com menor valor de IC₅₀, para esta metodologia. As modificações estruturas dos compostos análogos não levaram a incrementos relevantes de atividade citotóxica, quando comparados à droga de referência doxorrubicina.

Palavras-chaves: hidroxichalconas, neolignanas, 8,4'-Oxineolignanas, citoxicidade, híbrido molecular.

ABSTRACT

The search for bioactive chemical substances, both natural and synthetic, is based on the same assumption: the reduction of side effects caused by medications and the increase in the drug's effectiveness in terms of its biological target. Even though several researches have been conducted for the synthesis of chalcones, neolignans and their analogues, there are, so far, in the main databases used in this research, no studies that have used these two classes of molecules coupled in the form of a hybrid over different therapeutic targets. The first stage of the work consisted of synthesizing the reaction precursors, including 2-bromo-1-phenylethanone and twenty-two chalcones (2hydroxychalcones, 3-hydroxychalcones and 4-hydroxychalcones). Yields ranging from 15 to 100% were obtained. Subsequently, the study of the reaction conditions that gave rise to the new 8.4'-oxyneolignan analog hybrids was started. Of the chalcones tested, those that showed promising results were the 3-hydroxychalcones and 4hydroxychalcones, with the obtainment of 14 unprecedented hybrid molecules in yields ranging from 18 to 83%. The hybrid molecules synthesized had their biological properties evaluated for cytotoxic effects and for the concentration that caused 50% inhibition of cell growth (IC50) in human glioblastoma tumor cell lines (SNB-19), colon (HCT-116), prostate (PC-3) and acute promyelocytic leukemia (HL-60). The results of the cytotoxicity assay showed that 12 compounds (out of 14 tested) showed a percentage of promising cell growth inhibition (\geq 75% of cell inhibition). Compounds 67-80 were selected and the IC50 assay was evaluated revealing a moderate inhibition profile for compounds that present the chalcone portion with electron withdrawing groups, with compound 73 with the lowest IC50 value for this methodology. Structural modifications of analogous compounds did not lead to relevant increases in cytotoxic activity when compared to the reference drug doxorubicin.

Keywords: Chalcones, neolignans, 8.4'-Oxineolignans, cytotoxicity, hybrid.

1. INTRODUÇÃO

Os avanços da química medicinal coincidem com o desenvolvimento da própria química, a partir do século XVIII. No início do século XIX, métodos de extração e purificação de produtos naturais permitiram a descoberta de princípios ativos em plantas. Tais princípios ativos, aliados às descobertas da química orgânica sintética, deram início à fabricação em larga escala dos primeiros medicamentos como, por exemplo, a síntese do ácido acetilsalicílico (ANDRADE, KÜMMERLE E GUIDO, 2018).

No início do século XX, os métodos de descobrimento de novos fármacos ainda eram empíricos. Porém, uma mudança deste panorama foi possível com a dedução da equação de Hammett, que possibilitou a racionalização química de pequenas regiões subestruturais e permitiu o aparecimento das relações quantitativas entre estrutura e atividade química, na década de 1960 (HAMMETT, 1937; HANSCH E FUJITA, 1964; MONTANARI E PILLI, 2002).

Desde então, diversas inovações terapêuticas, juntamente com o advento da química combinatória (AMARAL *et al*, 2003), trouxeram avanços na busca, identificação e otimização de novas substâncias químicas bioativas, eficazes na terapia de diversos males. Neste caso, podemos citar como exemplo o surgimento dos anti-inflamatórios, antifúngicos, antimicrobianos, antibacterianos, anticâncer, quimiopreventivos (antioxidantes) dentre outros, além da elucidação de mecanismos biológicos em nível molecular (ANDRADE, KÜMMERLE E GUIDO, 2018).

Ainda que uma ampla variabilidade de moléculas, tanto de ocorrência natural quanto sintéticas, tenha sido documentada na literatura, existe a necessidade da busca contínua por fármacos com atividade biológica mais pronunciada e efeito tóxico reduzido para o corpo humano, principalmente associado a determinados medicamentos contra o câncer.

Esta pesquisa, que se insere nas áreas da Química Medicinal, Química Orgânica, Farmacologia, além de outras disciplinas da química, teve como objetivo geral sintetizar moléculas híbridas contendo duas classes de moléculas (as chalconas e as neolignanas) com ampla faixa de atividades biológicas descritas na literatura (MURTHY *et al.*, 2013; FU *et al.*, 2004; KARTHIKEYAN *et al.*, 2015; JIANG *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2017; MOURA *et al.*, 2018; BERNARDES, 2018; SANSALONE *et al.*, 2019).

Primeiramente, realizou-se a síntese das chalconas, com comprovada atividade biológica em linhagens de células tumorais. Optou-se por sintetizar o máximo de

compostos possíveis, incluindo variações de grupos substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, a fim de obter compostos mais potentes e seletivos. Paralelamente, sintetizou-se por meio da melhor condição reacional a 2-bromo-1feniletanona que seria utilizada nas reações seguintes, para obtenção dos compostos híbridos inéditos.

Assim, três modificações nas rotas sintéticas (Condição A, Condição B e Condição B alterando a chalcona utilizada) levaram a obtenção de 14 moléculas híbridas inéditas, análogas de chalconas e neolignanas, que foram chamadas de análogos de 8,4'-oxineolignanas. As moléculas foram avaliadas quanto aos efeitos citotóxicos em linhagens de células tumorais de glioblastoma humano (SNB-19), cólon (HCT-116), próstata (PC-3) e leucemia promielocítica aguda (HL-60).

Devido ao fato de estas quatro patologias serem alvo dos compostos planejados, sintetizados e caracterizados, esta tese foi organizada da seguinte forma:

- a) Inicialmente, na revisão bibliográfica abordou-se conceitos sobre química medicinal, as etapas do desenvolvimento de novos fármacos e métodos utilizados. Em seguida, são apresentados dois grupos de compostos candidatos para a formação de híbridos moleculares e sua atuação em estudos envolvendo as seguintes patologias: leucemia promielocítica aguda, glioblastoma humano, câncer de próstata e câncer cólon.
- b) Posteriormente, apresentam-se os objetivos (gerais e específicos) do trabalho. Na continuidade, apresenta-se a seção metodologia, que foi dividida em três subseções. Na primeira subseção estão descritas as metodologias de síntese e caracterização dos compostos intermediários, na segunda a metodologia de síntese e caracterização dos compostos análogos e na terceira a metodologia da análise cristalográfica e testes biológicos utilizados.
- c) Na continuidade, apresenta-se a seção de resultados e discussão dividida em duas partes. Na primeira parte, os resultados das sínteses do 2-bromo-1feniletanona, chalconas e dos compostos análogos inéditos. Na segunda parte, expõe-se os resultados das análises cristalográficas e ensaios biológicos.
- d) Finalmente, apresentam-se as conclusões e referências bibliográficas.
- e) Nos anexos, estão disponibilizados:
 - i) Os compostos sintetizados com seus nomes IUPAC;

- ii) Os espectros de ressonância magnética nuclear unidimensional de ¹H
 e¹³ C das chalconas e das estruturas inéditas sintetizadas e a absorção na região do infravermelho;
- iii) Os trabalhos científicos publicados;

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Química Medicinal

A Química Medicinal é uma disciplina híbrida, pois atua conjuntamente com outras especialidades, situando-se na interface da química orgânica (química de produtos naturais, sintética, entre outros) com as ciências da vida (bioquímica, farmacologia, biologia molecular, imunologia, farmacocinética e toxicologia) e com outras disciplinas da química como: físico-química, cristalografia, espectroscopia (BUCKLE*et al.*, 2013), como demonstra na Figura 1.



Figura 1 – Diagrama de intersecção da química medicinal e outras especialidades da química.

Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a química medicinal diz respeito à descoberta, ao desenvolvimento, à identificação e à interpretação do modo de ação de compostos biologicamente ativos a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (IMMING, 2015).

Na Química Medicinal, o planejamento racional atua como estratégia de eficiência para o desenvolvimento de um novo fármaco, baseando-se na estrutura e no mecanismo de ação do novo composto e contribuindo com todos os estágios do processo (SILVA e ALVES, 2014). A fim de estabelecer um planejamento de ação racionalizado, três principais etapas são propostas: descoberta, otimização e desenvolvimento (CHIARADIA, 2010; LIMA, 2007), como demonstrado no Esquema 1:



Esquema 1 – Planejamento de ação racionalizado da química medicinal.

A etapa da descoberta consiste na eleição do alvo terapêutico e na aplicação de estratégias de planejamento molecular para o desenho de ligantes do alvo selecionado. Consiste ainda, na identificação e produção de novas substâncias ativas, utilizando as técnicas de modificação molecular clássicas (como hibridação molecular) ou empregando técnicas computacionais (como modelagem molecular e a estrutura/atividade biológica). Uma vez ativo "*in vivo*", tais ligantes passam a ser denominados "compostos líderes" ou "protótipos" (LIMA, 2007; BARREIRO e FRAGA, 2008).

A etapa de otimização envolve as modificações na estrutura do protótipo com o auxílio de técnicas específicas no sentido de identificar os diferentes níveis de contribuição farmacofórica, fornecer informações sobre a conformação bioativa e antecipar o índice de reconhecimento molecular pelo alvo selecionado. Seu principal objetivo é aumentar sua potência, seletividade e diminuir sua toxicidade, além de adequar o perfil farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, ADMET), o que permite a análise e o estabelecimento das relações entre a estrutura química e a atividade biológica (REA) (LIMA, 2007; CHIARADIA, 2010).

A etapa de desenvolvimento do protótipo otimiza as rotas de síntese para

produção em larga escala e modifica as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de modo a viabilizar o uso clínico e eliminar propriedades que comprometam o tratamento do paciente, como irritações ou dor no local de aplicação, propriedades organolépticas indesejáveis, entre outros (CHIARADIA, 2010).

2.2 Etapas para o desenvolvimento de um novo fármaco

A descoberta, otimização e desenvolvimento de novos fármacos obedecem a várias etapas que englobam, de maneira geral, o desenvolvimento de compostos que apresentam estrutura química definida (utilizando técnicas de caracterização como infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, ponto de fusão, etc), toxicidade mínima e atividade biológica desejada (SILVA e ALVES, 2014). Para isso, diferentes métodos são utilizados, entre eles a modelagem molecular, os estudos da relação estrutura/ atividade e hibridação molecular, como demonstrado pelo Quadro 1:

Nomenclatura	Objetivo	Aplicação
Modelagem molecular	Investigar estruturas e propriedades moleculares utilizando recursos computacionais.	Bloquear ou estimular a atividade biológica de biomacromoléculas.
Estrutura/atividade biológica	Estudar os efeitos da estrutura química de um composto-ligante e sua interação com o receptor biológico.	 SAR – definir qual parte da molécula é interessante; QSAR – identificar e quantificar as propriedades específicas de um grupo de substâncias;
Hibridação Molecular	Avaliar a combinação de características estruturais ou porções farmacofóricas diferentes de duas substâncis bioativas distintas.	A nova molécula formada poderá apresentar um perfil de seletividade modificado com modos de ação diferentes e/ou conjugar ambos os modos de ação em um composto dual com melhores perfis terapêuticos

Quadro 1- Métodos utilizados para descoberta, otimização e desenvolvimento de fármacos.

2.2.1 Modelagem molecular

A modelagem molecular (termo coletivo que se refere à investigação das estruturas e propriedades moleculares utilizando recursos computacionais) (SANT'ANNA, 2002) é baseada no bloqueio ou na estimulação da atividade biológica de biomacromoléculas, como proteínas ou ácidos nucléicos (DNA ou RNA) associadas a diferentes patógenos. A interpretação do mecanismo de ação e informação estrutural do biorreceptor permite a descoberta e síntese de compostos com complementaridade estérica, hidrofóbica e eletrostática ao seu sítio de ligação no sistema biológico, os quais podem vir a se tornar fármacos e serem introduzidos na terapia medicamentosa (MARSHALL, 2004).

2.2.2 Estrutura e atividade biológica

O estudo da relação entre estrutura e atividade biológica (termo que compreende o estudo dos efeitos da estrutura química de um composto-ligante e sua interação com o receptor biológico)(SILVA, HONÓRIO e SILVA, 2010), pode ser qualitativo(SAR) e quantitativo (QSAR). O estudo de SAR pode ser feito quando a estrutura química de uma substância com atividade biológica é conhecida, e seu papel é definir qual parte da molécula é interessante para determinada atividade. Por outro lado, o estudo de QSAR identifica e quantifica as propriedades específicas de um grupo de substâncias homólogas, além de avaliar sua atividade biológica (SILVA e ALVES, 2014).

2.2.2.1 Estrutura/atividade biológica e substituintes orgânicos.

As moléculas diferem entre si pela presença de um ou mais grupos substituintes em posições definidas da estrutura química e a substituição de um determinado grupo por outro (grupos alquila, nitro, ciano, carboxila, halogênios, etc,) pode modificar diversos fatores relacionados à atividade biológica, além da potência, a duração e ainda, a natureza do efeito farmacológico de uma molécula (YUNES e COCHINEL-FILHO, 2001).

Os estudos de correlação estrutura-atividade, fundamentados no efeito do substituinte orgânico em um determinado grupo aromático e sua influência nas propriedades moleculares são um dos pilares da química orgânica medicinal moderna, uma vez que mais de 50% dos fármacos ou compostos bioativos possuem esse tipo de

anel (SILVA e ALVES, 2014). As modificações produzidas pela introdução de um substituinte podem atingir várias propriedades físico-químicas da molécula, como hidrofobicidade, densidade eletrônica, conformação estrutural e propriedades farmacocinéticas, entre outras, cujas análises poderão orientar novas sínteses (SOARES e LEON, 2014).

2.2.3 Hibridação molecular

A alteração química na constituição de ligantes e protótipos, com o objetivo de aumentar suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas é chamada de modificação molecular. Esta alteração pretende obter moléculas com afinidade e eficácia melhoradas, quando comparadas aos fármacos originais em uma terapia medicamentosa, como em terapias contra o câncer (BARREIRO e FRAGA, 2008).

Dentre os processos de modificação moleculares mais largamente empregados podemos destacar a hibridação molecular, que compreende a combinação de características estruturais ou porções farmacofóricas diferentes, de duas substâncias bioativas distintas, para produzir um novo híbrido. A nova molécula formada poderá apresentar um perfil de seletividade modificado com modos de ação diferentes e/ou conjugar ambos os modos de ação em um composto dual com atividades biológicas sinérgicas e adicionais (WERMUTH, 2008) podendo gerar bibliotecas químicas, com elevado nível de informação estrutural.

Nas seções seguintes serão abordados dois grupos de compostos com atividades farmacológicas conhecidas e candidatos para a formação de híbridos moleculares.

2.3 Identificação de futuros híbridos em química medicinal

2.3.1 Chalconas

As chalconas são cetonas aromáticas de ocorrência natural, abundantemente encontradas em todas as partes das plantas, como frutas, vegetais, grãos, raízes, flores, e tem por principal característica sua pigmentação amarela (LIMA *et. al.*, 2017). Tais compostos são bioprecursores dos flavonóides, apresentam uma estrutura básica de [1,3-difenil-2-propen-1-ona] de cadeia aberta, modificada pela presença de uma ligação olefínica, grupamento cetona e/ou hidroxila, apresentando o esqueleto C6-C3-

C6. Assim, apresentam um sistema carbonílico conjugado com os carbonos denominados $\alpha \in \beta$ em função da carbonila <u>1</u> (CHIARADIA, 2010).

O nome chalcona é um termo genérico dado aos compostos que possuem dois anéis fenilas, separados por uma cadeia de três carbonos, contendo uma carbonila conjugada com uma dupla ligação, com a formação de um sistema enona. Contrariamente à maioria dos outros flavonóides, o núcleo **A** das chalconas é numerado com números ordinários seguidos de uma linha (') e o núcleo **B** somente com números ordinários (THAKRAR e SHAH, 2012).

Apesar de sua estrutura simples, as chalconas são de grande interesse químico e farmacológico por apresentarem uma ampla faixa de atividades biológicas que variam de acordo com o padrão de substituição dos anéis aril A e B, e os diferentes substituintes em sua molécula como demonstrado pela Figura 2 (KARTHIKEYAN *et al.*, 2015; MURTHY *et al.*, 2013).



Figura 2 – Resumo de SAR de derivados de chalconas (Adaptado de: KARTHIKEYAN *et al.*, 2015).

Ainda, são descritas na literatura efeitos anti-infecciosos (HABIB, 2018) como: antimicrobiano (HAMADA e ABDO, 2015); antiviral (ASQUITH *et al.*, 2015); antibacteriano (VENKATESH, 2016) e antifúngico (DAWANE *et al.*, 2010), antimalárico (GOUDA *et al.*, 2012; ASIF, 2014), tripanossomicida (LUNARDI *et al.*, 2003) e anti-leishmania (YUNES *et al.*, 2006).

Também são descritas atividades antioxidantes (VANANGAMUDI, SUBRAMANIAN THIRUNARAYANAN, 2017; PRABHAKAR, IQBAL е е BALASUBRAMANIAN, 2016), antinociceptivante (MOHAMAD et al., 2010; ISMAIL et al., 2016), anti-inflamatória (LI et al., 2017; MOUSA, MUHASIN e ALRUBAIE, 2016; BOTELHO, 2008), anticonvulsionante (BEYHAN et al., 2017) e anticolinesterásicos (SUKUMARAN et al., 2016; LIU et al., 2014; TRAN et al., 2016).

Devido à quantidade de chalconas obtidas por meio da extração de produtos naturais serem ínfima, várias rotas sintéticas são propostas. O método de síntese mais simples, e amplamente utilizado, envolve uma condensação aldólica (condensação de Claisen-Schmidt), em que reagem um derivado de acetofenona e aldeídos aromáticos, com o emprego de etanol ou metanol como solvente reacional, na presença de catalisador básico como NaOH ou KOH à temperatura ambiente (Esquema 2) (VOGEL, 1996).



Esquema 2 – Síntese de chalconas por condensação aldólica (Claisen-Schmidt).

Outros métodos envolvem a utilização de catalisadores ácidos como AlCl₃ ou BF₃ (BHAGAT *et al.*, 2006); inorgânicos como nitrato de sódio (NaNO₃) calcinado/NP (SEBTI *et al.*, 2001); acoplamentos de Suzuki, entre ácidos fenil-vinil-borônicos com cloretos de benzoíla (EDDARIR *et al.*, 2003); utilização de radiação ultrassônica (CALVINO *et al.*, 2006) ou micro-ondas (STOYANOV *et al.*, 2002), na presença de reagentes, solventes e catalisadores básicos; ou ainda, catálise ácida com cloreto de tionila em etanol absoluto, gerando HCI *in situ* (PETROV, IVANOVA e GEROVA, 2008).

2.3.2 Lignanas e Neolignanas

Os ligninas são macromoléculas amplamente distribuídas no reino vegetal, na forma de metabólitos secundários, ou seja, capazes de conferir rigidez e proteção às plantas contra herbívoros e microrganismos. Portanto, não é uma surpresa que estas substâncias sirvam como modelo para síntese de novos fármacos (AVENIENTE, 2009).

Na forma de lignanas, os lignóides originam-se da condensação oxidativa de álcoois cinamílicos entre si ou álcoois cinâmicos, sendo encontrados em raízes, rizomas, caules, cascas, folhas, sementes e frutos das mais variadas famílias de plantas. Além das plantas, também são encontrados nos enterônios de mamíferos, como produto da biotransformação por micróbios entéricos, devido à ingestão oral das lignanas (PAN *et al.*, 2009).

A grande maioria dos lignóides (denominação genérica da classe que constituem as ligninas) pertence ao grupo das lignanas ou neolignanas, que representam um grande grupo de fenóis derivados da via biossintética do ácido chiquímico. O Esquema 3 representa a subdivisão das ligninas (GOTTLIEB e YOSHIDA, 1984):



Esquema 3 – Esquema ilustrativo da subdivisão da ligninas.

A primeira definição de lignana foi introduzida por Howorth em 1936, no qual as estruturas diméricas formadas entre unidades propilbenzênicas <u>2</u> ligam-se pela ligação β - β ' de suas cadeias laterais <u>3</u> (Figura 3) (TEPONNO, KUSARI E SPITELLER, 2016).

A forma como as unidades fenilpropano são ligadas entre si determinam sua classificação: as lignanas <u>3</u> ligam-se pela posição $\beta \in \beta'$ (ou 8 e 8') da cadeia alifática, as neolignanas <u>4</u> e <u>5</u> são geradas pela ligação de qualquer outra posição da unidade fenilpropanoide que não seja a posição 8 e 8', enquanto as oxineolignanas <u>6</u> e <u>7</u> não são ligadas diretamente entre si, mas por um átomo de oxigênio (ligações C-O-C'). Considerando esta definição, as lignanas podem ser classificadas em diferentes

subclasses, tomando como base o padrão de ligação entre as unidades C6-C3, como demonstrado na Figura 3 (MOSS, 2000):



Figura 3 – Esqueletos carbônicos de lignanas, neolignanas e oxineolignanas.

Apesar de sua estrutura molecular consistir apenas de duas unidades propilbenzênicas (C6-C3), as lignanas exibem uma enorme diversidade estrutural com diferentes graus de oxidação da cadeia lateral e diferentes padrões de substituições nas unidades aromáticas (Figura 4) (PAN *et al.*, 2009).



Figura 4 – Grande diversidade estrutural de lignanas que apresentam atividades biológicas importantes (Adaptado de: SOUZA, NAKAMURA E CORRÊA, 2012).

Em 1970, foram realizados os primeiros estudos, por Barata e colaboradores (BARATA, 1976), das folhas de *Virola surinamensis*, uma árvore da família Myristicaceae, abundante na Amazônia, onde se verificou atividade biológica *in vivo* contra cercarias de *Schistosoma mansoni*, pela pele. O fracionamente do extrato conduziu ao isolamento de uma mistura de duas 8,4'-oxineolignanas denominadas Surinamensina <u>13</u> e Virolina <u>14</u>, mostradas na Figura 5:



Figura 5 – Estrutura das neolignanas naturais Surinamensina 13 e Virolina 14.

A partir deste estudo inicial, e por meio de estudos posteriores, foi verificado que as substâncias oxigenadas no C-8 protegem topicamente contra penetração de cercarias de *S. mansoni*, bactérias e fungos. As sulfuradas e nitrogenadas não apresentaram resultados significativos nesses ensaios e nenhuma dessas substâncias foi ativa nos ensaios de *Schistossomose cura* (AVENIENTE, 2009).

Vários trabalhos posteriores descreveram na literatura relatando estudos das lignanas e neolignanas. Porém, a pequena subclasse das oxineolignanas, tem despertado interesse por parte dos químicos, principalmente pela extração de seus princípios ativos em plantas, devido às suas atividades biológicas e farmacológicas antiproliferativas contra diversos tipos de enfermidades, o que as candidata como prováveis produtos medicinais (TEPONNO, KUSARI e SPITELLER, 2016).

Recentemente, duas novas 8,4'-oxineoliganana <u>15</u> e <u>16</u> juntamente com dois análogos conhecidos <u>17</u> e <u>18</u> foram isolados dos rizomas da *Imperata cilíndrica* de *Beauv. var. major (Nees) C. E. Hubb* (Figura 6). Estes compostos foram avaliados quanto à atividade hepatoprotetora frente a células de carcinoma hepático utilizando biciclol como controle positivo. Dos compostos testados, o <u>18</u> exibiu atividade hepatoprotetora pronunciada, *in vitro*, contra danos em células HepG2 (linhagem celular de hepatocarcinoma humano) induzidas por N-acetil-p-aminofenol (APAP) (MA *et al.*, 2018).



Figura 6 – 8,4'-oxineoliganana isolada da *I. cilíndrica*.

Três oxineolignanas <u>19</u>, <u>20</u> e <u>21</u>, foram isoladas das partes aéreas da *Viburnum fordiae* Hance e suas atividades antiinflamantória e antioxidante foram avaliadas *in vitro*. Apesar de não apresentarem boa atividade anti-inflamantória, demonstraram bons resultados quanto aos efeitos antioxidantes. Além disso, observou-se que o princípio ativo relacionado à propriedade antioxidante se encontrava nas partes aéreas da *V*.

fordiae, devendo ser fenólicos e lignanos, e que a descoberta desses constituintes e suas bioatividades podem fornecer uma base científica para seu desenvolvimento (CHEN *et al.*, 2018).



Figura 7 – Três novas oxineolignanas isoladas das partes aéreas da V. fordiae.

Ti e colaboradores (2017) isolaram da planta *Epimedium pseudowushanese B.* L. Guo, uma nova 8,4'-oxineolignana juntamente com outras quatro neolignanas já conhecidas. A atividade anti-inflamatória foi avaliada e o efeito causado na produção das citocinas TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) e IL-6 (isoleucina-6) foi determinado e os valores comparados aos da droga de referência (quercetina). O composto <u>22</u> foi o mais promissor dos cinco compostos testados e sua atividade anti-inflamatória foi evidenciada com seu percentual inibitório de 79%, bem semelhante ao da quercetina, que apresentou um valor de inibição da inflamação de 86%, na mesma concentração.



Figura 8 – 8,4'-Oxineolignanana isolada da planta E. pseudowushanese.

Uma grande diversidade de trabalhos científicos explora a atividade biológica das neolignanas extraídas de plantas, porém, uma minoria relata o potencial destas mesmas estruturas sintetizadas em laboratório, especialmente a classe das 8,4'-oxineolignanas.

A síntese desses compostos com enorme variedade estrutural aliada à hibridação molecular é interessante, pois pode ser utilizada para a obtenção de substâncias com propriedades farmacológicas inéditas, além da possibilidade de agregar às suas estruturas grupos funcionais que atuem como farmacóforos mais ativos que os compostos originais, aumentando a efetividade da droga frente ao seu alvo biológico.

2.4 O Câncer e as atividades antineoplásicas de chalconas e neolignanas

2.4.1 Câncer

O câncer é uma nomenclatura informal que engloba um amplo grupo de neoplasias malignas, cada qual com suas próprias características, etiologias e resultados clínicos, mas todas se originando de um desequilíbrio na multiplicação de formas anormais de células do próprio corpo (RANG e DALE, 2016).

As células cancerosas (neoplásicas) diferenciam-se das células normais por sua proliferação acelerada e desordenada, perda da especialidade, perda de função e capacidade de invasão (metástase – migração das células alteradas) de forma agressiva e incontrolável para tecidos vizinhos e/ou regiões mais distantes do corpo, como demonstrado na Figura9 (CHIARADIA, 2010).



Figura 9 – Perda de controle do crescimento celular (Fonte: Câncer Research UK, 2021).
O câncer pode ocorrer de forma espontânea e/ou não-espontânea pela ação de agentes carcinogênicos químicos, físicos ou biológicos. A depender do tipo de célula em que a doença tem início, o câncer, pode ser dividido em duas categorias: tumores sólidos (carcinomas e sarcomas) e neoplasias do tecido hematopoiético e linfóide (VARDIMAN, 2010).

A carcinogênese é um processo multifatorial no qual são necessárias alterações genéticas (além de fatores epigenéticos) que, por si só, não levam ao câncer, mas aumentam sua probabilidade de ocorrência. Dentro deste contexto existem duas alterações genéticas importantes que podem levar à proliferação descontrolada de células tumorais: a ativação de proto-oncogenes a oncogenes e a inativação de genes de supressão tumoral (RANG e DALE, 2016).

Os proto-oncogenes são genes que normalmente regulam a divisão, diferenciação e apoptose celular. Quando sofrem mutações são convertidos em oncogenes, induzindo alterações malignas. Contudo, as células normais contêm genes que suprimem essas alterações malignas (genes de supressão tumoral antioncogenes). Todavia, os próprios genes de supressão podem sofrer mutações, desencadeando vários tipos de cânceres. A perda de função dos genes de supressão tumoral pode ser um evento crítico na carcinogênese (MOURA, 2015; RANG e DALE, 2016).

Tanto a inativação de genes de supressão tumoral quanto à transformação de proto-oncogenes em oncogenes são fatores que podem promover a proliferação celular descontrolada. Além disso, a diminuição da apoptose (morte celular programada) é mais um indício de que os genes antiapoptóticos sofreram alterações malignas, causadas pela inativação de fatores próapoptóticos ou pela ativação de fatores antiapoptóticos (SERRANO, THEODORO e PINHALM, 2014).

Existem três principais abordagens para o tratamento do câncer – excisão cirúrgica, irradiação e tratamento farmacológico (ou quimioterapia) – e cada uma dessas abordagens depende do estágio de desenvolvimento da doença.

Os fármacos quimioterápicos apresentam benefícios terapêuticos, porém possuem pequena margem de seletividade quando atuam como agentes anticancerígenos, ou seja, devido à sua semelhança com as células humanas, conferem significativa toxicidade ao organismo e aos tecidos normais, provocando efeitos indesejáveis como a redução da produção das células de defesa do organismo, cicatrização deficiente de feridas, lesão do epitélio gastrintestinal, teratogenicidade, dentre outros (CHIARADIA, 2010).

2.4.2 Atividade antitumoral e antileucêmica de chalconas e neolignanas

Nas seções seguintes será abordada a atuação de chalconas ou neolignanas, em estudos envolvendo as seguintes patologias: leucemia promielocítica aguda, glioblastoma humano, câncer de próstata e câncer colorretal.

2.4.2.1 Leucemia promielocítica aguda

As leucemias são um grupo dentre os vários tipos de cânceres, que acometem as células-tronco hematopoiéticas. São conhecidas por caracterizarem uma doença clonal maligna, devido ao crescimento e à proliferação de células neoplásicas ou acúmulo de células linfóides ou mielóides que invadem o sangue e a medula óssea, prejudicando ou impedindo a produção dos glóbulos vermelhos (causando anemia), glóbulos brancos (causando infecções) e das plaquetas (causando hemorragias) (JACQUES, 2018).

As leucemias podem ainda ser divididas, de acordo com a velocidade que a doença evolui, em agudas ou crônicas e, com relação à linhagem e maturação dos precursores afetados, como mielóides ou linfóides. Geralmente ocorrem várias alterações genéticas, incluindo expressão inadequada de oncogenes com ganho dominante de função e perda de função de genes de supressão tumoral (SWERDLOW *et al.*, 2016).

As leucemias agudas ou crônicas caracterizam-se por um desequilíbrio entre a proliferação e a maturação celular na medula óssea e/ou nos tecidos linfóides.Uma vez que as células do clone leucêmico continuam a proliferar-se, sem chegar aos estágios de maturação e morte, acabam atingindo a circulação periférica e infiltrando outros sistemas orgânicos (SWERDLOW *et al.*, 2016).

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um grupo de doenças clonais do tecido hematopoiético, decorrente da proliferação desordenada de células progenitoras mielóides (mieloblastos) e inclui todas as neoplasias que envolvem as linhagens celulares granulocítica (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos, eritrócitos, megacariócito e mastócitos (Figura 10) (JACQUES, 2018). A leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde a um subtipo das LMAs, e é caracterizada por uma

proliferação clonal de promielócitos no sangue e na medula óssea (BENNETT *et al.*, 1976).



Figura 10 – Células hematopoiéticas provenientes da medula óssea (Figura adaptada de: revista Scientifica American, 2006).

A leucemia mieloide aguda (LMA) representa cerca de 90% das leucemias da fase adulta e a porcentagem aumenta com a idade, devido a uma maior incidência de anormalidades citogenéticas. Estima-se que cerca de 55% dos casos possuem alterações genéticas ao diagnóstico (CORNELL e PALMER, 2012; JACQUES, 2018).

Na literatura podem ser encontradas diversas referências relacionadas à ação antileucêmica de chalconas e neolignanas. Especificamente, em relação à atividade antileucêmica de chalconas extraídas de fontes naturais, estudos realizados com a 4-hidroxiderricina <u>23</u> (encontrada nas raízes da *Angelica keiskei*) mostraram que este composto foi citotóxico frente às células da linhagem HL-60 (leucemia promielocítica aguda), provocando morte celular por apoptose (AKIHISA *et al.*, 2011).



Figura 11 – Estrutura molecular da 4-hidroxiderricina que apresentou atividade biológica.

Ainda em células de leucemia mielóide, Murthy e colaboradores (2013) testaram a atividade antiproliferativa de uma série de cromanochalconas. Três compostos <u>24</u>, <u>25</u> e <u>26</u> (Figura 12) com grupos retiradores de elétrons (NO₂ e CN) no anel aril B foram identificados como potentes agentes citotóxicos, inibindo mais de 90% da proliferação celular em células HL-60 na concentração de 50µM. Estudos do mecanismo revelaram que estes três compostos induziram a parada do ciclo celular G0/G1 e apoptose, que foi acompanhada por perda do potencial da membrana mitocondrial, fragmentação do DNA e morfologia nuclear em células HL-60.



Figura 12 – Estruturas moleculares das cromanochalconas que apresentam atividade antiproliferativa frente às células de HL-60.

Com relação à atividade antileucêmica de neolignanas extraídas de fontes naturais, estudos realizados com três novas neolignanas de dihidrobenzofuranos, juntamente com outros nove análogos conhecidos, isolados dos caules e folhas da *Mappianthys iodoies*, foram avaliados quanto à citotoxicidade contra cinco linhagens de cânceres humanos, dentre eles as células da linhagem HL-60. O resultado mostrou-se significativo para todas as células testadas com valores de concentração inibitória máxima(IC₅₀) variando de 0,16 a 18,62 µM, quando utilizada a cisplatina como controle positivo (JIANG *et al.*, 2017).



Figura 13 – Estrutura molecular da neolignana de dihidrobenzofuranos isolada dos caules e folhas da *Mappianthys iodoies*.

2.4.2.2 Glioblastoma Humano

O glioblastoma é um tipo de tumor maligno cerebral, pertencente ao subgrupo dos gliomas, que se origina nas células da glia. Células gliais são células presentes no tecido normal do sistema nervoso, com função de sustentação, proteção e manutenção (COSTA SOUZA, 2017).

Os gliomas malignos são divididos em neoplasias anaplásicas e o glioblastoma multiforme (GBM). Essa classificação tem como base características histopatológicas da lesão (presença de atípia nuclear, mitoses, proliferação vascular e necrose). Desse modo, é feita uma subdivisão em quatro graus, sendo o grau I, o mais benigno, e o grau IV, o mais maligno. O GBM é, portanto, uma neoplasia originada de células da linhagem astrocítica, ou seja, é um astrocitoma, classificado como grau IV (MARREIROS *et al.*, 2019).O tratamento do GBM é bastante complexo para pacientes recém diagnosticados com a doença, devido à natureza infiltrativa, invasividade e células-tronco GBM (Glioma Stem Cell- GSCs) (COSTA SOUZA, 2017).

Seu tratamento padrão inclui intervenção cirúrgica para extração do tumor, seguido por seis semanas de radioterapia, com terapia sistêmica concomitante ao agente alquilante (temozomida-TMZ), que é mantido como terapia adjuvante pelo período mínimo de seis messes. Mesmo após o tratamento agressivo, existem altas taxas de reincidência, onde estima-se uma sobrevida média de até 20 meses e apenas 5% alcançam os 5 anos (MARREIROS *et al.*, 2019).

Na literatura, podem ser encontradas diversas referências que demonstraram resultados promissores quanto à ação antitumoral de chalconas e neolignanas. Sansalone e colaboradores (2019) sintetizaram 19 moléculas de bis-chalconas inspiradas em curcuminas, que foram caracterizadas e avaliadas quanto ao seu efeito citotóxico em células de GSCs. Dos 19 compostos sintetizados, quatro análogos <u>28</u>, <u>29</u>, <u>30</u> e <u>31</u> (Figura 14) apresentaram atividade antiproliferativa e IC₅₀ variando de 2,7 a 5,8 μ M. A análise estrutural indicou que a presença de um grupo metoxi (-OCH₃) eram importante para induzir a morte de células de GSC.



Figura 14 – Estrutura molecular de bis-chalconas inspiradas em curcuminas com atividade antiproliferativa positiva em células tronco de glioblastoma.

Souza e colaboradores (2017) sintetizaram novos análogos cinâmicos da 8,4oxineolignana (Figura 15), que foram caracterizados e avaliados contra uma variedade de linhagens celulares de câncer, entre tumores e leucemias. Nos ensaios, identificouse que o composto <u>32</u> apresentava atividade antiproliferativa superior à doxorrubicina (fármaco de referência) para linhagens celulares de glioblastoma humano do tipo U-87, U-138 MG e H1299. Além disso, o composto <u>33</u> exibiu inibição significativa num intervalo de 52,2 a 91,2% contra doze tipos de linhagens celulares de leucemia, revelando resultados comparáveis ao fármaco de referência. Verificou-se,ainda, que o composto <u>34</u> era seletivo, demonstrando uma inibição do crescimento de 92,0% contra as células KG-1.



Figura 15 – Síntese de análogos cinâmicos da 8,4-oxineolignana.

2.4.2.3 Câncer de próstata

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer que mais afeta o sexo masculino no Brasil (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) projetou o diagnóstico de 65.840 novos casos de câncer de próstata no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2019).

É uma doença causada por alterações na responsividade das células prostáticas frente aos hormônios androgênicos, o que inativa os genes de supressão tumoral e ativa os proto-oncogenes (FERREIRA, 2011; GUIMARÃES *et al.*, 2019).

O tratamento depende do grau de disseminação da doença, localizada ou disseminada/metastática e, basicamente, inclui cirurgia, radioterapia, vigilância ativa e privação androgênica. O cocetaxel, por exemplo, é o quimioterápico que neste caso, está sendo utilizado como forma de tratamento da doença, em associação com a privação androgênica (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Considerando sua etiologia e fisiopatolegia, o câncer de próstata apresenta como principais fatores de risco a idade, hereditariedade, obesidade e exposição a produtos químicos, como aminas aromáticas, arsênio, produtos de petróleo, policíclicos aromáticos, etc (ALBUQUERQUE NETO, 2021).

Com relação às propriedades bioativas das chalconas em células de câncer de próstata, a chalcona oxigenada denominada licochalcona <u>35</u> (Figura 16) foi isolada do alcaçuz chinês (*Glycyrrhiza uralensis*). Estudos demonstraram que este composto

apresentava propriedades bioativas, incluindo atividades antiparasitárias, estrogênicas, antimaláricas e antitumorais, além de estimular o controle do crescimento e morte celular por apoptose em células de câncer de próstata PC-3 (KARTHIKEYAN *et al.*, 2015; FU *et al.*, 2004).



Figura 16 – Estrutura molecular da Licochalcona isolada do alcaçuz chinês (*Glycyrrhiza uralensis*).

Wang e colaboradores (2017) demonstraram em um estudo pioneiro que arctigenina <u>36</u> (Figura 17) (um composto natural extraído da erva chinesa *Arctium lappa*) em baixas concentrações inibiu significativamente as células tumorais de próstata *in vitro* e *in vivo,* por intermédio de indução de apoptose, inibição da proliferação e modulações de múltiplas vias de sinalização. Sua potência tumoral foi cerca de 10-20 vezes mais forte do que vários fitoquímicos tradicionais como, polifenóis do chá verde e curcumina.



Figura 17- Estrutura molecular da arctigenina 36.

2.4.2.4 Câncer colorretal

Os tumores malignos que acometem o cólon (intestino grosso) e o reto (final do intestino, imediatamente antes do ânus), englobam um conjunto conhecido por câncer colorretal – CCR. Segundo o INCA (2020) é a terceira principal causa de mortalidade

relacionada ao câncer no Brasil.Estima-se 41.010 novos casos no Brasil, sendo 20.540 casos novos em homens e de 20.470 em mulheres no ano de 2020 (INCA, 2021).

A maioria dos adenocarcinomas do cólon e reto surgem a partir de pólipos adenomatosos (que são lesões inicialmente benignasmas que podem crescer na parede interna do intestino grosso até formarem lesões malignas). Uma vez que um pólipo progride para câncer, pode invadir os vasos sanguíneos ou linfáticos que carregam resíduos celulares e fluidos. As células cancerosas se espalham primeiro para os nódulos linfáticos próximos. Em seguida, podem ser transportadas por meio dos vasos sanguíneos para outros órgãos e tecidos, como o fígado ou pulmões, ou ser eliminados diretamente no peritônio (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).



Figura 18 – Desenvolvimento do pólipo adenomatoso a adenocarcinoma (Fonte: revista American Cancer Society, 2020).

Uma das principais causas para o aparecimento do câncer colorretal, segundo estatísticas, é o estilo de vida, aliado ou não ao histórico familiar de CCR, doenças inflamatórias intestinais, obesidade e presença de pólipos adenomatosos com potencial maligno. Este tipo de câncer é passível de tratamento quando detectado precocemente e ainda não atingiu outros órgãos, o que depende do estágio da doença como: tamanho, localização, extensão do tumor, além da saúde geral do paciente. Atualmente existem várias modalidades terapêuticas. Entre elas encontramos a cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia, e radioterapia, que podem ser usadas isoladas ou associadas (OLIVEIRA, 2017).

Diversos artigos relatam as propriedades bioativas de chalconas e seus derivados sintetizadas em laboratório frente às células de câncer colorretal. Bernardes

(2018) avaliou a atividade antiproliferativa de uma série de células tumorais, dentre elas células de HCT–116 (cólon), e verificou que as 4'-hidroxichalconas <u>37</u>, <u>38</u>, <u>39</u>, <u>40</u>, <u>41,42</u> e <u>43</u> (Figura 19), apresentaram relevantes citotoxicidades. Bernardes reitera em sua pesquisa que, a linhagem HCT-116 foi aquela que apresentou maior sensibilidade com a relação todos os compostos testados com concentração inibitória máxima (IC₅₀) variando de 4,0 a 15,4 μ M.



Figura 19 – Estrutura das 4'-hidroxichalconas com relevantes citotoxicidades na linhagem HCT-116.

Moura e colaboradores (2015) analisaram as propriedades bioativas da trachelogenina <u>44</u> (Figura 20), um tipo de dibenzilbutirolactona extraída dos talos da *Combretum fruticosum*, em células de câncer colorretal (HCT-116, IC₅₀ = 1,9 μ M). Seu trabalho demonstrou que trachelogenina é citotóxica e induz persistentemente a morte celular autofágica, visto que foi possível verificar um aumento do número e do tamanho de organelas vesiculares ácidas (AVOs), bem como um aumento da expressão de proteínas recrutadas durante a autofagia (LC3 A e B II e Beclina-1) nas células tratadas.



Figura 20 - Estrutura molecular da Trachelogenina extraída dos talos da Combretum fruticosum.

Moura (2018) também demonstrou por meio de outro estudo com linhagens de células de câncer colorretal que a chalcona-sulfonamida <u>45</u> (Figura 21) apresentou seletivo efeito antitumoral com valor de Cl₅₀ quatro vezes menor quando comparado às demais linhagens de células testadas. Seus estudos demonstraram que a molécula foi capaz de suprimir o crescimento celular por indução de parada de ciclo celular e morte celular por necroptose de células de câncer colorretal (SW-620), bem como, inibir a migração celular de células de melanoma metastático (MOURA, 2018).



Figura 21 – Estrutura molecular da chalcona-sulfonamida 45.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Sintetizar e caracterizar moléculas híbridas análogas de 8,4'-oxineolignanas e avaliar seu perfil citotóxico em linhagens de células tumorais.

3.2 Específicos

- Sintetizar as moléculas híbridas análogas de 8,4'-oxineolignanas a partir de chalconas e a 2-bromo-1-feniletanona;
- Elucidar as estruturas obtidas utilizando as seguintes técnicas analíticas: ponto de fusão, análise espectroscópica em ressonância magnética nuclear unidimensional de ¹H e¹³C e absorção na região do infravermelho;
- Caracterizar as estruturas cristalinas inéditas obtidas utilizando análise cristalográfica;
- Avaliar a atividade citotóxica dos compostos inéditos frente às células de tumores de glioblastoma humano (SNB-19), cólon (HCT-116), próstata (PC-3) e leucemia promielocítica aguda (HL-60).

4 METODOLOGIA

4.1 Síntese do 2-bromo-1-feniletanona e das chalconas

4.1.1 Técnicas gerais

Para a elucidação estrutural dos compostos foram empregadas as técnicas unidimensionais de Ressonância Magnética nuclear de Hidrogênio (500 MHz) e de carbono 13 (125 MHz) adquiridos por meio do espectrômetro Bruker Avance III 500 (11,75 T), equipado com uma sonda de 5mm de detecção inversa com gradiente de campo (Triple Band Inverse – TBI) localizado no Instituto de Química da UFG. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido δ =2,6 ppm), TMS (tetrametilsilano, δ =0,0 ppm) e/ou CDCl₃ (δ =7,26 ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz) e as multiplicidades de absorção dos hidrogênios estão abreviadas do seguinte modo: s, simpleto; *dq*, duplo quarteto; *t*, tripleto; *q*, quarteto; *m*, multipleto. Os dados referentes ao espectro de ¹H RMN estão expressos segundo a convenção: δ (multiplicidade, número de hidrogênios, constantes de acoplamento (*J*) em Hz). O solvente utilizado para dissolução das amostras foram dimetilsulfóxido deuterado e clorofórmio deuterado.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro de infravermelho Frontier FT-IR (Perkin Elmer), com 32 varreduras na região do infravermelho médio, zona entre 4000 a 400 cm⁻¹ localizado no Instituto de Química da UFG. As amostras foram incorporadas em pastilhas de KBr. A absorção está expressa em número de ondas (cm⁻¹).

A determinação do ponto de fusão foi realizada no fusômetro Karl Kolb e expresso em graus Celsius (°C), no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás.

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio recobertas por sílica gel 60 com indicador fluorescente UV₂₅₄, com 0,2 mm de espessura. Após a eluição as placas foram reveladas em luz ultravioleta (λ = 254 e 366 nm).

As chalconas e os análogos de 8,4'-oxineolignanas foram purificados por recristalização com solventes acetato de etila/hexano, metanol ou etanol a quente.

As chalconas e os análogos de 8,4'-oxineolignanas que não foram obtidos puros da recristalização foram submetidas à cromatografia em coluna flash. Colunas de vidro recheadas com sílica gel 60 Merck (0,063-0,2 mm) foram utilizadas. A altura e o diâmetro variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado e a eluição foi realizada com solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade.

Na tentativa de purificação dos análogos de 8,4'-oxineolignanas derivados das 2hidroxichalconas realizou-se também cromatografia preparativa. Foram utilizados vidros recobertos por gel de sílica 60 F254 Merk com 1 mm de espessura. Depois da eluição, a placa foi revelada em vapor de iodo. Os compostos adsorvidos nas bandas foram raspados e posterior extração foi realizada com acetato de etila.

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo programa Chem Draw Ultra, que segue as regras da IUPAC.Para auxiliar na elucidação estrutural dos espectros de¹H RMN e ¹³C dos compostos análogos de 8,4'-oxineolignanas e prever padrões de multiplicidade foi utilizado o programa de simulações Cheminfo.

Todos os reagentes utilizados nas sínteses foram obtidos das marcas comerciais: Merk ou Sigma-Aldrich. Todos os solventes utilizados eram grau P.A. e diversas marcas foram utilizadas. Para utilização da butanona anidra, primeiramente destilou-se a butanona comercial em 67°C e armazenou-se em recipiente fechado sobre peneira molecular de 8Å.

4.1.2 Síntese do 2-bromo-1-feniletanona (47)

Para a preparação do 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u> utilizou-se uma reação de bromação do carbono α -carbonílico da acetofenona <u>46</u> (Esquema 4). Abaixo está descrito o procedimento utilizado para a síntese:



Esquema 4 – Reação de bromação da acetofenona.

Para a síntese do 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u>, usado na síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignana, utilizou-se a metodologia de bromação proposta por Rao, Reddy e Sreeramulu (2011). Em um balão de reação de 50 mL foram adicionados 0,087 mL de acetofenona (0,72 mmol) em 0,096 mL de ácido acético glacial. Por meio de um funil de adição acoplado ao balão de reação, foram adicionados, gota-a-gota, uma solução de 0,025 mL de bromo (1mmol) dissolvido em 0,096 mL de ácido acético glacial durante 10

minutos sob agitação magnética. Depois da adição do bromo e a evolução do gás, o sistema permaneceu sob agitação por 60 minutos a temperatura ambiente, até formação do produto controlado por CCD (com eluição de 30% acetato de etila/hexano). A reação foi finalizada pela adição de gelo, o qual levou à formação de um sólido branco que foi filtrado e lavado com álcool absoluto gelado. Após a recristalização em metanol o produto <u>47</u> foi obtido como um sólido branco cristalino, p.f. 48-50 °C, Lit. p.f. 49-51°C, (TERENT'EV *et al.*, 2006), representando rendimento médio de 39,8%.

4.1.3 Síntese das chalconas

O método utilizado para síntese das chalconas consiste em uma reação de condensação aldólica (condensação de Claisen-Schmidt) entre aldeídos (benzaldeído e derivados) e 2, 3 e 4-hidroxiacetofenonas, na presença de hidróxido de sódio como catalisador e etanol como solvente, a temperatura ambiente (ROSTAMIZADEH, ZEKRI e TAHERSHAMSI 2015; VOGEL, 1996).Esta reação levou a formação de vinte e duas chalconas (2-hidroxichalconas, 3-hidroxichalconas e 4-hidroxichalconas) (Esquema 5).



Esquema 5 – Reação de condensação aldólica catalisada por base.

4.1.3.1 Procedimento geral para síntese das 2, 3 e 4hidroxichalconas

Para a síntese das chalconas, utilizou-se um balão de 50 mL no qual foi adicionada uma solução da hidroxiacetofenona (1mmol) e aldeído (1 mmol) em etanol (3 mL) sob agitação constante, à temperatura ambiente até dissolução. Em seguida, uma solução de NaOH 50% (0,1 mL) foi adicionada lentamente. A mistura resultante permaneceu sob agitação por 24 horas, à temperatura ambiente, ou até a formação do produto, controlado por CCD (com eluição de 30% acetato de etila/hexano). Após esse período, a reação foi finalizada com água destilada gelada, o que, na maioria das vezes, provocou a precipitação do produto. Nos casos em que não houve precipitação, a

reação foi acidificada com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio, levou-se a solução ao freezer por 24 horas, a fim de induzir a precipitação do mesmo. Filtrou-se, verificou-se a pureza por CCD (com eluição de 30% acetato de etila/hexano) e as chalconas foram recristalizadas em metanol a quente. Este procedimento geral foi utilizado para a preparação das hidroxichalconas **48-65**.

4.1.4 Caracterização das chalconas por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C:

Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C das hidroxichalconas **48-65** são apresentados nas Tabelas 1 a 12 e os espectros estão disponíveis no tópico anexos (página 114):

Tabela 1 – Dados de RMN de ¹H dos compostos **48-51**.

0 2' 2	0 2' 2	O O CH ₃	0
$\begin{array}{c} 3' \\ 4' \\ 5' \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 48 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 48 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{f} OH \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \\ 5 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0$	$\begin{array}{c} 3' \\ 4' \\ 5' \end{array} \xrightarrow{6} OH \begin{array}{c} 49 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{1} \begin{array}{c} 1 \\ 4 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{6} OH \begin{array}{c} 49 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{1} \begin{array}{c} 1 \\ 5 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{1} \begin{array}{c} 0 \\ 5 \\ 5 \end{array} \xrightarrow{1} \begin{array}{c} 0 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\$	$CH_{3} \xrightarrow{3'}{4'} \xrightarrow{2'}{6} OF \xrightarrow{50}{5} OCH_{3}$	$\begin{array}{c} 3\\ 4\\ 4\\ 5\\ 5\\ \end{array} \begin{array}{c} 1\\ 6\\ 0\\ H\\ 5\\ \end{array} \begin{array}{c} 2\\ 1\\ 1\\ 5\\ 0\\ H\\ 5\\ \end{array} \begin{array}{c} 2\\ 3\\ 4\\ 0\\ H\\ 5\\ \end{array} \begin{array}{c} 2\\ 3\\ 4\\ 0\\ H\\ 0$

¹ H	48	49	50	51
2'	7,48 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>	6,89 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
3'	6,93 <i>m</i>	6,95 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	6,94 <i>m</i>
4'	7,61 <i>m</i>	7,62 <i>m</i>	6,89 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
5'	7,02 <i>m</i>	7,01 <i>m</i>	7,03 <i>m</i>	7,02 <i>m</i>
α	7,52 <i>d</i> (15,4)	7,53 <i>d</i> (15,4)	7,52 <i>d</i> (15,5)	7,61 <i>d</i> (15,5)
β	7,61 <i>m</i>	7,62 <i>m</i>	7,83 <i>d</i> (15,5)	7,56 <i>m</i>
2	7,92 <i>m</i>	7,92 <i>m</i>	-	7,92 <i>m</i>
3	6,93 <i>m</i>	6,95 <i>m</i>	-	7,24 <i>m</i>
5	6,93 <i>m</i>	6,95 <i>m</i>	6,93 <i>m</i>	7,24 <i>m</i>
6	7,92 <i>m</i>	7,92 <i>m</i>	7,92 <i>m</i>	7,92 <i>m</i>
-OH	12,93 <i>sl</i>	12,92 <i>sl</i>	12,82 s/	12,85 <i>sl</i>
-OCH ₂ -	4,11 <i>q</i> (7,0)	-	-	-
-CH ₃	1,45 <i>t</i> (7,0)	-	-	21,5
o-OCH₃	-	-	3,94s	-
<i>m</i> -OCH ₃	-	-	3,92 s	-
<i>p</i> -OCH₃	-	3,87 s	3,94s	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. †Solvente DMSO-d₆.

Tabela 2 – Dados de RMN de ¹³C dos compostos 48-51.

0 2' 2	0 2' 2		0
$\begin{array}{c} 3\\ 4\\ 5\\ 5\\ 0\\ \end{array} \begin{array}{c} 1\\ 4\\ 5\\ 0\\ \end{array} \begin{array}{c} 1\\ 4\\ 5\\ 0\\ \end{array} \begin{array}{c} 0\\ \\ 5\\ 0\\ \end{array} \begin{array}{c} CH_3\\ \\ \\ 5\\ 0\\ \end{array} \begin{array}{c} CH_3\\ \\ \\ \\ 5\\ 0\\ \end{array} \begin{array}{c} CH_3\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} CH_3\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ $	3 4 5 0 4 5 0 4 4 5 0 4 5 0 0 1 4 5 0 0 0 0 0 0 0 0	$H_3 \xrightarrow{4'} OH_3 \xrightarrow{1} OH_3$	$\begin{array}{c} 3\\ 4\\ 4\\ \end{array}$

³ C	48	49	50	51
6'	163,5	163,5	163,6	163,6
1'	118,7	118,7	118,8	119,1
2'	130,5	130,5	129,60	129,8
3'	120,1	120,1	119,33	120,1
4'	136,1	136,1	130,0	136,2
5'	117,5	117,6	118,6	118,6
α	118,6	118,6	119,3	118,8
β	145,4	145,3	136,3	145,5
C=O	193,7	193,7	193,5	193,8
1	127,2	127,4	129,6	131,9
2	129,5	129,5	145,6	128,7
3	115,0	114,5	145,6	129,6
4	161,5	162,0	153,5	141,6
5	115,0	114,5	106,0	129,6
6	129,5	129,5	120,0	128,7
-OCH ₂ -	63,7	-	-	-
-CH₃	14,7	-	-	21,5
<i>о-О</i> СН ₃	-	-	61,0	-
<i>m</i> -OCH₃	-	-	61,0	-
p-OCH ₃	-	55,4	56,3	-

 Tabela 3 – Dados de RMN de ¹H dos compostos 52-55.

	$\begin{array}{c} 2^{\prime} \\ 3 \\ 4^{\prime} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} 2' \\ 3' \\ 4' \\ 0H \end{array} \xrightarrow{5'} \underbrace{53}_{6} \\ 5 \\ 5 \\ 5 \\ CH_{3} \end{array}$	$\begin{array}{c} 0 \\ 3 \\ 4' \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array}$
'H	52	53	54	55
6'	7,38 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>
2'	7,60 <i>m</i>	7,62 <i>m</i>	7,63 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>
3'	7,60 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>	7,63 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>
4'	7,11 <i>ddd</i> (8,2/2,4/0,9)	7,12 ddd (8,2/2,4/0,9)	7,11 <i>m</i>	7,10 ddd (8,2/2,4/0,9)
α	7,37 <i>d</i> (15,6)	7,42 <i>d</i> (15,8)	7,49 <i>d</i> (15,5)	7,46 <i>d</i> (15,7)
β	7,80 <i>d</i> (15,6)	7,75 <i>d</i> (15,8)	7,80 <i>d</i> (15,5)	7,75 d (15,7)
2	7,60 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
3	6,94 <i>m</i>	7,19 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
4	-	-	7,63 <i>m</i>	-
5	6,94 <i>m</i>	7,19 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
6	7,60 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	7,39 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
p-OCH	l ₃ 3,87 s	-	-	-
CH₃	-	2,37 s	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. †Solvente DMSO-d₆.

Tabela 4 – Dados de RMN de ¹³C dos compostos **52-55**.



¹³ C	52	53	54	55
6'	114,4	115,2	115,2	115,0
1'	139,8	139,5	134,8	133,3
2'	120,9	120,9	122,0	122,4
3'	130,3	129,8	130,7	129,9
4'	119,6	120,6	120,4	120,3
5'	156,3	158,8	156,4	156,2
α	120,1	120,7	121,0	121,0
β	145,2	145,7	145,4	143,6
C=O	190,6	191,3	190,7	190,0
1	127,5	131,9	139,5	136,5
2	129,8	128,6	128,5	129,2
3	115,1	129,7	128,9	129,6
4	161,8	141,3	129,9	139,5
5	115,1	129,7	128,9	129,6
6	129,8	128,6	128,5	129,2
p-OCH ₃	55,4	-	-	-
CH ₃	-	21,5	-	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

CI 18

Tabela 5 – Dados de RMN de ¹H dos compostos **56-59**.

	$\begin{array}{c} 2' \\ 3' \\ 4' \\ OH \end{array} \xrightarrow{2'} 6 \\ 5 \\ 6 \\ 5 \\ 6 \\ 5 \\ 6 \\ 5 \\ 6 \\ 5 \\ Br $	$\begin{array}{c} 2^{2} \\ 3^{2} \\ 4^{2} \\ 5^{2} \\ 6 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0$	$\begin{array}{c} 2' \\ 3' \\ 4' \\ OH \end{array} \xrightarrow{2'} 6 \\ 5 \\ 6 \\ 6$	$\begin{array}{c} & & & \\ 3' & & & \\ 4' & 5' & 6 & 59 & 6 & 5 \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & &$
¹ H	56	57 †	58 †	59
6'	7,57 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	7,44 <i>m</i>
2'	7,57 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>	7,74 <i>m</i>	7,72 <i>m</i>
3'	7,40 <i>t</i> (7,9)	7,39 <i>t</i> (7,86)	7,39 <i>t</i> (7,8)	7,35 <i>m</i>
4'	7,11 <i>m</i>	7,08 <i>m</i>	7,07 ddd (8,2/2,4/0,92)	7,11 <i>m</i>
α	7,48 <i>d</i> (15,7)	7,77 d (15,7)	7,80 <i>d</i> (15,6)	7,36 <i>d</i> (15,6)
β	7,75 d (15,7)	8,03 <i>d</i> (15,7)	8,05 <i>d</i> (15,6)	8,18 <i>d</i> (15,7)
2	7,57 <i>m</i>	8,27 <i>m</i>	8,75 <i>m</i>	-
3	7,50 <i>m</i>	8,15 <i>m</i>	-	7,44 <i>m</i>
4	-	-	8,32 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
5	7,50 <i>m</i>	8,16 <i>m</i>	7,68m	7,35 <i>m</i>
6	7,57 m	8,28 <i>m</i>	8,25 ddd (8,24/2,14/0,92)	7,56 <i>m</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. †Solvente DMSO-d₆.

Tabela 6 – Dados de RMN de ¹³C dos compostos 56-59.









¹³ C	56	57	58	59
6'	115,1	115,2	115,2	115,2
1'	133,7	141,3	139,1	135,5
2'	122,5	126,7	125,4	121,0
3'	129,9	130,4	137,0	130,3
4'	120,4	120,2	121,0	120,5
5'	156,3	158,2	158,2	156,5
α	121,0	124,4	125,1	124,7
β	143,7	149,5	148,9	139,2
C=O	190,1	189,4	189,4	190,6
1	139,5	139,0	135,4	133,1
2	129,8	130,3	120,3	141,0
3	132,3	121,1	141,7	129,9
4	124,9	141,6	123,5	131,3
5	132,3	121,1	130,3	127,1
6	129,8	130,3	130,8	127,8

δ ppm em relação ao TMS, Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

Tabela 7 – Dados de RMN de ¹H do composto **60**.

	$\begin{array}{c} 0 \\ 3' \\ 4' \\ OH \end{array} \xrightarrow{2' 1' } 6 \\ 6 \\ 6 \\ 5 \\ F \end{array}$	
¹ H	60	
6'	7,55 <i>m</i>	
2'	7,55 <i>m</i>	
3'	7,37 <i>m</i>	
4'	7,10 <i>m</i>	
α	7,43 <i>m</i> (15,7)	
β	7,77 <i>m</i> (15,7)	
2	7,62 <i>m</i>	
3	7,10 <i>m</i>	
4	-	
5	7,10 <i>m</i>	
6	7,62 <i>m</i>	

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

Tabela 8 – Dados de RMN de ¹³C do composto 60.



¹³ C	60	
6'	115,1	
1'	139,5	
2'	129,9	
3'	130,4	
4'	116,2	
5'	156,5	
α	120,8	
β	143,9	
C=O	190,4	
1	131,0	
2	130,4	
3	116,0	
4	165,1	
5	116,0	
6	130,4	

 δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

 Tabela 9 – Dados de RMN de ¹H dos compostos 61-64.

	$HO_{18} 5' 6 \frac{61}{5} CH_3$	$HO_{18} 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' $	$HO_{18} 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' 5' $	$HO_{18} \xrightarrow{5'} 6 \underbrace{64}_{5} \underbrace{64}_{5$
¹ H	61	62	63	64 †
2'	7,99 <i>m</i>	7,95 <i>m</i>	7,74	8,26 <i>m</i>
6'	7,99 <i>m</i>	7,95 <i>m</i>	7,74	8,26 <i>m</i>
5'	6,93 <i>m</i>	6,67 <i>m</i>	6,44	8,07 <i>m</i>
4'	-	-	-	-
3'	6,93 <i>m</i>	6,67 <i>m</i>	6,44	8,07 <i>m</i>
α	7,48 <i>d</i> (15,6)	7,57 d (15,5)	7,48 d (15,6)	8,04 d (15,6)
β	7,77 <i>d</i> (15,6)	7,88 d (15,5)	7,82 d (15,6)	7,72 d (15,6)
2	7,53 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>	7,84	8,12 <i>m</i>
3	7,22 m	7,50	7,59	6,91 <i>m</i>
5	7,22 <i>m</i>	7,50	7,59	6,91 <i>m</i>
6	7,53 m	7,86	7,84	8,12 <i>m</i>
-CH	I ₃ 2,40 s	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

 Tabela 10 – Dados de RMN de ¹³C dos compostos 61-64.



¹³ C	61	62	63	64 †
1'	131,1	130,8	130,3	131,8
2'	132,3	129,3	124,5	140,23
3'	131,1	128,4	123,1	131,8
4'	115,4	116,3	116,8	116,0
5'	115,4	116,3	116,8	116,0
6'	160,1	140,2	139,1	163,2
α	120,9	117,1	118,1	127,0
β	144,2	131,8	135,3	148,4
C=O	188,9	186,2	185,0	187,4
1	131,26	130,65	130,3	129,2
2	128,4	123,9	130,6	130,1
3	129,6	127,5	131,6	124,3
4	140,8	131,2	132,1	142,0
5	129,6	127,5	131,6	124,3
6	128,4	123,9	130,6	130,1

 δ ppm em relação ao TMS, Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d6.

Tabela 11 – Dados de RMN de ¹H do composto **65**.

	$HO_{18} 5' 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 $	
¹ H	65 †	
2'	8,09 <i>m</i>	
6'	8,09 <i>m</i>	
5'	6,91 <i>m</i>	
4'	-	
3'	6,91 <i>m</i>	
α	7,75 <i>d</i> (15,6)	
β	8,06 <i>d</i> (15,6)	
2	8,71 <i>m</i>	
3	-	
4	8,28 <i>m</i>	
5	7,75 <i>m</i>	
6	8,24 <i>m</i>	

δ ppm em relação ao TMS, Multiplicidade (J em Hz). Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

Tabela 12 – Dados de RMN de ¹³C do composto 65.



¹³ C	65	
1'	135,2	
2'	137,3	
3'	135,2	
4'	115,9	
5'	162,9	
6'	115,9	
α	125,6	
β	149,0	
C=O	187,5	
1	131,8	
2	123,2	
3	140,5	
4	124,7	
5	129,4	
6	130,7	

 δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

4.2 Síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignanas

O método utilizado para síntese dos análogos consiste em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (SN₂) entre o 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u> e as chalconas (2, 3 e 4-hidroxichalconas) (Esquema 6).

4.2.1 Síntese pela condição A



Esquema 6 – Síntese do composto análogo utilizando a condição A.

Para a síntese dos análogos de neolignana por meio da condição A (adaptado de VAZ et al., 2016), utilizou-se um balão de 50 mL no qual foi adicionada uma solução de 2-hidroxichalcona <u>48</u> (0,1 mmol) e K₂CO₃ (0,5 mmol) em butanona anidra, sob agitação constante a temperatura de 50°C sob refluxo. Em seguida, uma solução de 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u> (0,15 mmol) foi adicionada lentamente. A mistura resultante permaneceu sob agitação por 24 horas, a 50°C. Após esse período, a reação foi finalizada com água destilada e o produto extraído com acetato de etila. As fases orgânicas foram lavadas com água, HCl 10%, solução de NaCl e secas com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi recristalizado em acetato de etila/hexano,metanol ou etanol a quente. Essa metodologia nos proporcionaria o produto puro por esta metodologia.

4.2.2 Síntese pela condição B

Para síntese dos análogos de neolignana por meio da condição B (adaptado de DUAN, WANG e LI, 2014), utilizou-se um balão de 50 mL no qual foi adicionada uma solução da 2-hidroxichalcona <u>48</u> (0,1 mmol) e K_2CO_3 (0,2 mmol) em acetona, sob agitação constante a temperatura ambiente. Em seguida, diminuiu-se a temperatura para 0°C e adicionou-se o 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u> (0,15 mmol). O sistema permaneceu sob agitação constante por 24 horas a temperatura ambiente. Após esse

período, a reação foi finalizada com a adição de água destilada e o produto extraído com CH₂Cl₂ (3x10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido a pressão reduzida. Para esta nova condição, foi observada durante a reação a formação de vários subprodutos, e mesmo após purificação por recristalização em metanol a quente, cromatografia em coluna gel de sílica e cromatografia preparativa, não foi possível isolar nenhum produto puro para analisar o resultado da reação.

4.2.3 Síntese pela condição B alterando a chalcona utilizada

Em uma nova tentativa, para a mesma condição, substituiu-se a 2hidroxichalcona <u>48</u> pela 3-hidroxichalcona <u>54</u> (Esquema 7). Por esta condição foi possível obter o produto puro com rendimentos que variam de 19 a 82%. Sendo assim, estendeu-se a mesma condição para as 4-hidroxichalconas.



Esquema 7 – Síntese do composto análogo utilizando a condição B alterando a chalcona utilizada.

4.2.4 Caracterização dos análogos de 8,4'-oxineolignanas por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C:

Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C dos análogos de 8,4'oxineolignanas **67-80** sintetizados são apresentados nas Tabelas 13 a 22 e os espectros estão disponíveis no tópico anexos (página 169):

:

Tabela 13 – Dados de RMN de ¹ H dos compostos 67-69 .			
17 16 15	$\begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 13 \\ 14 \\ 67 \\ 3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0 & 0 \\ 10 & 6 & 11 \\ 17 & 13 & 9 \\ 16 & 14 & 68 \\ 15 & 68 & 3 \end{array} \begin{array}{c} 0 & 0 \\ 6 & 11 \\ 19 \\ 19 \\ 2 \\ 3 \end{array} \begin{array}{c} 20 \\ 19 \\ 21 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 22 \\ 21 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 16 \\ 16$
¹ H	67	68	69
2	7,19 <i>m</i>	7,20 <i>m</i>	7,22 m
3	7,40 <i>m</i>	7,44 <i>m</i>	7,45 <i>m</i>
4	7,62 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>
6	7,57 m	7,58 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>
8	5,38 s	5,38 s	5,40 s
14	8,01 <i>m</i>	8,01 <i>m</i>	8,01 <i>m</i>
15	7,58 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>
16	7,62 m	7,64 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>
17	7,58 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>
18	8,01 <i>m</i>	8,01 <i>m</i>	8,01 <i>m</i>
20	7,75 <i>d</i> (15,6)	7,77 <i>d</i> (15,7)	7,73 <i>d</i> (15,8)
19	7,35 <i>d</i> (15,6)	7,44 <i>d</i> (15,7)	7,43 <i>d</i> (15,8)
22	7,50 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,41 <i>m</i>
23	6,93 <i>m</i>	7,22 m	7,58 <i>m</i>
25	6,93 <i>m</i>	7,22 m	7,58 <i>m</i>
26	7,50 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,41 <i>m</i>
(-OCH _{3;} -CH ₃)	3,87 s	2,40 s	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

	Tabela 14 – Dados de Rivin C dos compostos 67-69.			
	$\begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 16 \\ 16$	$\begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 18 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \\ 15 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 16$	$\begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 17 \\ 16 \\ 3 \\ 15 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 16$	
¹³ C	67	68	69	
1	144.9	158.3	158.3	
2	119.7	119.8	120,1	
3	130.2	132,1	129,8	
4	127,6	121,9	122,4	
5	134,5	141,1	139,4	
6	113,8	113,8	113,9	
8	70.7	70,6	70.6	
9	193.9	193.8	193.8	
11	190,1	190,1	189,8	
13	134.0	139.8	133,3	
14	129,7	128,9	128,9	
15	128.9	128.5	128.0	
16	129,7	128.6	128,9	
17	129.7	128.5	128.0	
18	129,7	128,9	128,9	
19	121,8	121,0	121,9	
20	140,0	145,2	143,5	
21	128,1	134,0	134,1	
22	129,7	128,1	129,2	
23	114.4	129.7	129.6	
24	158,3	141,6	136,5	
25	114.4	129.7	129.6	
26	129,7	128,1	129,2	
27	55,4	21,5	-	

Tabela 14 – Dados de RMN ¹³C dos compostos 67-69.

Tabela 15 – Dados de RMN de ¹H dos compostos **70-72**.

	$\begin{array}{c} 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 18 \\ 18 \\ 17 \\ 18 \\ 19 \\ 19 \\ 19 \\ 26 \\ 25 \\ 26 \\ 25 \\ 25 \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0 \\ 18 \\ 17 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 10 \\ 18 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ $	$\begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 17 \\ 18 \\ 16 \\ 15 \\ 15 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$
¹ H	70	71	72
2	7,23 ddd (8,2; 2,7; 0,92)	7,22 m	7,24 m
3	7,51 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>
4	7,51 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
6	7,51 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	7,79 <i>m</i>
8	5,40 s	5,40s	5,41 s
14	8,01 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>	8,28 <i>m</i>
15	7,51 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	7,79 <i>m</i>
16	7,51 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
17	7,51 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	7,79 <i>m</i>
18	8,01 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>	8,28 <i>m</i>
α	7,71 <i>d</i> (15,8)	7,79 <i>dd</i> (15,8)	7,45 dd (15,8)
β	7,43 <i>d</i> (15,8)	7,52 <i>m</i>	7,59 dd (15,8)
22	7,65 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>
23	7,51 <i>m</i>	7,52 m	7,54 <i>m</i>
24	-	7,52 <i>m</i>	-
25	7,51 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>
26	7,65 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. † Solvente DMSO-d₆.

Tabela 16 – Dados de RMIN de ¹⁶ C dos compostos 70-72 .			
	$\begin{array}{c} 0 \\ 18 \\ 17 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \\ 15 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 16$	$\begin{array}{c} 0 \\ 18 \\ 17 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$	$\begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 18 \\ 16 \\ 15 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 8 \\ 7 \\ 16 \\ 15 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 6 \\ 11 \\ 16 \\ 3 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 10 \\ 11 \\ 10 \\ 3 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 10 \\ 11 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\$
¹³ C	70	71	72 28
1	158,3	158,3	158,4
2	120,1	119,9	120,4
3	132,2	130,6	134,3
4	122,4	122,0	125,2
5	139,4	139,7	140,9
6	113,9	113,9	114,0
8	70,62	70,7	70,6
C=O	193,8	193,8	193,7
C=O	189,7	190,06	189,2
13	134,0	134,0	138,9
14	129,8	129,8	130,0
15	128,9	129,4	129,0
16	129,8	128,9	130,0
17	128.9	128,4	129,0
18	129,8	129,8	130,0
α	121,9	121,9	124,2
β	143,6	145,0	148,6
21	134,4	134,8	128,0
22	128,0	128,1	134,1
23	133,7	129,9	122,0
24	124,9	128,9	141,7
25	133,7	129,9	122,0
26	128,0	128,1	134,1
- C H ₃	-	-	-

Tabela 16 – Dados de RMN de ¹³C dos compostos 70-72.



Tabela 17 – Dados de RMN de ¹H dos compostos **73-75**.

ppm em relação ao TMS, Multiplicidade (J em Hz). Solvente CDCI₃. †Solvente DMSO-d₆.

Tabela 18 – Dados de RMN de ¹³ C dos compostos 73-75 .			
$17 \qquad 18 \qquad 91 \\ 16 \qquad 14 \qquad 15 \qquad 14$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
¹ H	73	74	75
1	158,59	158,3	139,6
2	122,0	120,2	116,2
3	134,0	131,2	119,9
4	124,8	122,1	128,0
5	136,7	140,8	119,9
6	114,2	113,9	134,0
8	70,8	70,6	70,6
C=O	193,8	193,8	193,8
C=O	189,2	189,9	189,8
13	134,6	135,5	130,4
14	133,9	129,8	121,9
15	129,9	127,8	120,3
16	133,9	128,9	121,9
17	129,9	127,8	120,3
18	133,9	129,8	122,0
α	124,6	124,6	119,9
β	141,7	135,5	139,6
21	129,9	134,0	129,8
22	120,3	-	128,9
23	139,1	130,3	116,0
24	122,4	133,2	143,7
25	128,1	127,1	116,0
26	128,8	128,0	128,9

ppm em relação ao TMS, Multiplicidade (J em Hz). Solvente CDCI₃. †Solvente DMSO-d₆.
Tabela 19 – Dados de RMN de ¹H dos compostos **76-78**.

O 15 6 ¹² 20 22	0	O
17 113 12 12 12 12 12 12 12 12	17 13 8 12 4 26 CH_3	17 13 8 2 4 26 24 Br
$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

¹ H	76	77 †	78P
1	7,05 <i>m</i>	7,12 <i>m</i>	7,02 <i>m</i>
3	7,05 <i>m</i>	7,12 <i>m</i>	7,02 <i>m</i>
4	7,55 <i>m</i>	8,03 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
6	7,55 <i>m</i>	8,03 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
8	5,40 s	5,75 s	5,39 <i>m</i>
14	8,04 <i>m</i>	8,14 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
15	7,55 <i>m</i>	7,91 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
16	7,69 <i>m</i>	7,71 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>
17	7,55 <i>m</i>	7,91 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
18	8,04 <i>m</i>	8,14 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
α	7,48 d (15,8)	7,68 d (15,6)	7,49 m
β	7,78 d (15,8)	7,94 d (15,5)	7,71 d (15,7)
22	8,04 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
23	7,25 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
25	7,25 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,49 <i>m</i>
26	8,04 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
-CH₃	2,42 s	-	-

	Tabela 20 – Dados de RMN de ¹³ C dos compostos 76-78 .						
	$\begin{array}{c} 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 0 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 12 \\ 19 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 23 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 24 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\ 24 \\$	$\begin{array}{c} 0 \\ 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 0 \\ 10 \end{array} \xrightarrow{10} 0 \\ 10 \end{array} \xrightarrow{0} 0 \\ 10 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 $	$\begin{array}{c} 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 0 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 12 \\ 19 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11^2 \\ 19 \\ 19 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 22 \\ 19 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 23 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 23 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \end{array}$				
¹ H	76	77	78				
1	114,6	115,2	114,4				
2	144,3	162,5	142,8				
3	114,6	115,2	114,4				
4	130,7	131,2	129,0				
5	132,3	131,3	130,8				
6	130.7	131.2	129.0				
8	70,6	70,8	70,5				
C=O	193.6	194.5	188.4				
C=O	188.8	187.8	161.8				
13	134,0	134,4	132,2				
14	128,9	129,4	128,1				
15	128,4	128,4	124,6				
16	128,9	129.3	128,1				
17	128,4	128,4	124,0				
10	120,9	129,4	120,1				
ß	140.9	142.0	124.0				
р 21	140,0	142,2	104,2				
21	102,1	134,0	124,2				
23	120,1	130,0	124,0				
24	134 4	135.4	123,7				
25	129.6	130.9	122.0				
26	128,1	130.8	124.6				

Tabela 21 – Dados de RMN de ¹H dos compostos **79-80**.

	$16 \begin{array}{c} 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 0 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 18 \\ 0 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \end{array}$	$\begin{array}{c} 22\\ 21\\ 21\\ 25\\ 25\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28\\ 28$
¹ H	79	80
1	7,54 <i>m</i>	7,05 <i>m</i>
3	7,54 <i>m</i>	7,05 <i>m</i>
4	8,01 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>
6	8,01 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>
8	5,41 <i>m</i>	5,41 s
14	8,28 <i>m</i>	8,06 <i>m</i>
15	8,04 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>
16	7,65 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>
17	8,04 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>
18	8,28 <i>m</i>	8,06 <i>m</i>
α	7,61 d (15,6)	7,60 d (15,9)
β	7,82 d (15,8)	7,81 d (15,7)
22	7,79 <i>m</i>	-
23	7,06 <i>m</i>	8,25 m
24	-	8,51 <i>m</i>
25	7,06 <i>m</i>	7,91 <i>m</i>
26	7,79 <i>m</i>	8,02 <i>m</i>

	Tabela 22 – Dados	s de RMN de ¹³ C dos compostos 79-80 .	
	$\begin{array}{c} & & & & \\ & & & & \\ 16 & & & & 14 \\ 17 & & & & \\ 18 & & & & \\ 0 & & & & & \\ 0 & & & & & \\ 0 & & & &$	$\begin{array}{c} 0 \\ 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$	
¹ H	79	80	
1	114,8	114,80	
2	140,9	162,1	
3	114,8	114,8	
4	131,3	131,7	
5	132,5	134,2	
6	131,3	131,7	
8	70,5	70,5	
C=O	193,4	193,4	
C=O	162,1	187,8	
13	134,2	134,2	
14	129,2	131,3	
15	129,0	131,0	
16	131,0	131,3	
17	129,0	131,0	
18	125,4	131,3	
α	125,6	128,1	
β	140,9	141,0	
21	128,0	129,0	
22	131,0	145,8	
23	124,2	122,2	
24	134,2	130,2	
25	124,2	124,5	
26	131,0	130,2	

Tabela 22 – Dados de RMN de ¹³C dos compostos **79-80**.

4.2.5 Caracterização por cristalografia de raios-X

Para confirmação estrutural e grau de hidratação, os compostos**70**, **72**, **74** e **77** foram selecionados e tiveram suas estruturas confirmadas por difração de raios-X dos monocristais.Os dados foram coletados em um difratômetro Bruker APEX-II CCD com radiação MoK\ α e comprimento de onda (λ) = 0,71073 Å a -153,15 °C. As estrutura foi resolvida com ShelXS e refinada usando ShelXL. Para átomos não-hidrogênóides, foram usados parâmetros térmicos anisotrópicos, e os átomos de hidrogênio foram posicionados estereoquimicamente e fixados de acordo com o modelo de 0,99 Å para grupos metileno (-CH₂-) e 0,95 Å para grupos aromáticos (C-H). O refinamento da desordem posicional considerou os átomos desordenados em dois grupos independentes e não ligou átomos equivalentes uns aos outros (ambos os grupos contêm os mesmos átomos, mas em locais independentes). O refinamento de mínimos quadrados de matriz completa anisotrópica final em F² convergiu em R₁=0,0427 e a qualidade do ajuste = 1,023. As representações moleculares para ambas as estruturas foram realizadas pelos softwares Mercury (MACRAE *et al.*,2006) e CrystalExplorer (WOLFF *et al.*, 2012).

4.3 Ensaios Biológicos: Especificação de materiais, equipamentos e metodologias utilizados

O ensaio de redução do MTT é um método colorimétrico utilizado para avaliar a viabilidade celular, através da redução do sal brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazólio] em cristais de formazan pela enzima mitocondrial succinato desidrogenase, presentes somente nas células metabolicamente ativas.

Em parceria com o Laboratório de Oncologia da Universidade Federal do Ceará, foi possível realizar o primeiro *screening* de citotoxicidade utilizando as linhagens SNB-19 (glioblastoma humano), PC-3 (próstata), HCT-116 (colon) e HL-60 (leucemia promielocítica aguda). As quatro linhagens foram obtidas do *National Cancer Institute* (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

As células tumorais foram plaqueadas na concentração de 1 x 10^6 cél. mL⁻¹ para as linhagens NB-19 e PC-3, 0,7 x 10^5 cél/mL para a linhagem HCT-116 e 0,3 x 10^6 cél/mL para HL-60. Após 24 horas de incubação para que as células HCT-116, SNB-19 e PC-3 aderissem à placa, as células foram tratadas com os compostos-teste

e incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO_2 a 37°C. As células HL-60, por serem suspensas, foram tratadas no mesmo dia do plaqueamento. Ao término deste, as mesmas foram centrifugadas e o sobrenadante removido. Em seguida, foram adicionados 150 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium) a 1%, e as placas foram incubadas por 3 horas. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 150 µL de DMSO puro estéril em espectrofotômetro de placa a 595nm.

A Doxorrubicina (um fármaco utilizado na quimioterapia do câncer) foi utilizada como controle positivo do experimento. Após 72 horas, os 14 compostos analisados foram acrescidos em concentrações de 25 µg/mL (dose única). Os compostos que apresentaram mais de 75% de atividade inibitória em pelo menos umas das linhagens de células tumorais testadas foram selecionadas para a determinação da concentração capaz de inibir 50% da proliferação celular (Cl₅₀). O valor de Cl₅₀ foi calculado utilizando curva de regressão não linear, sendo exibido juntamente com o intervalo de confiança de 95%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese do 2-bromo-1-feniletanona 47

O 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u> é o intermediário chave para a síntese dos análogos de 8,4'-oxineoligananas. Assim, a metodologia utilizada para sua preparação foi proposta por Rao, Reddy e Sreeramulu (2011).

A reação de bromação da acetofenona <u>46</u> foi realizada a partir do emprego de uma mistura de acetofenona <u>46</u> e bromo em ácido acético glacial fornecendo o produto cristalino com propriedades lacrimogênicas em 42,8% de rendimento médio, ao passo que a literatura relatava rendimentos de 88% (Esquema **8**).

A formação do produto <u>47</u> pode ser explicada pela reação de bromação do carbono α-carbonílico da acetofenona no qual a primeira etapa refere-se à protonação do carbono carbonílico por meio de uma estrutura cíclica e formação do enol simultaneamente(RUASSE, 1993). Em seguida, o ataque do enol ao bromo e consequentemente a perda do próton carbonílico leva a formação do produto <u>47</u> como demonstrado pelo mecanismo abaixo (Esquema 8):



Esquema 8 – Mecanismo da reação de bromação da acetofenona (Ruasse, 1993).

A formação de <u>47</u> foi confirmada pelas absorções no espectro de RMN ¹H (Espectro 1, página 115) com surgimento de um simpleto referente às absorções dos hidrogênios do grupo metileno H-9 [δ 4,46 (s, 2H, -CH₂Br-)], um multipleto referente as

absorções dos hidrogênios aromáticos **H-3** e **H-5** [δ 7,48-7,52,2H), um multipleto referente ao hidrogênio aromático **H-4**[δ 7,60-7,63, 1H), um multipleto referente aos hidrogênios **H-2** e **H-6** [δ 7,98-8,00, 2H), além da ausência de absorção dos hidrogênios característicos do grupo metila próximo de 2,0 ppm devido a substituição pelo bromo.

Na análise do espectro de RMN ¹³C (Espectro **3**, página **117**) observou-se a presença de uma absorção (δ 30,8) referente ao carbono -**C**H₂- do produto. No espectro vibracional de absorção na região do infravermelho(Espectro **4**, página **118**),a formação do produto foi confirmado com o surgimento de um dobramento -CH₂-BR (*Weg*) em 1198 cm⁻¹. De posse do 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u>, iniciou-se a síntese das chalconas.

Resultados espectroscópicos do produto 47:

(Espectro 1, página 115)RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):δ 4,46 (s, 2H, -C**H**₂-), 7,48-7,52 (m, 2H, H3 e H5), 7,60-7,63 (m, 1H, H4), 7,98-8,00 (m,2H, H2 e H6).

(Espectro 3, página 117) RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 30,8 (C9); 128,8 (C5 e C3); 128,9 (C2, C6); 133,9 (C4); 134,0 (C1); 191,3 (C7).

(Espectro 4, página 118) IV (KBr, U_{max}/cm⁻¹):2999; 2948; 1704; 1591; 1447; 1389; 1272; 1198; 988; 881; 754; 685; 617.

5.2 Síntese das chalconas

Nesta etapa foi realizada a síntese e caracterização de vinte e duas chalconas (2-hidroxichalconas, 3-hidroxichalconas e 4-hidroxichalconas) obtendo rendimentos que variam de 15 a 100%.

A reação de condensação aldólica catalisada por base é fundamentada na acidez apresentada pelos hidrogênios alfa à carbonila, bem como na estabilidade de sua base conjugada. O mecanismo que explica a formação das chalconas é a condensação aldólica, seguida da desidratação básica.

Em uma primeira etapa, ocorre a desprotonação da cetona, no qual o catalisador básico (NaOH) remove um hidrogênio alfa da cetona para formação do carbânion (ânion enolato), estabilizado por ressonância. Embora ambos os compostos carbonílicos presentes sejam assimétricos, existe apenas um local para enolização, já que existe apenas um conjunto de α-prótons no grupo metil da cetona. Por meio do ataque nucleofílico, o ânion enolato ataca o carbono carbonílico eletrofílico da molécula de aldeído, com a formação de um íon alcóxido (intermediário tetraédrico).



Esquema 9 – Mecanismo da reação de condensação aldólica da chalcona (Ruasse, 1993).

A protonação do íon alcóxido por um dos hidrogênios de uma molécula de água gera o produto de condensação e regenera o catalisador básico. A formação da enona conjugada ocorre por meio da desidratação, que na presença de uma base, um hidrogênio ácido é retirado da posição alfa o qual levou à formação do ânion enolato, que elimina o grupo de saída ⁻OH, com a formação da chalcona (CLAYDEN, 2012).

5.2.1 Síntese das 2-hidroxichalconas



Variações estruturais: *48 R: 4-OCH₂CH₃;*49 R: 4-OCH₃;*50 R: 2,3,4-OCH₃;*51 R: 4-CH₃

Esquema 10 – Síntese de chalconas derivadas da 2-hidroxiacetofenona 48-51.

Foram sintetizadas e caracterizadas 4 chalconas (**48 - 51**) a partir da reação de condensação aldólica entre a 2-hidroxiacetofenona e 4 derivados de Benz aldeídos. As reações e rendimentos estão apresentados na Tabela 23:

	CH ₃ +	3' 2' 0 4' 6' OH	2 3 6 4 4 R
Chalcona	R	PM (g/mol)	Rend. (%)
48	4-OCH ₂ CH ₃	268,30	28,6
49	4-OCH ₃	254,28	15,8
50	2,3,4-OCH ₃	314,33	23,5
51	4-CH ₃	238,28	25,7

Tabela 23 - Dados referentes aos rendimentos das chalconas 48-51.

Os rendimentos após recristalização para as 2-hidroxichalconas foram baixos (15-28%), ao passo que a literatura relatava rendimentos de 91-97% (ROSTAMIZADEH, ZEKRI E TAHERSHAMSI, 2015).

Bernardes (2001) sintetizou uma série de chalconas, dentre elas a 2',4'dihidroxichalconas, obtendo rendimentos razoáveis, quando as 2',4'dihidroxiacetofenonas foram previamente protegidas com 3,4-dihidro-α-pirano, uma vez que constatou-se que o grupo hidroxila na posição orto do anel A chalcônico, quando livre no meio reacional básico, pode seguir para posterior formação de flavanonas, interferindo no rendimento da reação.

Nesta etapa foram obtidos 4 compostos (**48 - 51**) já descritos na literatura, e o composto **50** foi escolhido para exemplificar esta série de hidroxichalconas. A formação de **50** foi confirmada pelas absorções no espectro de RMN ¹H (Espectro 9, página 123) com o surgimento de um simpleto referente às absorções dos hidrogênios do grupo metoxila *o*-OCH₃[\overline{o} 3,92 (s, 3H)], um simpleto referente às absorções dos hidrogênios dos grupos metoxila *m*-OCH₃ e*p*-OCH₃[\overline{o} 3,94 s, 6H]. O surgimento de um simpleto largo característico de *o*-hidroxiacetofenonas OH, desblindado pela anisotropia do anel aromático em 12,82 ppm. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios $\alpha \in \beta$, que se encontram como dois dupletos acoplados em 7,52e 7,83 ppm, respectivamente, com *J*=15,5 Hz, indicativo da presença da ligação dupla com configuração *E*. Integrando esses sinais, podemos

ver a presença de um hidrogênio em cada dubleto, referente à presença da α , β -insaturação.

Pela análise das absorções no espectro de RMN ¹³C(Espectro 10, página 124) observa-se a presença da absorção em 193,5 ppm referente ao carbono da carbonila. Os carbonos olefínicos α e β encontram-se em 119,3 e 136,3 ppm, respectivamente.Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C das demais 2-hidroxiacetofenona sintetizadas são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 (página 49)e em anexos (páginas 119 a 126).

5.2.2 Síntese das 3-hidroxichalconas



Variações estruturais: *52 R: 4-OCH₂CH₃;*53 R: 4-OCH₃; *54 R: H; *55 R: 4-Cl; *56R: 4-Br; *57R: 4-NO₂;*58R: 3-NO₂;*59R: 2-Cl; *60R: 4-F; *83R: 3-OCH₃; 4-OH;; *84R: 2-NO₂

Esquema 11 – Síntese de chalconas derivadas da 3-hidroxiacetofenona 52-60, 83 e 84.

Foram sintetizadas e caracterizadas 11 chalconas (**52-60**, **83** e **84**) a partir da reação de condensação aldólica entre a 3-hidroxiacetofenona e 11 derivados de benzaldeídos (ROSTAMIZADEH, ZEKRI E TAHERSHAMSI, 2015). As reações e rendimentos estão apresentados na Tabela 24 abaixo:

о сн. ОН 82	³ +		2 3 6 5 4 R
Chalcona	R	PM (g/mol)	Rend. (%)
52	4-OCH ₃	254,28	91,2
53	4-CH ₃	238,28	96,0
54	Н	224 25	80.5
•	11	221,20	88,8

Tabela 24 - Dados referentes aos rendimentos das chalconas 52-60, 83 e 84.

4-Br	303,15	69,3
4-NO ₂	269,25	54,4
3-NO ₂	269,25	42,2
2-Cl	258,59	70,5
4-F	242,24	65,4
3-OCH ₃ ; 4-OH	272,25	-
2-NO ₂	269,25	-
	4-Br 4-NO ₂ 3-NO ₂ 2-Cl 4-F 3-OCH ₃ ; 4-OH 2-NO ₂	4-Br303,154-NO2269,253-NO2269,252-CI258,594-F242,243-OCH3; 4-OH272,252-NO2269,25

Continuação da Tabela 24

Dentre as 3-hidroxichalconas obtidas para esta série, todas apresentaram bons rendimentos (65,4-96%), exceto para **57** e **58** que apresentaram rendimentos de 54 e 42% (ROSTAMIZADEH, ZEKRI E TAHERSHAMSI, 2015). Não foram obtidos produtos puros das reações **83** e **84** que possibilitasse analisar o resultado da reação.

As 3-hidroxichalconas (**52 - 60**) obtidas nesta etapa já foram descritas na literatura, e o composto **52** foi escolhido para exemplificar esta série. A formação de **52**foi confirmada pelas absorções no espectro de RMN ¹H (Espectro 13, página 127) com o surgimento de um simpleto referente às absorções dos hidrogênios do grupo metoxila *p*-OCH₃ [δ 3,87 (s, 3H)], os deslocamentos dos hidrogênios 2 e 6 em 7,60 ppm e 3 e 5 de 6,94ppm na forma de multipletos acoplados entre si. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β , que se encontram como dois dupletos acoplados em 7,37 e 7,80 ppm, respectivamente, com *J*=15,6 Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*. O simpleto em aproximadamente 3,33 ppm, em alguns espectros desta série, são referentes a detecção de água quando utilizado DMSO-*d*₆ como solvente.

Pela análise das absorções no espectro de RMN ¹³C (Espectro 15, página 129) observa-se a presença da absorção em 190,6ppm referente ao carbono da carbonila. Os carbonos olefínicos α e β encontram-se em 120,1 e 145,2 ppm, respectivamente. Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C das demais 3-hidroxichalconas sintetizadas são apresentadas nas tabelas 3a8 (página 51) e em anexos (páginas 130 a 153).

5.2.3 Síntese das 4-hidroxichalconas



Variações estruturais: *61 R: 4-CH₃;*62 R: 4-Cl; *63R: 4-Br;*64R: 4-NO₂;*65R: 3-NO₂; *86 R: 4-OCH₃;*87 R: 4-OCH₂CH₃

Esquema 12 – Síntese de chalconas derivadas da 4-hidroxiacetofenona 61-65, 86 e 87.

Foram sintetizadas 7 chalconas (**61, 62, 63, 64,65, 86 e 87**), a partir da reação de condensação aldólica entre a 4-hidroxiacetofenona**83** e 7 derivados de benzaldeídos (ROSTAMIZADEH, ZEKRI E TAHERSHAMSI, 2015). As reações e rendimentos estão apresentados na Tabela 25:

НО	CH ₃ + -	3' 1' HO 5' 6'	2 3 6 5 4 R
Chalcona	R	PM (g/mol)	Rend. (%)
61	4-CH ₃	238,28	100
62	4-Cl	258,59	90,2
63	4-Br	303,15	74,4
64	4-NO ₂	269,25	75,1
65	3-NO ₂	269,25	51,8
86	4-OCH ₃	254,28	-
87	4-OCH ₂ CH ₃	268,30	-

Tabela 25- Dados referentes aos rendimentos das chalconas 61-65, 86 e 87

LIU *et al.* (2001) sintetizou uma série de compostos a partir da 4hidroxiacetofenona, incluindo 4-hidroxichalconas, obtendo bons rendimentos, o que foi atribuído a proteção da hidroxila fenólica com o uso de éteres dihidropirâmicos. Contudo, optou-se em testar a mesma reação sem a prévia proteção da hidroxila fenólica, o que também revelou bons rendimentos. Dentre as 4-hidroxichalconas obtidas para a complementação desta série, todas apresentaram bons rendimentos (74-100%), exceto para **65** que apresentou rendimento de 51%. Não foram obtidos produtos puros das reações **86** e **87** que possibilitasse analisar o resultado da reação.

As 4-hidroxichalconas (**61 - 65**) obtidas nesta etapa já foram descritas na literatura, e o composto **61** foi escolhido para exemplificar esta série. A formação de **61** foi confirmada pelas absorções no espectro de RMN ¹H (Espectro 40, página 154) com o surgimento de um simpleto referente às absorções dos hidrogênios do grupo metila - C**H**₃ [δ 2,40; s, 3H],o deslocamento do hidrogênio 2 e 6 em 7,53-7,55 ppm e 3 e 5 em 7,22-7,23 ppm na forma de multipletos acoplados entre si. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β , que se encontram como dois dupletos acoplados em 7,48 e 7,77 ppm, respectivamente, com *J* = 15,6 Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*.

Pela análise do espectro de RMN ¹³C(Espectro 42, página 156), pode-se perceber a presença da absorção em 188,9 ppm referente ao carbono da carbonila. Os carbonos olefínicos α e β encontram-se em 120,9 e 144,2 ppm, respectivamente. Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C das demais chalconas sintetizadas são apresentadas nas Tabelas 9a12 (página 57 a 60) e anexos (páginas 157 a 168).

5.3 Síntese dos compostos análogos de 8,4'-oxineolignanas

A síntese de neolignanas e derivados originaram-se dos trabalhos de Forest et. al., 1974 e Adler et. al., 1966 onde uma α -bromocetona, reage com um derivado fenólico, fornecendo a neolignana cetônica ou β -cetoéster.

Nesta etapa o 2-bromo-1-feniletanona **47** obtido foi utilizado nas reações seguintes, no qual reage com as chalconas, dando origem aos novos híbridos (os quais denominamos de análogos de 8,4'-oxineolignana), como estratégia para produção de novas moléculas potencialmente mais ativas contra as linhagens de células tumorais de glioblastoma humano (SNB-19), cólon (HCT-116), próstata (PC-3) e leucemia promielocítica aguda (HL-60).

Com o objetivo de obter o produto desejado, foram realizadas três tentativas, em que diferentes reagentes foram empregados, para verificar as melhores condições reacionais. As chalconas utilizadas nas reações foram escolhidas devido à presença de grupos doadores e retiradores de elétrons. Os rendimentos das reações variaram de 18 a 82%.

5.3.1 Síntese pela condição A:

O método A consiste em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (SN_2) entre o 2-bromo-1-feniletanona **47** e derivados da 2-hidroxichalconas em butanona anidra, sob refluxo, com o emprego de K₂CO₃ anidro como base. Neste trabalho utilizou-se no lugar do derivado de fenol a 2-hidroxichalcona.

Nesta reação, após a desprotonação do hidrogênio da hidroxila da 2hidroxichalcona **48** pelo K_2CO_3 , o oxigênio do grupo OH⁻ ataca o carbono α carbonílico do brometo de fenacila (2-bromo-1-feniletanona), levando a formação de um estado de transição onde uma ligação entre o oxigênio e o carbono é formada parcialmente e a ligação entre o carbono e o bromo é rompida parcialmente, o que acarreta a saída do brometo e a formação do produto análogo, como demonstrado pelo mecanismo abaixo:



Esquema 13 – Reação de substituição nucleofílica bimolecular dos análogos de 8,4'oxineolignanas.

Para esta condição, foi observada durante a reação a formação de vários subprodutos, não sendo possível isolar nenhum puro por recristalização. Sendo assim, tentou-se purificar os compostos por cromatografia em coluna tendo sílica como fase estacionária. Todavia, todas as frações obtidas eram oleosas e de cor amarelada. Submeteu-se os mesmos à análise de RMN, o que demonstrou que nenhum produto puro foi formado para analisar o resultado da reação.

5.3.2 Síntese pela condição B:

A condição B utilizada para a preparação dos análogos de 8,4'-oxineolignanas é uma adaptação da síntese Duan e colaboradores (2014), que consiste em uma reação utilizando 2-bromo-1-feniletanona <u>47</u> e derivados da 2-hidroxichalconas, acetona como solvente à temperatura ambiente na presença de carbonato de potássio.

Para esta nova condição, foi observada durante a reação a formação de vários subprodutos, e mesmo após purificação por recristalização e cromatografia em coluna gel de sílica, não foi possível isolar nenhum produto puro para analisar o resultado da reação. Um passo adicional de purificação destas frações foi por meio da cromatografia preparativa, porém, a fração isolada do produto puro era insuficiente para dar continuidade à síntese por esta condição.

A não obtenção do produto poderia ser explicada por motivos de impedimento estérico do grupo hidroxila na posição orto, o que pode ter desfavorecido a reação, pois analisando os efeitos eletrônicos a reação seria favorecida.

Tendo em vista a dificuldade de se obter esses compostos de forma pura, por meio dessa metodologia, decidiu-se testar novamente essa reação alterando a chalcona utilizada.

5.3.3 Síntese pela condição B alterando a chalcona utilizada

Em uma nova tentativa, para a mesma condição, substituiu-se a 2hidroxichalcona pela 3-hidroxichalcona a fim de contornar o possível impedimento estérico provocado pelo grupo OH orto a carbonila. Por esta condição foi possível obter o produto em bom rendimento.

Este procedimento foi adotado para a preparação de todos os análogos derivados das 3 e 4 hidroxichalconas sintetizadas anteriormente. Foram obtidos 14 produtos (**67 - 80**) com rendimentos que variam de 19 a 82%. Dentre as características semelhantes dos compostos sintetizados, destaca-se sua coloração, que variou de amarelo pálido a intenso, e em alguns compostos a formação de cristais ao findar a reação. Vale ressaltar que suas estruturas foram sintetizadas pela primeira vez nesta pesquisa.

5.3.3.1 Síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignanas derivados das 3-hidroxichalconas

A maioria dos análogos desta série apresentou rendimentos bons variando entre 60 e 82%. Os compostos 67, 68, 72 e 75 apresentaram rendimentos baixos variando entre 19 e 36%, sendo que o baixo rendimento para o composto 67 (19%) deveu-se a perdas durante o processo. Os rendimentos e pontos de fusão estão apresentados na Tabelas 26.

° C	Br +	R 16 15	$\begin{array}{c} 0\\ 13\\ 14\\ 14\\ 3\end{array}$	$ \begin{array}{c} 0 \\ 11 \\ 20 \\ 22 \\ 19 \\ 21 \\ 26 \\ 25 \\ 24 \\ R \end{array} $
Produto	R	PM (g/mol)	P.f. (⁰C)	Rend. (%)
67	4-OCH ₃	372,41	112-113	19,3
68	4-CH ₃	356,41	129-131	36,5
69	4-Cl	376,86	138-139	70,1
70	4-Br	421,28	150-153	68,4
71	Н	342,38	129-130	60,1
72	4-NO ₂	387,38	185-186	33.7
73	3-NO ₂	387,38	174-175	82,8
74	2-Cl	376,86	144-145	73,2
75	4-F	360,37	97-99	27,4

Tabela 26 - Dados referentes às reações de síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignana 67-75.

Os análogos **67 - 75** de estruturas inéditas foram completamente caracterizados, e o composto **67** foi escolhido para exemplificar esta série. A formação de **67** foi confirmada pelas absorções no espectro de RMN ¹H (Espectro 55, página 169) como surgimento de um simpleto referente às absorções dos hidrogênios do grupo metileno **8** entre os anéis **A** e **B** em 5,38 ppm, o que confirma a formação da ligação entre a chalcona e a neolignana **47**. Os hidrogênios aromáticos do anel **A** com deslocamentos dos hidrogênios 14 e 18 em 8,01 ppm e 15 e 17 de 7,58 ppm na forma de multipletos acoplados entre si. Os hidrogênios aromáticos do anel **B** com deslocamentos dos hidrogênios 2, 3, 4 e 6 em 7,19-7,62ppm. Os hidrogênios aromáticos do anel **C** com deslocamentos dos hidrogênios entre 6,93-7,50ppm na forma de multipletos acoplados entre si. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios $\alpha \in \beta$, que se encontram como dois dupletos acoplados em 7,35 e 7,75 ppm respectivamente, com *J*=15,6 Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*. Pela análise do espectro de RMN ¹³C (Espectro 59, página 173) pode-se perceber os sinais das carbonilas (**C-9** e **C-11**) em 193,9 e 190,1 ppm, respectivamente, e do carbono **C-8** em 70,7 ppm, sinal que confirma a ligação C-O-C. Além destes, 21 sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 113,8 e 158,3 ppm. Os carbonos olefínicos α e β encontram-se em 121,8 e 140,0 ppm, respectivamente. Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C dos demais análogos desta série são apresentados nas Tabelas 13 a 18 (página 63 a 68) e anexos (páginas 175 a 209).

No espectro vibracional de absorção na região do infravermelho (Espectro 60, página 174),a formação do produto **67**, assim como em todos os outros espectros de infravermelho dos compostos sintetizados, foi confirmada pela presença de absorções características de éteres fenilalquílicos com duas bandas fortes em 1175 cm⁻¹ e 1248 cm⁻¹e não foi observada a presença de absorções -CH₂-Br (*wag*) em 1198 cm⁻¹ e a conjugação de C=O de aldeídos em 1700 cm⁻¹. A formação da estrutura cetônica α , β -insaturada dos compostos foi observada no espectro mediante a redução da frequência de estiramento do C=O abaixo de 1715cm⁻¹.

5.3.3.2 Síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignanas derivados das 4-hidroxichalconas

Os análogos desta série apresentaram rendimentos baixos, variando entre 18 e 45%. Os rendimentos e pontos de fusão estão apresentados na Tabela 27:

o C	Br HO	15 R 17 18	$ \begin{array}{c} $	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
Produto	R	PM (g/mol)	P.f. (ºC)	Rend. (%)
76	4-CH ₃	356,41	140-141	18,6
77	4-Cl	376,86	154-155	45,4
78	4-Br	421,28	164-166	25,1
79	4-NO ₂	387,38	206-208	34,7
80	4-NO ₂	387,38	176-178	30,1

Tabela 27 - Dados referentes às reações de síntese dos análogos de 8,4'-oxineolignana76-80.

Os análogos **76 – 80** de estruturas inéditas foram completamente caracterizados, e o composto **76** foi escolhido para exemplificar esta série. A formação de **76** foi

0

confirmada pelas absorções no espectro de RMN ¹H (Espectro **96**, página 210) comum simpleto referente às absorções dos hidrogênios do grupo metileno **8** entre os anéis **A** e **B** em 5,40 ppm, o que confirma a formação da ligação entre a chalcona e o 2-bromo-1-feniletanona **47**. Os hidrogênios aromáticos 15 e 17 do anel **A** apresentaram deslocamentos entre 7,54-7,57 ppm e os hidrogênios aromáticos 14 e 18 em 8,03 ppm. Os hidrogênios aromáticos do anel **B** com deslocamentos dos hidrogênios 1 e 3 entre 7,03-7,05 ppm e 4 e 6 de 7,54-7,57 ppm. Os hidrogênios aromáticos do anel **C** com deslocamentos dos hidrogênios 23 e 25 entre 7,24-7,25 ppm e do hidrogênio 22 e 26 entre 8,03-8,06 ppm. Todos os hidrogênios aromáticos na forma de multipletos acoplados entre si. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios $\alpha \in \beta$, que se encontram como dois dupletos acoplados em 7,48 e 7,68 ppm com *J*=15,8 Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*.

Pela análise do espectro de RMN ¹³C, pôde-se perceber os picos das carbonilas **C-9** e **C-11** em 188,8 e 193,6 ppm, respectivamente, e do carbono C-8 em 70,6 ppm, sinal que confirma a ligação C-O-C. Além destes, 20 sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 114,6 e 144,3 ppm. Os carbonos olefínicos α e β encontram-se em 120,9 e 140,8 respectivamente. Os dados de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C dos demais análogos desta série são apresentados nas Tabelas 19 a 22 (página 69 a 72)e anexos (páginas 214 a 229).

5.4 Caracterização dos compostos 70, 71, 74 e 77 por análise cristalográfica

A resolução do composto(2E)-3-(4-bromofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona (**70**) mostra que ela cristalizou dentro do sistema cristalino monoclínico, no grupo espacial não-centrossimétrico *Pc* com a presença de duas moléculas independentes na cela unitária, e possui os parâmetros que definem a cela a = 15,2731 (13) Å, b = 5,0193 (4), c= 11,8850 (10), α = 90°, β = 96.1090 (10)°e γ = 90°.A resolução do composto(2E)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona (**71**) mostra que ela cristalizou dentro do sistema cristalino monoclínico, no grupo espacial centrossimétrico *P2*₁/*c* com a presença de quatro moléculas na célula unitária, e possui os parâmetros que definem a cela a = 5.1910(6) Å, b = 14.4131(18) Å, c= 22.551(3) Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 94.779(2)^\circ$.

O composto(2E)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona (**<u>74</u>**), cristalizou-se dentro do sistema cristalino monoclínico no grupo espacial $P2_1$ com

parâmetros celulares unitários a = 5,0789 (6) Å, b = 25,675 (3) Å, c = 6,7127 (8) Å, α = 90°, β = 91,370 (2) ° e γ = 90°. Por fim, molécula (2E)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona (**77**) cristalizou-se em um grupo espacial triclínico, no grupo espacial centrossimétrico P1, com uma molécula independente na unidade assimétrica e duas moléculas na célula unitária com parâmetros celulares: a = 5.1944(7) Å, b = 9.7597(13) Å, c = 18.261(2) Å, α = 80.094(2)°, β = 84.315(2)°, γ = 81.265(2)°. Os parâmetros estatísticos e cristalográficos de refinamento dos compostos estão apresentados na Tabela 28:

Composto	70	71	74	77
Fórmula empírica	$C_{23}H_{17}BrO_3$	$C_{23}H_{18}O_{3}$	C ₂₃ H ₁₇ CIO ₃	C ₂₃ H ₁₇ ClO ₃
Temperatura Comprimento de onda	-153.15 ⁰C 0.71073 Å	-153.15 ⁰C 0.71073 Å	-153.15 ⁰C 0.71073 Å	19,85 ⁰C 0.71073 Å
Sistema cristalino, Grupo especial, Z	Monoclínico <i>P</i> c	Monoclínico P2 ₁ /c	Monoclínico, P21	Triclínico PĪ
Parâmetros da cela unitária	a = 15.2731 (13)Å, $b = 5.0193 (4) Å,$ $c = 11.8850(10)Å,$ $\alpha = 90^{\circ}$ $\beta = 96.1090$ (10)° = 90°	a=5.1910(6) Å b=14.4131(18) $\overset{\text{Å}}{A}$ c=22.551(3) Å $\alpha=90^{\circ}$ $\beta=94.779(2)^{\circ}$ $v=90^{\circ}$	$a = 5.0789 (6) \text{ Å}, b = 25.675 (3) \text{ Å}, c = 6.7127 (8) \text{ Å}, \alpha = 90^{\circ} \beta = 91.370 (2)^{\circ} \gamma = 90^{\circ}$	$a = 5.1944(7) \text{ \AA}$ $b = 9.7597(13) \text{ \AA}$ $c = 18.261(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 80.094(2)^{\circ}$ $\beta = 84.315(2)^{\circ}$ $\gamma = 81.265(2)^{\circ}$
Volume Densidade calculada (mg/m3)	905.93 (13) Å3 1.544 mg/m3	1681.4(4) Å3 1.354 g/m3	875.09 (18) Å3 1.430 mg/m3	898.8(2) Å3 1.392 g/m3
Coeficiente de absorção (mm- 1)	2.290 mm ⁻¹	0.089 mm ⁻¹	0.240 mm ⁻¹	0.234 mm ⁻¹
Goodness-of-fit on F2	0.937	1.023	1.047	1.031
Final <i>R</i> indices [I > 2σ(I)] R indices (all data)	R1 = 0.0193, wR2 = 0.0378 R1 = 0.0224, wR2 = 0.0386	R1 = 0.0427; wR2 = 0.0922 R1 = 0.0744; wR2 = 0.1037	R1 = 0.0491, wR2 = 0.0892 R1 = 0.0675, wR2 = 0.0949	R1 = 0.0466; wR2 = 0.0994 R1 = 0.0764; wR2 = 0.1106

Tabela 28 - Parâmetros cristalográficos dos compostos 70,71,74 e 77

A estrutura molecular do composto <u>**70**</u>, é um hibrido de 8,4'-oxineolignanachalcona, em que na sua constituição estão presente três anéis aromáticos, sendo um átomo de bromo ligado ao anel 3 e o grupo $C_8H_7O_2$ ligado ao anel 2, ao passo que a estrutura molecular do composto <u>**77**</u> apresenta 3 anéis aromáticos e um átomo de cloro ligado ao átomo C23 do anel aromático 3 (Figura 22):



Figura 22 - Representação ORTEP da estrutura 70 e 77.

A estrutura molecular do composto <u>71</u> está presente o grupo 2-oxo-2feniletanolatono anel 2 na posição meta substituída e uma desordem no anel aromático 3 nos átomos C19, C20, C22, e C23 (Figura 23):



Figura 23 - Representação ORTEP da estrutura 71.

A estrutura molecular do composto <u>74</u> apresenta três anéis aromáticos, com um átomo cloro ligado ao anel aromático 3 e o grupo $C_8H_7O_2$ ligado ao anel aromático 2(Figura 24):



Figura 24 - Representação ORTEP da estrutura 74.

5.5 Ensaios biológicos dos compostos análogos de 8,4'oxineolignanas

Os ensaios biológicos foram feitos em parceria com o Laboratório de Oncologia da UFC (Universidade Federal do Ceará), onde foi possível realizar o screening de citotoxidade frente a três tipos de linhagens de células tumorais: SNB-19 (glioblastoma humano), HCT-116 (colon) e HL-60 (leucemia promielocítica aguda). Dentre os 14 compostos testados, aqueles que apresentaram maiores citotoxidades (inibição tumoral maior que 75%) tiveram seus valores de IC₅₀ determinados para as linhagens já testadas e também para a célula tumoral PC-3 (próstata).

Para avaliar o potencial citotóxico, as culturas celulares foram expostas a uma concentração única de 25 µg/mL dos compostos sintetizados e a quantidade de células sobreviventes foi medida após 72 horas de tratamento pelo método do MTT, conforme descrito pro Mosmanan (MOSMANN, 1983). Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição e estão listados na Tabela 29:

Tabela 29. Avaliação da citotoxicidade dos compostos sintetizados frente às linhagens HL-60, HCT-116 e SNB-19.

		o L	R			B	R
Composto A	R.	HL-60		HCT-116		SNB-19	
		IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)
67	4-OCH ₃	98,97	0,36	70,73	2,38	75,25	2,74
68	4-CH ₃	99,76	0,48	75,82	3,34	92,69	0,97
69	4-Cl	99,29	0,24	77,43	4,81	79,11	11,39
70	4-Br	99,44	0,14	79,29	3,06	91,32	0,64
71	Н	99,29	0,24	98,01	0,52	96,54	1,09
72	4-NO ₂	33,29	2,16	63,04	4,02	77,98	2,66
73	3-NO ₂	99,68	0,14	89,90	1,25	98,79	0,87
74	2-Cl	100	0,14	91,62	0,72	94,54	0,91
75	4-F	98,97	0,14	88,46	1,75	81,84	0,85
Composto B							
76	4-CH ₃	52,01	7,08	74,34	1,60	87,83	0,85
77	4-Cl	81,60	4,19	60,77	8,49	90,44	3,71
78	4-Br	44,37	8,15	29,93	8,10	47,16	12,69
79	4-NO ₂	17,06	4,21	54,86	4,72	35,79	3,98
80	4-NO ₂	24,32	6,30	67,75	1,31	88,43	3,15

Os resultados do ensaio de citotoxidade mostraram que 12 dentre os 14 compostos testados apresentaram percentual de inibição de crescimento celular promissor (≥75% da inibição das células) em pelo menos uma das linhagens de células tumorais utilizadas no ensaio. Os outros dois análogos (**78** e **79**) foram menos ativos na dose de 25µg/ml.

Os compostos 67-70, 71, 73, 74 e 75 demonstraram valores de inibição do crescimento celular contra HL-60 acima de 98%. Os compostos 71, 73 e 74 apresentaram percentual de inibição igual ou superior a 99% nas três linhagens de células testadas. O melhor composto da série apresentou percentual de inibição das linhagens de células tumorais igual a 100%.

Tendo em vista os resultados obtidos para os compostos mais ativos, foi realizado também o ensaio para determinar a concentração que causou 50% da

inibição do crescimento celular (IC_{50}). Os compostos **67-77** e **80** foram selecionados e avaliados contra as linhagens de células anteriores e também para próstata PC-3, sendo a dexorrubicina utilizada como droga de referência (Tabela 30).

Tabela 30 – Determinação	do valor de l	IC ₅₀ em µg/m	L em linhagens	de células	tumorais a	após
72 h de tratamento, determi	inado pelo mé	étodo do MTT				



		R	Cl ₅₀ (μg/mL) (μM)				
Entrada	Composto A		Intervalo de confiança de 95%				
			PC-3	HCT-116	SNB-19	HL-60	
	~7	4-		11 9 (31 9)	13 4 (35 9)	7 2 (19 3)	
1	67	OCH	> 25	(9.9 - 14.2)	(12 4 - 14 6)	(4 4 - 11 7)	
		3		(0,0 11,2)	(12,1 11,0)	(1,1,1,1,1)	
2	68	4-	> 25	12,0 (33,6)	12,7 (35,6)	9,2 (25,8)	
		CH ₃	- 20	(10,5 - 13,8)	(11,8 - 13,6)	(8,4 - 10,2)	
3	69		> 25	10,3 (27,33)	12,2 (32,4)	8,1 (21,5)	
-		4-01	> 25	(9,1 - 11,8)	(11,1 - 13,5)	(7,0 - 9,5)	
٨	70		05	10,1 (24,0)	13,8 (32,7)	9,1 (21,6)	
-		4-Br	> 25	(8,4 - 12,1)	(12,5 - 15,4)	(8,0 - 10,3)	
5	71	Ц	13,1 (38,3)	8,6 (25,1)	10,3 (30,1)	10,6 (31,0)	
-		П	(9,8 - 17,4)	(7,8 - 9,5)	(8,5 - 13,2)	(8,5 - 13,2)	
6	72	4- NO ₂	> 25	> 25	11,7 (30,2)	8,8 (22,7)	
•					(10,3 - 13,3)	(6,8 - 11,6)	
7	73	3- NO ₂	> 25	5,5 (14,19)	7,0 (18,1)	6,8 (17,5)	
				(4,7 - 6,4)	(6,3 - 7,9)	(6,2 - 7,5)	
8	74	2-CI	12,1 (32,1)	8,7 (23,1)	13,3 (35,2)	8,4 (22,2)	
			(10,4 -14,2)	(7,8 - 9,9)	(12,3 - 14,5)	(7,1 - 9,9)	
9	75	4-F	> 25	11,2 (31,0)	13,6 (37,7)	14,0 (38,8)	
	-			(10,0 - 12,5)	(11,8 - 15,6)	(12,4 - 15,9)	
	Composto B						
10	76	4-	> 25	> 25	21,2 (59,4)	13,9 (39,0)	
10	10	CH_3	> 25	> 20	(19,4 - 23,2)	(11,6 -16,5)	
11	11 77	4-CI	> 25	> 25	19,1 (50,6)	9,3 (24,6)	
		4-01	25	25	(15,8 - 23,1)	(7,8 - 11,2)	
12	80	4-NO ₂	> 25	> 25	12,9 (33,3)	19,0 (49,0)	
					(10,3 - 16,2)	(15,6 -23,2)	
	_		0,4 (0,81)	0,1 (0,22)	1,2 ()	0.02 (0,04)	
Doxorrubicina		(0,3-0,5)	(0,1-0,2)	(1,0 - 1,4)	(0.01-0.02)		
			(,,,,)	· · · · /	, , , , ,	, , ,	

Valores de Cl₅₀ com um intervalo de confiança de 95% obtido por regressão não-linear a partir de pelo menos três experimentos realizados em duplicata.

Os compostos **71** e **74** foram citotóxicos frente a todas as linhagens testadas, com valores de CI_{50} que variaram de 8,6 a 13,3 µg/mL. Os compostos **67-70**, **73**, **75** foram citotóxicos frente às linhagens HCT-116, SNB-19 e HL-60, com valores de CI_{50} que variaram de 5,5 a 14 µg/mL. Estes não foram considerados citotóxicos frente à linhagem PC-3, tendo em vista que apresentaram valores de CI_{50} maiores que 25 µg/mL. Os compostos **72**, **76**, **77** e **80** foram citotóxicos apenas frente às linhagens SNB-19 e HL-60, com valores de CI_{50} que variaram de 8,8 a 21,2 µg/mL. O valor de CI_{50} para as demais linhagens foi maior que 25 µg/mL.

A correlação preliminar entre as estruturas dos compostos sintetizados e suas atividades antiproliferativas leva à conclusão de que os análogos sintetizados mostraram um perfil de inibição moderado contra as células de HCT-116, SNB-19 e HL60, e baixo contra a célula PC-3. Os compostos 76, 77 e 80 que apresentam a porção 4-hidroxichalconas em sua estrutura apresentaram o pior desempenho na avaliação realizada, ou seja, a variação da posição da hidroxila em relação aos outros compostos afetaram consideravelmente a atividade antiproliferativa para estas condições nas células testadas. Estas observações contrastam com o observado por Bernardes (2018), que avaliou a atividade citotóxica da 4-hidroxichalcona 62 para a linhagem de HL-60, e encontrou o valor de IC_{50} igual a 3,61µg/mL, ou seja, 2,6 vezes menor que o encontrado no presente trabalho, utilizando as mesmas condições e a doxorrubicina como controle positivo. Vale ressaltar que os trabalhos de Bernardes (2018) demonstraram que a 4'-hidroxichalcona substituída pelo grupo 4-Br foi aquela que apresentou o maior potencial citotóxico dentre todas as hidroxichalconas testadas, ao passo que, o análogo de 8,4'-oxineolignana 78 oriundo dessa porção revelou perfil de inibição abaixo do esperado.

Foi possível observar que, os compostos que conferiram melhores valores de atividade citotóxica (IC₅₀< 25 μ M), foram os com substituintes na porção chalcona que diminuem a densidade eletrônica do anel aromático (desativadores) na posição 2, 3 e 4 (Entradas 3,4,6,7 e 8), exceto o composto **67** que apresentou atividade com um substituinte doador de elétrons (-OCH₃). Apresentaram boa atividade (IC₅₀ entre 25 e 35 μ M) também compostos que contém grupos doadores fracos (-CH₃), sem substituintes no anel e desativadores (-F), respectivamente entradas 2, 5 e 9. Dois compostos que apresentam a porção 4-hidroxichalconas em sua estrutura (entradas 10 e 12) com substituintes doadores e retiradores de elétrons, apresentaram os piores resultados (IC₅₀ entre 39 e 49 μ M). É importante observar que apenas um composto com substituinte doador de elétrons **67** apresentou boa atividade citotóxica nos ensaios.

Estas observações concordam com o que foi observado por Murthy e colaboradores (2013) onde as chalconas com substituintes retiradores de elétrons no anel B, como nas posições 3 e 4, apresentaram considerável perfil citotóxico, incluindo parada do ciclo celular G0/G1 e apoptose em diversas linhagens de células de câncer, dentre elas as de HL-60 (leucemia promielocítica aguda).

Ainda, estes resultados concordam com os trabalhos apresentados por Chiaradia (2010), que observou que as chalconas com diferentes grupos substituintes retiradores de elétrons, especialmente nas posições 2 ou 3 do anel B conferem melhores valores de atividade citotóxica (IC_{50} <40). Ou seja, as características eletrônicas dos grupos substituintes (doadores ou retiradores de elétrons) afetam a capacidade da molécula de interagir com o alvo biológico, aumentado ou diminuindo a atividade citotóxica.

6 CONCLUSÕES

Durante todo o percurso deste trabalho, foram utilizadas metodologias de síntese de chalconas e neolignanas já descritas na literatura, para promover a formação de estruturas inéditas com atividades biológicas ainda não descritas. Assim, foram sintetizados neste estudo, um total de trinta e três compostos, sendo quatorze compostos híbridos inéditos, que foram submetidos em ensaios contra o câncer.

Em uma primeira etapa, foram realizadas as sínteses da 2-bromo-1-feniletanona (47) e dezoito hidroxichalconas (48-65) com rendimentos que variaram de 16 a 100%. Duas rotas sintéticas não levaram a obtenção do produto (Condição A e Condição B), provavelmente devido a motivos de impedimento estérico do grupo orto a carbonila da porção chalcona. Ao substituir a 2-hidroxichalcona pelas 3 e 4-hidroxichalconas (Condição B alterando a chalcona utilizada) o produto foi formado, levaram a obtenção de 14 moléculas híbridas inéditas análogas de 8,4-oxineolignanas (67-80) com rendimentos que variaram de 18 a 83%. Todas as estruturas foram caracterizadas por ponto de fusão, absorção na região do infravermelho, análise espectroscópica em Ressonância Nuclear de ¹H e ¹³C e as estruturas **70**, **71**, **74** e **77** também por cristalografia de raio-X.

Em uma segunda etapa, avaliou-se a citotoxicidade dos compostos análogos frente às linhagens de células tumorais de glioblastoma humano (SNB-19), cólon (HCT-116), próstata (PC-3) e leucemia promielocítica aguda (HL-60). Os ensaios demonstraram um maior efeito antiproliferativo dos compostos análogos que apresentavam a porção 3-hidroxichalconas. Além disso, identificou-se que os compostos **71** e **74** foram citotóxicos frente a todas as linhagens testadas, com valores de IC₅₀ que variaram de 8,6 a 13,1 e 8,7 a 13,3 µg/mL, respectivamente. O composto **73**, por sua vez, apresentou os menores valores de concentração inibitória IC₅₀. As modificações estruturas dos compostos análogos não levaram a incrementos relevantes de atividade citotóxica, quando comparados ao fármaco de referência doxorrubicina.

Por fim, os resultados biológicos sugerem investigações adicionais, a fim de identificar novas estruturas análogas dessas duas estruturas (chalconas e neolignanas) para a síntese de híbridos moleculares.

7 REFERÊNCIAS

ADLER, E.; DELIM, S.; MIKSCHE, G. E. Syntheses des Isoeugenolglykol-beta-(2-methoxyphenyl)-äthers. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 20, p. 1035-37, 1966.

AKIHISA, T.;KIKUCHI, T.;NAGAI, H.;ISHII, K.;TABATA, K.;SUZUKI, T. 4-Hydroxyderricin from Angelica keiskei roots induces caspasedependent apoptotic cell death in HL60 human leukemia cells. **J Oleo Sci**, v.60, n. 2, p. 71-7,2011.

ALBUQUERQUE NETO, M. C. Eficácia da análise metabonômica do soro de pacientes com câncer de próstata.Tese (Doutorado em Cirurgia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

AMARAL, P. A.; NEVES, G.; FARIAS, F.; LIMA, V. L. E. Química Combinatória: moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, N.4, p. 351-363, 2003.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer facts & figures. Atlanta: American Cancer Society, 2014.

ANDRADE, C. H.; KÜMMERLE, A. E.; GUIDO, R. V. C. Perspectivas da Química Medicinal para o século XXI: Desafios e Oportunidades. **Quimica Nova**, v. 41, N. 4, p. 476–483, 2018.

ASIF, M. A Mini Review on Antimalarial Activities of Biologically Active Substituted Triazoles Derivatives. International Journal of Advanced Research in Chemical Science, v. 1, n. 6, p. 2349–403, 2014.

ASQUITH, C. R. M. MELI, M. L.; KONSTANTINOVA, L. S.; LAITINEN, T.; POSO, A.; RAKITIN, O. L.; HOFMANN-LEHMANN, R.; ALLENSPACH, K.; HILTON, S. T.Novel fused tetrathiocines as antivirals that target the nucleocapsid zinc finger containing protein of the feline immunodeficiency virus (FIV) as a model of HIV infection. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n.6, p. 1352–1355, 2015.

AVENIENTE, M. Síntese de Neolignanas 8.O.4['], Derivados e Análogos ativos em Leishmania. **Dissertação (mestrado)**. Universidade Estadual de Campinas, São

Paulo, 2009.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal - As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos, 2ª Edição, 2008.

BARATA, L. E. S. Isolamento e Síntese de neolignanas de Virola Surinamensis (Rol.) Warb. Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1976.

BENNETT J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D. A.; GRALNICK, H. R.; SULTAN, C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.**Br J Haematol**, v. 33, n. 4, p. 451-8, 1976.

BERNARDES, A. Síntese, citotoxicidade, reatividade a glutationa e absorção intestinal *ex vivo* de hidroxichalconas e seus derivados.Tese (Doutorado). Universidade Federal de Goiás - UFG, 2018.

BHAGAT, S., SHARMA, R., SAWANT, D. M., SHARMA, L., CHAKRABORTI, A. K. LiOH·H₂O as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2- propenones by Claisen–Schmidt condensation under mild conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical,** v. 244, p. 220–24, 2006.

BEYHAN, N. *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of some 2-pyrazolines derived from chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. 2073–2081, 2017.

BOTELHO, M. A.; RAO, V. S.; MONTENEGRO, D.; BANDEIRA, M. A. M.; FONSECA, S. G. C.; NOGUEIRA, N. A. P.; RIBEIRO, R. A.; BRITO, G. A. C. Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. **Phytotherapy research**, v. 22, p. 442–449, 2008.

BUCKLE, D. R; ERHARDT, P. W.; GANELLIN, C. R.; KOBAYASHI, T.; PERUN, T. J. PROUDFOOT, J; SENN-BILGINGER, J. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC recommendations 2013). **Pure Appl. Chem.**, v. 85, n. 8, p. 1725–1758, 2013.

CALVINO, V.; PICALLO, M.; LÓPEZ-PEINADO, A. J.; MARTÍN-ARANDA, R. M.; DURÁN-VALLE, C. J. Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green

route to chalcones. Applied Surface Science, v. 252, p. 6071–6074, 2006.

CHEN, J.; SHAO, J.; ZHAO, C.; SHEN, J.; DONG, Z.; LIU, W.; ZHAO, M.; FAN, J. Chemical constituents from Viburnum fordiae Hance and their anti-inflammatory and antioxidant activities. **Archives of Pharmacal Research**, v. 41, n. 6, p. 625-632, 2018.

CHIARADIA, L. D. Síntese, caracterização e Estudo da Relação Estrutura-Atividade (REA) de chalconas e de compostos heterocíclicos biologicamente ativos em doenças negligenciadas, hiperglicemia e leucemia. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, 2° Ed. Oxford University Press. 2012.

COOKSON, C. Mãe de todas as células: Células-tronco.**Scientific American Brasil**, v. 39, 2005.

CORNELL, R.F.; PALMER, J. Adult acute leukemia. Dis Mon, v. 58, n. 4, 2012.

DAWANE, B. S.; KONDA, S. G.; MANDAWAD, G.G.; SHAIKH, B. M. Poly(ethylene glycol) (PEG-400) as an alternative reaction solvent for the synthesis of some new 1- (4-(4'-chlorophenyl)-2-thiazolyl)-3-aryl-5-(2-butyl-4-chloro-1H-imidazol-5yl)-2pyrazoline s and their in vitro antimicrobial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 387–392, 2010.

DUAN, Y.; WANG, Y.; LI, D. A facile approach for synthesis of benzofuro[2,3-c]pyridines via intramolecular cascade annulations. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 32, n. 11, p. 1103–1106, 2014.

EDDARIR, S.; COSTELLE, N; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 28, p. 5359–5363, 2003.

FARIA, E. C. M.; DUARTE, V. S.; DA SILVA, A. M.; FERNANDES, F. S.; DE PAULA, R. L.; ALONSO, C. G.; OLIVEIRA, G. R.; NAPOLITANO, H.B. A New Halogen-Chalcone with Potential for Application in Biofuels.**Energy & Fuels.** v.34, n.5, p.5958-5968, 2020. FARIA, E. C. M.; DUARTE, V. S.; DE PAULA, R. L.; DA SILVA, A. M.; FERNANDES, F. S.; VAZ, W. F.; OLIVEIRA, G. R.; NAPOLITANO, H.B.Comparative Study of Chalcones and their Potential as Additives for Biofuels. **Energy & Fuels**, v. *35*, n. 1, p. 552-560, 2021.

FERREIRA, F. B. Estudo Funcional do DD3 no Câncer de Próstata e sua Interação com a Via do Receptor de Androgênio. Instituto Nacional do Câncer. (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer. Divisão de medicina experimental. Programa de pós-graduação em oncologia, Rio de Janeiro, 2011.

FORREST, J. E.; HEACOCK, R. A.; FORREST, T. P. Diarylpropanoids from nutmeg and mace (Myristica fragrans Houtt.).**J Chem. Soc. Perkin 1**. v. 2, p.205-9, 1974.

FU, Y.; HSIEH, T-C.; GUO J.; KUNICKI J.; LEE, M. Y. W. T.; DARZYNKIEWICZ, Z.; WU, J. M. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (*Glycyrrhiza glabra*), causes G2 and late-G1 arrests in androgenindependent PC-3 prostate cancer cells. **Biochem Biophy Res Comm**,v. 322, p. 263-70, 2004.

GOTTLIEB, O. R.; YOSHIDA, M. Lignóides - Com Atenção Especial à Química das Neolignanas.**Quim.Nova**, v.250, 1984.

GOUDA, M. A.; BERGHOT, M. A.; BAZ, E. A.; HAMAMA, W. S. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives incorporated coumarin moiety. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 7, p. 1062– 1070, 2012.

GUIMARÃES, A. R. A.; RETAMIRO, K. M.; NAKAMURA, C. V.; ROCHA-BRITO, K. J. P. Avaliação in vitro da atividade antitumoral de chalconas sintéticas em células de câncer de próstata. Encontro internacional de produção científica. Disponível em: http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/3381.

HABIB, S. I. Chemical and Biological Potential of Chalcones as a Source of Drug : A Review. **International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 2, p. 104–118, 2018.

HANSCH, C.; FUJITA, T. A method for the correlation of biological activity and

chemical structure. Journal of the American Chemical Society., v.86, n.8, p. 1616-1626, 1964.

HAMADA, N. M. M.; ABDO, N. Y. M. Synthesis, characterization, antimicrobial screening and free-radical scavenging activity of some novel substituted pyrazoles. **Molecules**, v. 20, n. 6, p. 10468–10486, 2015.

HAMMETT, L. P. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 96– 103, 1937.

IMMING, P. Medicinal Chemistry: Definitions and Objectives, Drug Activity Phases, Drug Classification Systems. [s.l.] Elsevier Ltd, 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

ISMAIL, N. I.; MING-TATT, L.; LAJIS, N.; AKHTAR, M. N.; AKIRA, A.; PERIMAL, E. K.; ISRAF, D. A.; SULAIMAN, M. R. Antinociceptive effect of 3-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(5-methylfuran-2-yl)prop-2-en-1-one in mice models of induced nociception. **Molecules**, v. 21, n. 8, p. 1–16, 2016.

JACQUES, A. V. **Avaliação do efeito citotóxico de chalconas sintéticas derivadas do 4-carboxibenzaldeído e da 1-naftilacetofenona sobre células de linhagem de leucemias agudas e os mecanismos de transdução de sinais envolvidos.**(Doutorado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de pós-graduação em Farmácia, Florianópolis, 2018.

JIANG, Z. H.; LIU, Y. P.; HUANG, Z. H.; WANG, T. T.; FENG, X. Y.; YUE, H.; GUO, W.; FU, Y. H. Cytotoxic dihydrobenzofuran neolignans from Mappianthus iodoies. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p. 260-264, 2017.

KARTHIKEYANA, C.; MOORTHYA, N. S. H. N.; RAMASAMYC, S.; VANAM.U.; MANIVANNAND, E.; KARUNAGARANC, D.; TRIVEDIA, P.Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, v. 10, n. 1, p. 97-115, 2015.

LI, J.; LI, D.; XU, Y.; GUO, Z.; LIU, X.; YANG, H.; WANG, L.; WU, L. Design, synthesis,

biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as antiinflammatory agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 3, p. 602–606, 2017.

LIMA, D. C. S., VALE, C. R., VÉRAS, J. H., BERNANDES, A, PÉREZ, C. N., CHEN-CHEN, L. Absence of genotoxic effects of the chalcone (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4methylphenyl)-prop-2-en-1-one) and its potential chemoprevention against DNA damage using in vitro and in vivo assays. **Plos One**, v. 12, n. 2, p. 1–15, 2017.

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456–1468, 2007.

LIU, H. R.; LIU, X. J.; FAN, H. Q.; TANG, J. J.; GAO, X. H.; LIU, W. K. Design, synthesis and pharmacological evaluation of chalcone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 21, p. 6124–6133, 2014.

LUNARDI, F.; GUZELA, M.; RODRIGUES, A. T.; CORRÊA, R.; MNGRICH, I. E.; STEINDEL, M.; GRISARD, E. C.; ASSREUY, J.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. S. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. **Antimicrobial Agents andChemotheraphy**, v. 47, p. 1449-1451, 2003.

MA, J.; SUN, H.; LIU, H.; SHI, G. N.; ZANG, Y. D.; LI, C. J.; YANG, J. Z.; CHEN, F. Y.; HUANG, J. W.; ZHANG, D.; ZHANG, D. M.Hepatoprotective glycosides from the rhizomes of Imperata cylindrical. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 20, n. 5, p. 451–459, 2018.

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.

MARREIROS, S. A.; LIMA, R. L. L. BANDEIRA, M. M. PARENTE, M. D. Terapia gênica do glioblatoma multiforme. **Rev. Multi.** Hospital São Marcos.v.4, n. 1, p. 01-07, 2019.

101

MARSHALL, G. R. Introduction to Chemoinformatics in Drug Discovery– A **Personal View.**Washington University in St. Louis, p. 1–22, 2005.

MOURA, A. F.; LIMA, K. S. B.; SOUSA, T. S.; MARINHO-FILHO, J. D. B.; PESSOA, C.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; ARAÚJO, A. J. In vitro antitumor effect of a lignan isolated from Combretum fruticosum, trachelogenin, in HCT-116 human colon cancer cells.**Toxicol In Vitro**.v. 47, n. 4, p. 129–136, 2018.

MOURA, A. F. **Prospecção de novas moléculas sintéticas e determinação do efeito antitumoral de uma nova chalcona-sulfonamida sintética (css185).** Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

MOHAMAD, A. S.; AKHTAR, M. N.; ZAKARIA, Z. A.; PERIMAL, E. K.; KHALID, S.; MOHD, P. A.; KHALID, M. H.; ISRAF, D. A.; LAJIS, N. H.; SULAIMAN, M. R. Antinociceptive activity of a synthetic chalcone, flavokawin B on chemical and thermal models of nociception in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 647, p. 103–109, 2010.

MONTANARI, C. A.; PILLI, R. A. Química Nova. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 25, n. 6, p. 2, 2002.

MOSS, G. P. NOMENCLATURE OF LIGNANS AND NEOLIGNANS (IUPAC RECOMMENDATIONS 2000). **Pure Appl. Chem.**, v. 72, n. 8, p. 1493–1523, 2000.

MOURA, A. F. **Bioprospecção de compostos isolados de Combretum fruticosum com potencial antiproliferativo em células tumorais** *in vitro*.Dissertação (Mestrado), Farmacologia. Fortaleza, 2015.

MOUSA, M. N.; MUHASIN, R. J.; ALRUBAIE, L. A. R. Synthesis and Assessment of Anti-inflammatory Activity of a Chlorosubstituted Chalcone Derivatives and using the Semi- empirical Methods to Measure the Linked Physicochemical Parameters. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 6, n. 11, p. 583–587, 2016.

MRUGALA, M. M. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinicians's perspective. **Discov. Med.** v.15, n. 83, p. 221-230, 2013.

Murthy YL, Suhasini KP, Pathania AS, Bhushan S, Sastry NY. Synthesis, structure activity relationship and mode of action of 3- substituted phenyl-1-(2,2,8,8-tetramethyl-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8Hpyrano[2,3-f]chromen-6-yl)-propenones as novel anticancer agents in human leukaemia HL-60 cells. **Eur J Med Chem**, v. 62, p. 545-555, 2013.

OLIVEIRA, F. de C. E. Desenvolvimento de Nanossistemas contendo Tambjaminas: Caracterização Físico-Química e Validação *In Vitro* em Linhagem de Câncer Colorretal (Hct-116). Tese (Doutorado em Biotecnologia)-Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

PAN, J. Y.; CHEN, S. L.; UANG, M. H.; WU, J.; SINKKONEN, J.; ZOUD, K. An update on lignans: Natural products and synthesis. **Natural Product Reports**, v. 26, n. 10, p. 1251–1292, 2009.

PAULA, R. L. G.; DUARTE, V. S.; FERNANDES, F. S.; VAZ, W. F.; RIBEIRO, I. N.; OSÓRIO, F. A. P.; VALVERDE, C.; OLIVEIRA, G. R.; NAPOLITANO, H. B. A Comprehensive Topological Analysis on a New Bromine-Chalcone with Potential Nonlinear Optical Properties. J. Phys. Chem. A., v. 123, p. 8632–8643, 2019.

PETROV, O.; IVANOVA, Y.; GEROVA, M. SOCI2/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones. **Catalysis Communications**, v. 9, p. 315–316, 2008.

PRABHAKAR, V.; IQBAL, H.; BALASUBRAMANIAN, R. Antioxidant studies on monosubstituted chalcone derivatives-understanding substituent effects. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, n. 1, p. 165–171, 2016.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia Clínica.**Editora Elsevier, 8^aedição, 2016. RAO, R. M.; REDDY, G. R.; SREERAMULU, J. Synthesis of some new pyrazolopyrazole derivatives containing indoles with antimicrobial activity. **Der Pharma Chemica**, v. 3, n. 5, p.301-309, 2011.

RIBEIRO, I. N.; PAULA, R. L. G.; WENCESLAU, P. R. S.; FERNANDES, F. S.; DUARTE, V. S.; VAZ, W. F.; OLIVEIRA, G. R.; VALVERDE, G.; NAPOLITANO, H. B.; BASEIA, B. Growth and characterization of a new chlorine substituted chalcone: A third order nonlinear optical material. **Journal of Molecular Structure**, v. 1201, p. 127-137, 2020.

ROSTAMIZADEH, S.; ZEKRI, N.; TAHERSHAMSI, L. Nanosilica-supported dual acidic ionic liquid as a heterogeneous and reusable catalyst for the synthesis of flavanones under solvent-free conditions. v. 51, n. 6, p. 526–530, 2015.

RUASSE, M.-F. Electrophilic Bromination of Carbon—Carbon Double Bonds: Structure, Solvent and Mechanism. **Advances in Physical Organic Chemistry**, v. 28, p. 207–291, 1993.

SANSALONE, L.; VELIZ, E. A.; MYRTHIL, N. G.; STATHIAS, V.; WALTERS, W.; TORRENS, I. I.; SCHURER, S. C.; VANNI, STEVEN.; LEBLANC, R. M.; GRAHAM, R. M. Novel Curcumin Inspired Bis-Chalcone Promotes Endoplasmic Reticulum Stress and Glioblastoma Neurosphere Cell Death.**Cancers**, v. 11, p.357, 2019.

SOARES, R. O. A.; LEON, L. Modelos de Estudo para o Desenvolvimento de Drogas AntiLeishmania. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, p. 413-428, 2014.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da iupac para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505–512, 2002.

SEBTI, S.; SOLHY, A.; TAHIR R.; A BOULAAJAJ, S.; MAYORAL, J. A.; FRAILE, J. M.; KOSSIRC, A.; OUMIMOUNC, H. Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 7953–7955, 2001.

SERRANO, R.; THEODORO, T. R.; PINHAL, M. A. S. Oncogenes, genes supressores de tumores, microRNAs e o desenvolvimento de tumores/Oncogenes, tumor supressor genes, microRNA e tumor development. **RBM rev. bras. med.**, v.71, 2014.

SILVA, A. A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. Propriedades Quimico-Quânticas Empregadas Em Estudos Das Estruturas-Atividades. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 694–699, 2010.

SILVA, F. C.; ALVES, C. R. Leishmanioses do continente americano. Rio de Janeiro: Editora Fiocryz, p. 512, 2014.
SOUZA, F. C.**Eicosanoides como novos alvos terapêuticos no tratamento de glioblastoma humano.**Tese (Doutorado). Departamento de biologia celular e do desenvolvimento do instituto de ciências biomédicas da Universidade de São Paulo, 2017.

SOUZA, G. C.; FRANCHI, G. C.; NOWILL, A. E.; SANTOS, L. S.; ALVES, C. N.; BARATA, L. E. S.; ANDRADE, K. Z. Synthesis, Characterization and in vitro Anticancer Activity of Novel 8,4'-Oxyneolignan Analogues. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 11, p. 2229–2243, 2017.

SOUZA, G. C. Síntese de 8,4'-oxineolignanas e Análogos com Atividade Anticâncer. Tese (Doutorado). Universidade de Brasilia, Brasília, 2017.

SOUZA, V. A.; NAKAMURA, C. V.; CORRÊA, A. G. Atividade antichagásica de lignanas e neolignanas. **Rev. Virtual quím.,** v. 4, n. 3, p. 197-207, 2012.

SWERDLOW, S. H.;CAMPO, E.;PILERI, S. A.; HARRIS, N. L.;STEIN,H.; SIEBERT, R.; ADVANI, R.;GHIELMINI, M.;SALLES, G. A.; ZELENETZ, A. D.; JAFFE,E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.**Blood**, v.127, n. 20, 2016.

STOYANOV, E. V. *et al.* Efficient liquid-phase synthesis of 2'-hydroxychalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, p. 2685–2687, 2002.

SUKUMARAN, S. D.; CHEE, C. F.; VISWANATHAN, G.; BUCKLE, M. J. C.; OTHMAN, R.; RAHMAN, N. A.; CHUNG, L. Y. Synthesis, biological evaluation and molecular modelling of 2'-hydroxychalcones as acetylcholinesterase inhibitors. **Molecules**, v. 21, p. 1–10, 2016.

THAKRAR, S.; SHAH, A.A rapid and highly efficient microwave synthesis of highly functionalized chalcones derivatives.**International Journal of Chem Tech Research**, v. 4, n. 1, p. 394–402, 2012.

TEPONNO, R. B.; KUSARI, S.; SPITELLER, M. Recent advances in research on lignans and neolignans. **Nat. Prod. Rep**, v. 33, p. 1044, 2016.

TERENT'EV, A.; KHODYKIN, S.; KRYLOV, I.; OGIBIN, Y.; NIKISHIN, G. A convenient synthesis of 2,2-dibromo-1-arylethanones by bromination of 1-arylethanones with the H2O2-HBr system. **Synthesis**, v.7, p. 1087-1092, 2006.

TI, H.; WU, P.; XU, L.; KEY, X. W. Anti-inflammatory neolignans from Epimedium pseudowushanese. **Natural Product Research**, v. 31, n. 22, p. 2621–2628, 2017.

TRAN, T. D.; NGUYEN, T. C. V.; NGUYEN, N. S.; NGUYEN, D. M.; NGUYEN, T. T. H.; LE, M. T.; THAI, K. M. Synthesis of Novel Chalcones as Acetylcholinesterase Inhibitors. **Applied Sciences**, v. 6, n. 7, p. 198, 2016.

VARDIMAN, J. W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. **Chem Biol Interact**, v. 184, n.1-2, p. 16-20, 2010.

VANANGAMUDI, G.; SUBRAMANIAN, M.; THIRUNARAYANAN, G. Synthesis, spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p.1254–1266, 2017.

VAZ, W. F.; CUSTODIO, J. M. F.; SILVEIRA, R. G.; CASTRO, A. N.; CAMPOS, C. E. M.; ANJOS, M. M.; OLIVEIRA, G. R.; VALVERDE, C.; BASEIAHI, B.; NAPOLITANO, H. B. Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. **RSC Advances**, v. 6, n. 82, p. 79215–79227, 2016.

VENKATESH, T. Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activity of Chalcone Derivatives Containing Thiobarbitone Nucleus. **Medicinal chemistry**, v. 6, n. 7, p. 440–448, 2016.

VOGEL, A. I. Vogel's Textbook of Pratical Organic Chemistry. 5 ed ed. 1996.

YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V. Breve Análise Histórica da Química de Plantas Medicinais: sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). **Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna.** Cap. 1, p. 22-29. Chapecó: Argos, 2001.

YUNES, R. A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; CECHINEL-FILHO, V.; TORRES SANTOS, E. C.; FALCÃO, C. A. B.; BERGMANN, B. R. Chalcones as new drugs against Leishmaniasis. **Current Trends in Medicinal Chemistry**, v. 4, p. 47-56, 2006.

WANG, P.; SOLORZANO,W., DIAZ, T.; MAGYAR, C. E.; HENNING, S. M.; VADGAMA, J. V. Arctigenin inhibits prostate tumor cell growth in vitro and in vivo. **Clinical Nutrition Experimental**, v.13,p.1-11, 2017.

WOLFF, S.K., GRIMWOOD, D.J., MCKINNON, J.J., TURNER, M.J., JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M.A. **Crystal Explorer3.0**.University of Western Australia, 2012.

WERMUTH, C. G. Strategies in the search for new lead compounds or original working hypothesis. In: WERMUTH, C. G. Ed. The practive of medicinal chemistry, 2 ed. London: Academic Press. 2008.

ANEXO 1 – ESTRUTURAS OBTIDAS E RESPECTIVOS NOMES QUÍMICOS

Chalconas derivadas da 2, 3 e 4-hidroxiacetofenona		
Código	Estrutura	Nome químico
48	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\$	(2 <i>E</i>)-3-(4-etoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2- en-1-ona
49	$\begin{array}{c} 0 \\ 3' \\ 4' \\ 5' \\ 0H \\ 6 \\ 5 \\ 0H \\ 6 \\ 5 \\ 0 \\ CH_3 \\ 6 \\ 5 \\ 0 \\ CH_3 \\ 6 \\ 5 \\ 0 \\ CH_3 \\ $	(2 <i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2- en-1-ona
50	$\begin{array}{c} 0 \\ 3 \\ 4' \\ 5 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 6 \\ 6 \\ 6 \\ 5 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 6 \\ 5 \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ 0 \\ CH_3 \\ 6 \\ 5 \\ 0 \\ CH_3 \\ 6 \\ 0 \\ CH_3 \\ 6 \\ 0 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ 0 \\ CH_3 \\ $	(2 <i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2,3,4- trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona
51	$\begin{array}{c} 0 \\ 3' \\ 4' \\ 5' \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 $	(2 <i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2- en-1-ona
52	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	(2 <i>E</i>)-1-(3-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2- en-1-ona
53	$\begin{array}{c} & & \\ & & \\ 3' & & \\ 4' & 5' & 6 & 6 & \\ & & \\ & & \\ OH & \end{array}$	(2 <i>E</i>)-1-(3- hidroxifenil)-3-(4-metilfenill)prop-2- en-1-ona

54		(2 <i>E</i>)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona
55	0 2 3 4 5 6 6 5 1 4 5 1 1 4 5 1 1 1 3 4 5 6 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	(2 <i>E</i>)-3-(4-clorofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2- em-1-ona
56	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	(2 <i>E</i>)-3-(4-bromofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2- em-1-ona
57	$\begin{array}{c} 0 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array}$	(2 <i>E</i>)-1-(3-hidroxifenil-3-(4-nitrofenil)prop-2- em-1-ona
58	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} 2 \\ 3 \\ 4 \\ \end{array} \end{array} \\ \begin{array}{c} 2 \\ 5 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 1 \\ 6 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 2 \\ 6 \\ 5 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 1 \\ 1 \\ 5 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 2 \\ 1 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 1 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 2 \\ 1 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 $	(2 <i>E</i>)-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2- en-1-ona
59	3' 1' Cl 3' 1' 1 2 3 4' 5' 6 6 6 5 4 OH	(2 <i>E</i>)-3-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2- en-1-ona
60	0 3 4 5 6 6 5 F	(2 <i>E</i>)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2- en-1-ona

61	$HO_{18} \xrightarrow{2^{\prime}} 1^{\prime} \xrightarrow{1^{\prime}} 6 \xrightarrow{2^{\prime}} 6 \xrightarrow{1^{\prime}} 6 \xrightarrow{2^{\prime}} CH_{3}$	(2 <i>E</i>)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2- en-1-ona
62	HO = 5' = 5' = 5' = 5'	(2 <i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2- en-1-ona
63	$H_{0} = \frac{2}{5} + \frac{2}{6} + \frac{2}{5} + \frac{2}{5} + \frac{3}{5} + \frac{2}{5} + \frac{2}{5$	(2 <i>E</i>)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2- en-1-ona
64	$HO_{18} \xrightarrow{2} 6 \xrightarrow{1} 6 \xrightarrow{2} 0 \xrightarrow{2} 3 \xrightarrow{3} 0 \xrightarrow{4} 0 \xrightarrow{5} 0 0 \xrightarrow{5} 0 \xrightarrow{5}$	(2 <i>E</i>)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2- en-1-ona
65	HO = 18 - 5' - 5' - 5' - 5' - 5' - 5' - 5' - 5	(2 <i>E</i>)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2- en-1-ona
67	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(2 <i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
68	$\begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 16 \\ 16 \\ 15 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$	(2 <i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona

69	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(2 <i>E</i>)-3-(4-chlorofenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
70	$\begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 17 \\ 16 \\ 15 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 16 \\ 15 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$	(2 <i>E</i>)-3-(4-bromofenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
71	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(2 <i>E</i>)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]-3-fenilprop- 2-en-1-ona
72	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
73	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(2 <i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
74	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	(2 <i>E</i>)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
75	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} 0 \\ 17 \\ 17 \\ 16 \\ 15 \end{array} \begin{array}{c} 18 \\ 91 \\ 8 \\ 2 \\ 3 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ 6 \\ 11 \\ 19 \\ 19 \\ 19 \\ 26 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 22 \\ 21 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 23 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 19 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ 24 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \\ 25 \\$	(2 <i>E</i>)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona

76	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} & 0 \\ & 15 \\ 16 \\ & 17 \\ & 18 \\ & 0 \end{array} \begin{array}{c} 16 \\ & 13 \\ & 18 \\ & 0 \end{array} \begin{array}{c} 0 \\ & 12 \\ & 19 \\ & 19 \\ & 24 \\ & 26 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 22 \\ & 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 24 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 25 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 25 \\ & 25 \end{array} \begin{array}{c} 23 \\ & 25 \\ & 25 \end{array} $	(2 <i>E</i>)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
77	$\begin{array}{c} 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$	(2 <i>E</i>)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
78	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} & 0 \\ & 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 0 \end{array} \\ \begin{array}{c} 15 \\ 14 \\ 13 \\ 18 \\ 0 \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 18 \\ 0 \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 3 \end{array} \\ \begin{array}{c} 0 \\ 12 \\ 19 \\ 19 \\ 26 \\ 26 \\ 26 \\ 25 \\ Br \end{array} \\ \begin{array}{c} 22 \\ 22 \\ 23 \\ 24 \\ 26 \\ 25 \\ Br \end{array}$	(2 <i>E</i>)-3-(4-bromofenil)-1-[4-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
79	10 0 0 12 12 20 22 23 14 1 1 12 20 20 22 23 23 19 25 25 27 29 25 27 27 29 25 27 27 29 25 27 27 29 25 27 27 29 25 27 27 29 25 27 27 29 25 27 27 27 27 27 27 27	(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona
80	$\begin{array}{c} 13 \\ 0 \\ 0 \\ 15 \\ 16 \\ 17 \\ 18 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10 \\ 10$	(2 <i>E</i>)-3-(2-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2- feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona

ANEXO 2 – ESPECTROS DE RMN DE ¹H, ¹³C E IV DOS COMPOSTO



Espectro 1 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do 2-bromo-1-feniletanona 47.



Espectro 2 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 4,0 à 8,5 ppm) para o 2-bromo-1-feniletanona 47.



Espectro 3 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto 2-bromo-1-feniletanona 47.



Espectro 4 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do composto 2-bromo-1-feniletanona **47**.



Espectro 5 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da (2*E*)-3-(4-etoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 48.



Espectro 6 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) da (2*E*)-3-(4-etoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 48.



Espectro 7– Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da (2*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 49.



Espectro 8 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) da da (2*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 49.



Espectro 9 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da (2*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona 50.



Espectro 10 - Espectro de RMN ¹³C (CDCI₃, 125 MHz) (2*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona 50.



Espectro 11 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da (2*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 51.



Espectro 12 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **51**.



Espectro 13 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 52.



Espectro 14 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 3,5 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 52.



Espectro 15 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **52**.



Espectro 16 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do (2*E*)-1-(3- hidroxifenil)-3-(4-metilfenill)prop-2-en-1-ona **53**.



Espectro 17 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 2,0 à 8,0 ppm) para o (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona 53.



Espectro 18 – Espectro de Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(3- hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona 53



Espectro 19 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 54.



Espectro 20 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 6,9 à 8,0 ppm) para o (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 54



Espectro 21 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 54.



Espectro 22 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-clorofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona 55.



Espectro 23 – Expansão do espectro de RMN¹H (região 7,0 à 8,0 ppm) para o (2*E*)-3-(4-clorofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona 55.



Espectro 24 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-clorofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona 55.



Espectro 25 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-bromofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona 56.


Espectro 26 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 7,8 ppm) para o (2*E*)-3-(4-bromofenil-1-(3-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona 56





Espectro 28 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(3-hidroxifenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-em-1-ona 57.



Espectro 29 - Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-1-(3-hidroxifenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-em-1-ona 57.



 $\textbf{Espectro 30} - \textbf{Espectro de RMN}^{13}\textbf{C} (\textbf{CDCI}_3, 125 \text{ MHz}) \text{ do } (2\textit{E}) - 1 - (3 - hidroxifenil - 3 - (4 - nitrofenil) prop - 2 - em - 1 - ona \textbf{57}.$



Espectro 31 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 58.



Espectro 32 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 9,0 ppm) para o (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 58.



Espectro 33 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 58.



Espectro 34 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 59.



Espectro 35 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 59



Espectro 36 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 59.



Espectro 37 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 60



Espectro 38 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 60.



Espectro 39 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 60.



Espectro 40 – Espectro de RMN ¹H (CDCI₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona 61.



Espectro 41 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona 61.



Espectro 42 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona 61.



Espectro 43 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona **62**.



Espectro 44 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 62.



Espectro 45 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 62.



Espectro 46 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 63.



Espectro 47 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 6,3 à 8,0 ppm) para o (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 63



Espectro 48 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona 63.



Espectro 49 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 64.



Espectro 50 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 6,5 à 8,5 ppm) para o (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 64.



Espectro 51 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 64.



Espectro 52 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 65.



Espectro 53 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 6,5 à 9,0 ppm) para o (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 65.



Espectro 54 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 65.



Espectro 55 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (2*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona <u>67</u>.



Espectro 56 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 3,5 à 6,0 ppm) do (2*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 67.



Espectro 57 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 6,8 à 8,3 ppm) do (2*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona <u>67</u>.



Espectro 58 – Expansão do espectro de RMN¹H (região 6,8 à 8,1 ppm) do (2*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona <u>67</u>



Espectro 59 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona <u>67</u>



Espectro 60 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2E)-3-(4-metoxifenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 67



Espectro 61 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 68.


Espectro 62 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 2,0 à 5,5 ppm) do (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 68.







Espectro 65 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 68.



Espectro 66 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 68.



Espectro 67 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-chlorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 69.



Espectro 68 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 5,0 à 8,2 ppm) do (2*E*)-3-(4-chlorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 69.



Espectro 69 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,2 ppm) do (2*E*)-3-(4-chlorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 69



Espectro 70 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-chlorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 69.



Espectro 71 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(4-chlorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil] prop-2-en-1-ona **69**.



Espectro 72 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 70.



Espectro 73 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 7,0 à 8,2 ppm) do (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 70.



Espectro 74 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 70.



Espectro 75 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) de (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil] prop-2-en-1-ona **70**.



Espectro 76 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona 71.



Espectro 77– Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona 71.



Espectro 78 – Espectro de RMN ¹³C (CDCI₃, 125 MHz) do (2*E*)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona 71.



Espectro 79 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) de (2*E*)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona **71**.



Espectro 80 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 72.



Espectro 81 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 72.



Espectro 82 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 72.



Espectro 83 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) de (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 72.



Espectro 84 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(3-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 73.



Espectro 85 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(3-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 73.



Espectro 86 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(3-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 73.



Espectro 87 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) de (2*E*)-3-(3-nitrofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 73.



Espectro 88 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 74.



Espectro 89 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 74.



Espectro 90 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 74.



Espectro 91 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona **74.**



Espectro 92 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(2-clorofenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 75.



Espectro 93 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do (2*E*)-3-(2-chlorophenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]prop-2-en-1-one 75.



Espectro 94 – Espectro de RMN ¹³C (CDCI₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(2-chlorophenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]prop-2-en-1-one 74



Espectro 95 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(2-chlorophenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]prop-2-en-1-one 74



Espectro 96 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 76.



Espectro 97 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 76.


Espectro 98 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 76.



Espectro 99 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(4-metilfenil)-1-[3-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona **76.**



Espectro 100 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 77.



Espectro 101 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 77.



Espectro 102 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 77.



Espectro 103 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(4-clorofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 77.



Espectro 104 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 78.



Espectro 105 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 78.



Espectro 106 – Espectro de RMN ¹³C (CDCI₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-bromofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 78.



Espectro 107 - Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2E)-3-(4-bromofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 78



Espectro 108 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 79.



Espectro 109 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 5,0 à 8,7ppm) do de (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona **79**.



Espectro 110 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 79.



Espectro 111 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona **79**.



Espectro 112 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de (2*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 80.



Espectro 113 – Expansão do espectro de RMN ¹H (região 4,5 à 8,7ppm) do (2*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 80.



Espectro 114 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do (2*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 80.



Espectro 115 – Espectro de infravermelho (500 a 4000 cm⁻¹) do (2*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-[4-(2-oxo-2-feniletoxi)fenil]prop-2-en-1-ona 80.

ANEXO 3 – TRABAHOS PUBLICADOS EM REVISTAS CIENTÍFICAS

A Comprehensive Topological Analysis on a New Bromine-Chalcone with Potential Nonlinear Optical Properties

Renata Layse G. de Paula,^{*,†} Vitor S. Duarte,^{†,‡} Fernanda S. Fernandes,[§] Wesley F. Vaz,[†] Italo N. Ribeiro,[†] Francisco A. P. Osório,^{||,⊥} Clodoaldo Valverde,^{*,†,#} Guilherme R. Oliveira,[§] and Hamilton B. Napolitano^{*,†,¶}

[†]Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, 75132-40 Anápolis, Goiás, Brazil

[‡]Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veículos- LTDA, 75184-000 Anápolis, Goiás, Brazil

[§]Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, 74001-970 Goiânia, Goiás, Brazil

^{II}Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, 74690-900 Goiânia, Goiás, Brazil

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 74175-120 Goiânia, Goiás, Brazil

[#]Laboratório de Modelagem Molecular Aplicada e Simulação, Universidade Paulista, 74845-090 Goiânia, Goiás, Brazil

[¶]Laboratório de Novos Materiais, Centro Universitário de Anápolis, 75075-010 Anápolis, Goiás, Brazil

ABSTRACT: The application of organic crystals on nonlinear optical (NLO) materials has been increasing in recent years, and compounds like chalcones are interesting due to their significant third-order nonlinear properties. Hereof, we describe the synthesis, molecular structure, supramolecular arrangement, and theoretical calculations for a bromine-chalcone 3-(4-bromophenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]-propenone (BC), which crystallized into noncentrosymmetric space group *Pc*. Also, a comprehensive topological analysis performed by QTAIM highlights the observed halogen bonds on solid state. In addition, the thermal stability was studied in temperatures smaller than 800 °C showing BC crystal as potential optical devices at temperatures up to 250 °C. Finally, the NLO properties indicate a photonic application based on strong third-order nonlinear response.



1. INTRODUCTION

The application of organic crystals in nonlinear optical (NLO) materials has been increasing in recent years due to such materials showing easy manipulation and thus being able to control their NLO properties.^{1,2} The organic crystals are of great interest in application of the deep-ultraviolet,^{3,4} photonics,^{5,6} frequency modulators,⁷ spectroscopy,^{8,9} and data transmission. They generally have high nonlinear characteristics and have versatile synthetic routes for the production of materials with high nonlinearity.¹⁰ The chalcones, being organic compounds of easy manipulation, allow us to change their molecular structure in order to improve the NLO properties. These compounds have a significant balance between optical transparency and optical power limitation performance due to their considerable third-order nonlinear properties.^{11,12} Several researchers found the third-order optical nonlinearities of different chalcone materials.^{13–18} The nonlinear susceptibility in these molecules was found to be of the order of 10^{-22} (m/V)².

In the present work, we described the synthesis, molecular structure, supramolecular arrangement. and theoretical calculations for a new bromine-chalcone 3-(4-bromo-phenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]-propenone (BC) with the

molecular formula $C_{23}H_{17}BrO_3$. The molecular interactions, crystalline packing, and supramolecular arrangement were evaluated by Hirshfeld surfaces (HS).^{2728–32} The topological interaction analysis was performed by quantum theory of atoms in molecules (QTAIM).^{33–35} Also, the thermal stability of the BC crystal was studied at temperatures smaller than 800 °C, and NLO properties were calculated via density functional density (DFT).³⁶

2. EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL PROCEDURES

Synthesis and Crystallization. In a solution of hydroxychalcone 1 (0.1 mmol) in acetone (1.2 mL) was added K_2CO_3 (0.2 mmol), and the system was cooled to 0 °C. Subsequently, phenacyl bromide 2 (0.14 mmol) was added in a single portion, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by TLC and quenched with distilled water (1.2 mL), and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The organic phase

Received:June 25, 2019Revised:September 3, 2019Published:September 16, 2019



was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuum. After recrystallization by slow evaporation of methanol the bromine-chalcone BC was obtained as a yellow crystalline solid in 68% yield (Scheme 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.40 (s, 2H), 7.23 (ddd, 1H, *J* = 8.24, 2.75 e 0.92), 7.44 (m, 2H), 7.53 (m, 7H), 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, *J* = 15.87), 8.02 (dd, 2H, *J* = 8.55 e 1.22).

Single-Crystal X-ray Data Collection. BC molecule crystallized in monoclinic crystalline system and noncentrosymmetric *Pc* space group. The data collection was performed by X-ray diffraction, at low temperature (-153.15 °C), on a Bruker APEX-II CCD diffractometer, with Mo K α ($\lambda =$ 0.710 73 Å) and collection interval 2.682° $\leq \theta \leq$ 28.273°. The crystalline structure was undertaken throughout WinGX platform³⁷ (SHELXS³⁸ for resolution and SHELXL³⁹ for refinement). Once the refined model approached considerably to the theoretical model calculated by SHELXL, there was no need to refine the weight factor. The graphic representations for crystalline structure of BC were obtained by Ortep accomplished in Olex2⁴⁰ and Mercury⁴¹ software. All crystallographic information are available in Table 1, and all data were deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)⁴² (code: 1935001).

Table 1. Crystallography Data and Structure Refinement forBC

$C_{23}H_{17}BrO_{3}$
−153.15 °C
0.71073 Å
monoclinic, Pc
$a = 15.2731 (13) \text{ Å}, \alpha = 90^{\circ}$
$b = 5.0193$ (4) Å, $\beta = 96.1090$ (10)°
$c = 11.8850 (10) \text{ Å}, \gamma = 90^{\circ}$
905.93 (13) Å ³
2, 2
1.544 mg/m ³
2.290 mm^{-1}
428
0.228 mm \times 0.199 mm \times 0.114 mm
2.682°-28.273°
$-19 \le h \le 20, -6 \le k \le 6, -15 \le l \le 15$
$18855/4412 \ (R_{(int)} = 0.0303)$
full-matrix least-squares on F^2
4412/2/259
0.937
$R_1 = 0.0193, wR_2 = 0.0378$
$R_1 = 0.0224, wR_2 = 0.0386$

Hirshfeld Surfaces. HS provided us with information about the interactions between molecules in a crystal through the partitioning of crystalline space into volumes corresponding to each molecule. From this partitioning, the analysis of the local electronic density, and the position of the atoms closest to the HS of each volume (inside and outside), it is possible to observe unique details of this environment.³² From the distance of the nearest internal (di) and outer (de) HS atoms, the mapping of surfaces can be performed,³⁰ and it also allows the construction of a 2D graphic, called the fingerprint, which visually represents all interactions intermolecular together, being unique for each crystalline structure.⁴³ For the analysis of the halogen bonds, the molecular electrostatic potential (MESP) mapped on HS was used since its provides a better visualization of the region where the halogen atoms are located and, consequently, the possible interactions.^{30,44} HS was generated with software CrystalExplorer17.⁴⁵

QTAIM Analysis. The topological analysis can be realized by QTAIM methodology. According to the mechanicalquantum concepts for this methodology, the observable properties are present in its molecular electron density $[\rho(\mathbf{r})]$ that is used for the execution of numerical integrations with the gradient vector $[\nabla \rho(\mathbf{r})]$ as the basic condition for determining molecular topology.^{46,47} The binding energies of the C–Br··· π , C–H···Br, and C–H···O interactions were calculated at the B3LYP/6-311++G(d,p) theory level using the DFT³⁶ coupled in the Gaussian09 package,⁴⁸ and from the generated wave function was performed the topological analysis of the interactions^{33–35} by Multiwfn software.⁴⁹

NLO Properties. The supermolecule (SM) method was used to simulate the crystalline environment polarization effect on the BC molecule,¹¹ in a bulk formed with 2 197 unit cells, each with two asymmetric units, totaling 193 336 atoms. The SM method is an interactive process calculated via DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level which is finalized with the convergence of the total dipole moment.^{10-12,50-59} Several theoretical works show that the SM method is efficient to simulate the third-order nonlinear susceptibility ($\chi^{(3)}$), and the calculated values are close to the experimental results.^{11,60} In order to obtain the NLO properties of the BC crystal, the linear refractive index (*n*) and the third-order nonlinear susceptibility as a function of the applied electric field frequency were calculated. The refractive index is obtained through the Clausius–Mossotti relation, defined by

$$\frac{n(\omega)^2 - 1}{n(\omega)^2 + 2} = \frac{4\pi}{3V} \langle \alpha(-\omega; \, \omega) \rangle \tag{1}$$

where *V* is the unit cell volume and $\langle \alpha(-\omega; \omega) \rangle$ is the average linear polarizability, given by the relationship

$$\langle \alpha(-\omega; \omega) \rangle = \frac{1}{3} \sum_{i=x,y,z} \alpha_{ii}(-\omega; \omega)$$
 (2)

The first hyperpolarizability component parallel to the dipole moment (take as *z*-direction) is given by

$$\beta_{\parallel z} = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^{5} \left(\beta_{zii} + \beta_{izi} + \beta_{iiz} \right)$$
(3)

The third-order nonlinear susceptibility is associated with the average second hyperpolarizability $\langle \gamma(-\omega; \omega, \omega, -\omega) \rangle$ that is related to the intensity-dependent refractive index (IDRI)



Figure 1. Ortep representation of BC with thermal ellipsoids at 50% probability level. Hydrogen atoms are represented as circles of arbitrary radii.



Figure 2. Intermolecular interactions C8–H8A····Cg2, C8–H8B····Cg1, C11–H11···O2, C12–H12···O3, and C10–H10···O1 for BC, along the c and b axes.

that is a special case of the optical Kerr effect. It occurs when an intense optical beam propagates in a medium thereby changing its refractive index. This self-induced refractive index change influences the propagation of the beam. The average second hyperpolarizability IDRI for small frequencies^{61,62} is given by

$$\langle \gamma(-\omega; \,\omega, \,\omega, \,-\omega) \rangle \cong 2 \langle \gamma(-\omega; \,\omega, \,0,0) \rangle - \langle \gamma(0; \,0,0,0) \rangle$$

$$(4)$$

where $\langle \gamma(-\omega; \omega, 0, 0) \rangle$ is the average second hyperpolarizability corresponding to the dc-Kerr effects defined by

$$\langle \gamma(-\omega; \omega, 0, 0) \rangle = \frac{1}{5} (\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz})$$

$$+ \frac{1}{15} [\gamma_{xxyy} + \gamma_{yyxx} + \gamma_{xxzz} + \gamma_{zzxx}$$

$$+ \gamma_{yyzz} + \gamma_{zzyy} + 4(\gamma_{yxyx} + \gamma_{zxzx}$$

$$+ \gamma_{zyzy})] (5)$$

From the average second hyperpolarizability IDRI (eq 3), the third-order nonlinear susceptibility can be estimated by the expression

$$\chi^{(3)}(-\omega;\,\omega,\,\omega,\,-\omega) = f^4 \frac{N\langle \gamma(-\omega;\,\omega,\,\omega,\,-\omega)\rangle}{\epsilon_{\rm o} V} \tag{6}$$

where ϵ_{o} is the vacuum permittivity, N is the number of molecules in the unit cell, and f is the Lorentz local field correction factor, which is given by

$$f = \frac{(n^2 + 2)}{3}$$
(7)

All the computational calculations were performed using the DFT at CAM-B3LYP level with 6-311++G(d,p) basis set in the Gaussian 09 program package.⁴⁸

3. RESULTS AND DISCUSSION

Solid State Characterization. The BC compound crystallized in the monoclinic *Pc* space group, with two independent molecules into unit cell and cell parameters *a* = 15.2731 (13) Å, *b* = 5.0193 (4) Å, *c* = 11.8850 (10) Å, $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$, and $\beta = 96.1090 (10)^{\circ}$ (Table 1). BC molecule has three aromatic rings, with a bromine atom attached to ring 3 and C₈H₇O₂ group attached to ring 2 (Figure 1).

The BC crystal can be regarded by long-range patterned three-dimensional assembly of atoms, and the observed



Figure 3. Intermolecular interactions C21-Br1…Cg1 and C2-H2…Br1 for BC along the *a* axis.

Table 2. Intermolecular Interactions of BC								
D–X…A	d(D-X) (Å)	$d(X \cdots A)$ (Å)	$d(D \cdots A)$ (Å)	$d(D-X\cdots A)$ (deg)	symmetry code			
C21-Br1 Cg1	1.902	3.679	5.476	156.52	-1 + x, 1 - y, -1/2 + z			
C8–H8B Cg1	1.012	2.626	3.459	139.62	x, -1 + y, z			
C8–H8A Cg2	0.931	2.582	3.379	143.84	x, -1 + y, z			
C2-H2 Br1	1.026	3.139	3.950	136.71	1 + x, 1 - y, 1/2 + z			
C10-H10 O1	0.950	2.780	3.690	160.88	x, 3 - y, -1/2 + z			
C11-H11 O1	0.968	2.768	3.236	110.47	x, 2 - y, -1/2 + z			
C11-H11 O2	0.968	2.378	3.290	145.26	x, 2 - y, -1/2 + z			
C12-H12"O3	0.941	2.407	3.198	141.60	x, 1 - y, -1/2 + z			

(b)

molecular interactions drove the molecular packing and crystalline stability.^{63,64} BC presents on its molecular packing the interactions C8–H8A…Cg2 and C8–H8B…Cg1 contributing to growth and stability along the *c* axis (Figure 2a). In contrast, C12–H12…O3, C11–H11…O1, C11–H11…O2, and C10–H10…O1 contribute along the *b* axis (Figure 2b), while C2–H2…Br1, C21–Br1…Cg1 contribute to growth and stability along the *a* axis (Figure 3). The geometric parameters of these interactions are shown in Table 2.



Figure 4. Hirshfeld surface with two views, representing the MESP. Range [-0.03 au (red)-0.03 au (blue)].

The interactions C–H···O and C–H··· π are described in the literature and appear frequently in organic compounds.^{65–73} However, the interactions C–H···Br and C–Br··· π are less frequently observed and are related to biological poten-

tial,^{74–78} protein–ligand interaction,^{79–82} crystal engineering and materials science,^{78,83–86} and NLO materials.^{19–26} In the BC crystal structure, the interactions C2–H2…Br1 and C21– Br1…Cg1 are plainly evident and explain the growth along the *a* axis (Figure 3). In the absence of strong hydrogen bonds, the weak hydrogen bonds can contribute all together to crystalline packing and stability of the BC molecule.⁸⁷

Topological Analysis. The halogen bonds of BC molecule can be described concerning the electrostatic potential considering the surface of the halogen atom.⁸⁸⁻⁹² The halogen bond is a noncovalent interaction between an electrophilic region associated with a halogen atom and a nucleophilic region. These interactions were introduced as the σ -hole concept⁹³ that represents a region of positive electrostatic potential over halogen atoms.⁹⁴ MESP carried out by the HS (Figure 4) indicates a positive electrostatic potential over the bromine atom (σ -hole) and an electronegative region over aromatic ring 1 (Cg1), with the magnitudes of 0.040 au for Br1 and 0.010 au for Cg1, respectively. The positive electrostatic regions described for Br1 interact with the negative electrostatic region of Cg1, indicating the existence of the C21-Br1… Cg1 interaction. Additionally, the presence of an electronegative region perpendicular to (or around) C-Br suggests the interaction of the H2 atom with Br1 to form C2-H2…Br1 interaction.

The fingerprint plot (Figure 5) generated from *de* and *di* distribution represents the contacts present in a molecule and percentage contribution to the stability of the crystalline structure.⁴³ The interactions involving halogen atoms represent 4.9% for Br…C (C21–Br1…Cg1) and 8.6% for H…Br (C2–H2…Br1). The pair of spikes referencing a Br…C (Figure 5a) shows the *de* + *di* distance of approximately 3.6 Å while the pair of spikes referencing H…Br (Figure 5b) is approximately 3.1 Å.

The interactions C2-H2···Br1 and C21-Br1···Cg1 originate through the geometric parameters and electronic density by HS. QTAIM analysis has been used to describe classical



Figure 5. Fingerprints plot with quantitative values of the contacts for BC. These contacts represent 97.1% of the total of the interactions.

8636



Figure 6. Representation of bond critical points (BCP) for BC.

Table 3. Data from the Topological Analysis Performed by the QTAIM Methodology with All Data in au

BCP	$\rho(r)$	$ abla^2 ho$	λ_1	λ_2	Е	$V(r_{\rm bcp})$	G(rcp)	H(r)	interactions
1	0.00627	0.01803	-0.00476	-0.00449	0.05995	-0.00281	0.00366	0.00085	C2-H2 Br1
2	0.00745	0.02351	-0.00389	-0.00262	0.48069	-0.00359	0.00473	0.00114	C21–Br1 […] Cg1
3	0.00399	0.01388	-0.00325	-0.00305	0.06638	-0.00235	0.00291	0.00056	C10-H10 O1
4	0.00946	0.03609	-0.00898	-0.00820	0.09480	-0.00580	0.00741	0.00161	C12-H12 O3
5	0.00639	0.02387	-0.00532	-0.00350	0.51773	-0.00385	0.00491	0.00106	C11-H11 O1
6	0.01050	0.03793	-0.01062	-0.01017	0.04462	-0.00633	0.00791	0.00158	C11-H11 O2

hydrogen bonds, $^{95-98}$ C–H···O interactions, $^{99-103}$ Se···O and Se···N interactions, 104,105 interactions involving π -systems (C–H··· π , N–H··· π , O–H··· π , and π ··· π), $^{106-108}$ dihydrogen bond, $^{109-114}$ and halogen bond. $^{84,115-121}$ Popelier and Koch, 100,109 Carroll and Bader, 122 and Rozas et al. 123 have proposed some criteria to characterize an interaction based on a set of topological properties on electronic density. These properties have been determined for BC and were used to analyze and to compare hydrogen and halogen bonds.

Figure 6 shows the existence of bond critical point (BCP) for interactions present in BC compound. Table 3 shows the observables for each BCP: electron density $[\rho(r)]$, Laplacian of electron density $[\nabla^2 \rho(r)]$, eigenvalues of Hessian matrix λ_1 and λ_2 , ellipticity (ε) , potential energy density [V(r)], Lagrangian kinetic energy [G(r)], and electronic energy

density [H(r)] obtained from the equation H(r) = G(r) + V(r). For hydrogen bonds $\rho(r)$ is small and $\nabla^2 \rho(r)$ is positive and the character of interaction can be measured by the following indicators: $\nabla^2 \rho(r) < 0$ and H(r) < 0, strong interactions with covalent character; $\nabla^2 \rho(r) > 0$ and H(r) < 0, medium strength; and $\nabla^2 \rho(r) > 0$ and H(r) > 0, weak interactions with electrostatic character.^{35,123} For both hydrogen and halogen bonds interactions, the $\nabla^2 \rho(r)$ and H(r) are according to the electrostatic character. For the hydrogen bonds interactions, the $\rho(r)$ are between 0.003 99 and 0.010 50 au while halogen bond interactions are between 0.006 27 and 0.007 450, both according to specific range (0.002–0.035 au) proposed by Popelier for the existence of an interaction.¹⁰⁹ In terms of ellipticity $(\lambda 1/\lambda 2 - 1)$ can measure the extent to which density is preferentially accumulated. For $|\lambda 1| = |\lambda 2|$; $\varepsilon =$ 0, indicating a bond cylindrically symmetrical, and then structural instability is related to substantial bond ellipticities.^{109,124,125} Note that, for bifurcated interactions, the ε (C11-H11···O1) is larger than ε (C11-H11···O2) confirming that C11-H11···O1 is stronger. This is according to geometric parameters because it has smaller interaction distance (D···A = 3.236 Å) than C11-H11···O2 (D···A = 3.690 Å). The ε (C21-Br1···Cg1) is close to ε (C11-H11···O1), indicating that C21-Br1···Cg1 is a relevant interaction. The small values of $\rho(r)$ and positive values H(r) indicate the existence of hydrogen bonds with electrostatic nature, and the results are similar for the halogen bonds; these are good indicators for the existence of these interactions.



Figure 7. TGA/DTG data for BC compound.



Figure 8. Dipole moment values as a function of the iteration steps for BC crystal.

Thermal Analyses. In order to observe the thermal stability of the chalcone derivative BC, thermogravimetric

analysis was performed on the Perkim Elmer Pyris 1TGA equipment located at the Universidade Estadual de Goiás (UEG). The heating rate was 10 °C/min with a nitrogen flow at 20 mL/min, and the temperature range was from 25 to 800 °C. As can be seen in Figure 7, the mass loss starts at 250 °C and increases softly to reach 2% at 300 °C. In the temperature range of 300-400 °C occurs the largest mass loss of approximately 55.5%, and in the range of 400-540 °C a less expressive mass loss of approximately 12.9% can be observed. The BC residual mass was 23.3% at 800 °C. From the DTG curve it is possible to identify the step where the thermal decomposition occurs at temperature range of 325-375 °C. The present TGA/DTG study shows that the BC crystal can be used in optical devices at temperatures up to 250 °C.

NLO Properties. In this section the DFT/CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) results for the electrical parameters of the BC crystal, as the linear polarizability and the second hyperpolarizabilities, are presented as a function of the electric field frequency. First, Figure 8 shows the convergence, after 10 steps, of the total dipole moment (μ) of the BC crystal.

Figure 9 shows the dynamic average linear polarizability $(\langle \alpha(-\omega; \omega) \rangle)$, the average second hyperpolarizability originating from the dc-Kerr effect $(\langle \gamma(-\omega; \omega, 0, 0) \rangle)$, and the average second hyperpolarizability IDRI $(\langle \gamma(-\omega; \omega, \omega, -\omega) \rangle)$ of the BC embedded molecule, which increases monotonically with the electric field frequency increasing. It is noted an increase of 11.5% for the average linear polarizability $(\langle \alpha(-\omega; \omega) \rangle)$ and an increase of 108.3% and 216.6% for the dc-Kerr $(\langle \gamma(-\omega; \omega, 0, 0) \rangle)$ and IDRI $(\langle \gamma(-\omega; \omega, -\omega) \rangle)$ of the molecule embedded. respectively, when comparing the static case with the dynamic at frequency $\omega = 0.086$ au.

The first hyperpolarizability component parallel to the dipole moment (take as z-direction) was calculated, and the results as a function of the electric field frequency are included in Figure 10. Figure 10 shows the first hyperpolarizability (in units of 10^{-30} esu) as a function of the electric field frequency, as it can be seen that the $\beta_{\parallel z}$ values increase with the increasing of the frequency from the static value 4.26×10^{-30} esu up tp 13.97×10^{-30} esu ($\omega = 0.10$ au).

The increasing of the linear refractive index $(n(\omega))$ with the increasing of the electric field frequency (ω) of the BC crystal can be seen in Figure 11. The increase in refraction index $(n(\omega))$ in the frequency range of $0 < \omega < 0.086$ au was 7.1%; this increasing is directly related to the $\langle \alpha(-\omega; \omega) \rangle$ value increasing (Figure 9).



Figure 9. Dynamic results for average linear polarizability ($\langle \alpha(-\omega; \omega) \rangle$ in 10^{-24} esu), average second hyperpolarizability dc-Kerr effect ($\langle \gamma(-\omega; \omega, \omega, 0, 0) \rangle$ in 10^{-36} esu), and average second hyperpolarizability IDRI ($\langle \gamma(-\omega; \omega, \omega, -\omega) \rangle$ in 10^{-36} esu) for the BC molecule embedded.



Figure 10. First hyperpolarizability (in units of 10^{-30} esu) as a function of the electric field frequency.



Figure 11. Linear refractive index $(n(\omega))$ as a function of frequency (ω) .



Figure 12. Third-order macroscopic susceptibility ($\chi^{(3)}$ in 10⁻²² (m/V)²) as a function of electric field frequency (ω).

The third-order nonlinear susceptibility $\chi^{(3)}(-\omega; \omega, \omega, -\omega)$ of the BC crystal was obtained from the $\langle \gamma(-\omega; \omega, \omega, -\omega) \rangle$ value according to eq 4. The DFT/CAM-B3LYP/6-311+G-(d,p) results for $\chi^{(3)}(-\omega; \omega, \omega, -\omega)$ as a function of the electric field frequency are presented in Figure 12, and a monotonic increasing of the $\chi^{(3)}$ values with the increasing of the frequency can be observed. Comparing the static value of $\chi^{(3)}(-\omega; \omega, \omega, -\omega)$ with the value at $\omega = 0.086$ au ($\lambda = 532$ nm) an increasing of 216.6% is found.

Tables 4 and 5 show the values of the refractive index $n(\omega)$ and the third-order nonlinear susceptibility ($\chi^{(3)} = 857.102 \times 10^{-22} \text{ m}^2/\text{V}^2$) at $\omega = 0.086$ au for the BC crystal and experimental results obtained for other structures. As can be seen the $n(\omega)$ values and the $\chi^{(3)}$ values for BC crystal are greater than the experimental results shown in Table 4. The BC crystal presents a third-order nonlinear susceptibility 3.09 times greater than the crystal (2*E*)-3-(3-methylphenyl)-1-(4nitrophenyl)prop-2-en-1-one¹²⁶ and 361.64 times greater than crystal (2*E*)-3[4 (methylsulfanyl) phenyl]-1-(4-nitrophenyl)- Table 4. Comparison of Linear Refraction Index Results $(n(\omega))$ and Third-Order Nonlinear Optical Susceptibility $\chi^{(3)}$ (×10⁻²² (m/V)²) with Experimental Results

	$n(\omega)$	$\chi^{(3)}$
BC (this work)	1.904	857.102
(2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en- 1-one ¹²⁶	1.418	277.100
1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-(2,3-dimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one ¹⁷	1.594	23.830
(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-[4-methylsulfanyl) phenyl] prop-2-en-1-one ¹²⁷	1.363	2.300
(2E)-1-(3-bromophenyl)-3-[4 (methylsulfanyl) phenyl]prop-2-en-1-one ¹²⁷	1.365	1.990
(2E)-3 [4 (methylsulfanyl)phenyl]-1-(4-nitrophenyl) prop-2-en-1-one ¹²⁷	1.360	2.370

Table 5. Comparison of Linear Refraction Index Results $(n(\omega))$ and Third-Order Nonlinear Optical Susceptibility $\chi^{(3)}$ (×10⁻²² (m/V)²) with Theoretical Results

	$n(\omega)$	$\chi^{(3)}$
BC (this work)	1.904	857.102
(7 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-2-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene)-1-(4- nitrobenzylidene) ⁵²	1.82	756.45
(2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en- 1-one 1	2.002	176.400
4,6-dichloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine ¹²⁸	1.613	56.740
(<i>E</i>)-3-(2-bromophenyl)-1-(2-((phenylsulfonyl)amine)- phenyl)prop-2-en-1-one ⁵¹	1.680	25.700

prop-2-en-1-one.¹²⁷ In addition we can highlight that the compound BC shows third-order nonlinear susceptibility greater than two recent works; see refs 51 and 52.

4. CONCLUSIONS

BC molecule was crystallized in the noncentrosymmetric space group Pc. Crystalline solid state stability is ensured by interactions C-H···O, C-H···Br, and C-Br··· π , as confirmed by HS and OTAIM. The results show that the interactions involving halogen atoms (halogen bonds) are essential for the stability and crystalline packing of BC. Using the SM approach and the DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level, the NLO properties of the BC crystal were investigated. The total dipole moment, the average linear polarizability, and the average second hyperpolarizabilities, related with the dc-Kerr effect and with the IDRI process, were calculated. From these values the linear refractive index and the third-order macroscopic susceptibility were calculated as a function of the electric field frequency. Additionally, the values of the third-order macroscopic susceptibility ($\chi^{(3)} = 857.102 \times 10^{-22} \text{ m}^2/\text{V}^2$) at ω = 0.086 au (λ = 532 nm) of the BC crystal presented values varying from 3 to 361 times higher than the experimental results founded in the literature (Table 4). Compound BC has a donor-acceptor system, so the charge can be transferred throughout phenyl rings from the bromine group, which is responsible for determining the properties of the NLO. Phenyl rings essentially act as a bridge in the presence of strong donor-acceptor substituents, and this is one reason for obtaining nonzero values of static and dynamic hyperpolarizabilities as microscopic NLO responses.

The optical nonlinearity showed strong dependence upon the wavelength highlighting the material as potential for use in nonlinear photonics, in particular at technologically relevant wavelengths, such as the telecommunications C band. Also, the TGA/DTG study of BC crystal shows that it can be used in optical devices at temperatures up to 250 °C. Finally, BC crystal shows a strong third-order nonlinear response and could be promising for practical nonlinear photonic applications.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: renata.fisicaueg@gmail.com.

*E-mail: valverde@ueg.br.

*E-mail: hbnapolitano@gmail.com. Phone: +55 (62) 3328-1156.

ORCID 0

Clodoaldo Valverde: 0000-0002-1656-4981

Hamilton B. Napolitano: 0000-0002-6047-9995

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful for thank the financial support of Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goias (FAPEG) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). X-ray data collection was undertaken at the Department of Chemistry and Biochemistry of the University of Notre Dame. Theoretical Calculations were developed with support of the High Performance Computing Center of UEG.

REFERENCES

(1) Kamanina, N. V.; Serov, S. V.; Shurpo, N. A.; Likhomanova, S. V.; Timonin, D. N.; Kuzhakov, P. V.; Rozhkova, N. N.; Kityk, I. V.; Plucinski, K. J.; Uskokovic, D. P. Polyimide-Fullerene Nanostructured Materials for Nonlinear Optics and Solar Energy Applications. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.* **2012**, *23*, 1538.

(2) Likhomanova, S. V.; Kamanina, N. V. COANP-Fullerenes System for Optical Modulation. J. Phys.: Conf. Ser. 2016, 741, 012146.

(3) Mutailipu, M.; Zhang, M.; Zhang, B.; Wang, L.; Yang, Z.; Zhou, X.; Pan, S. SrB5O7F3 Functionalized with [B5O9F3]6– Chromophores: Accelerating the Rational Design of Deep-Ultraviolet Nonlinear Optical Materials. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (21), 6095–6099.

(4) Wang, X.; Wang, Y.; Zhang, B.; Zhang, F.; Yang, Z.; Pan, S. CsB4O6F: A Congruent-Melting Deep-Ultraviolet Nonlinear Optical Material by Combining Superior Functional Units. *Angew. Chem., Int. Ed.* **201**7, *56* (45), 14119–14123.

(5) Lu, L.; Liang, Z.; Wu, L.; Chen, Y.; Song, Y.; Dhanabalan, S. C.; Ponraj, J. S.; Dong, B.; Xiang, Y.; Xing, F.; et al. Few-Layer Bismuthene: Sonochemical Exfoliation, Nonlinear Optics and Applications for Ultrafast Photonics with Enhanced Stability. *Laser Photon. Rev.* **2018**, *12* (1), 1700221.

(6) Salvi, R.; Cerqueira-Coutinho, C.; Ricci, E., Jr.; Santos, N.; Pinto, S. R.; Bernardes, E. S.; Lopes, P.; Araujo, B. D.; Santos-Oliveira, R.; Salvi, R.; et al. Diagnosing Lung Cancer Using Etoposide Microparticles Labeled with Tc. *Artif. Cells Nanomed Biotechnol.* **2017**, *1401* (March), DOI: 10.1080/21691401.2017.1307848.

(7) Shi, G.; Wang, Y.; Zhang, F.; Zhang, B.; Yang, Z.; Hou, X.; Pan, S.; Poeppelmeier, K. R. Finding the Next Deep-Ultraviolet Nonlinear Optical Material: NH4B4O6F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10645.

(8) Luo, M.; Liang, F.; Song, Y.; Zhao, D.; Xu, F.; Ye, N.; Lin, Z. M 2 B 10 O 14 F 6 (M = Ca, Sr): Two Noncentrosymmetric Alkaline Earth Fluorooxoborates as Promising Next-Generation Deep-Ultraviolet Nonlinear Optical Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (11), 3884–3887.

(9) Zhao, H.; Han, S.; Hui, R.; Cui, Q. Nonlinear Optical Spectroscopy of Two-Dimensional Materials. Ph.D.Thesis, University of Kansas, 2017.

(10) Castro, A. N.; Almeida, L. R.; Anjos, M. M.; Oliveira, G. R.; Napolitano, H. B.; Valverde, C.; Baseia, B. Theoretical Study on the Third-Order Nonlinear Optical Properties and Structural Characterization of 3-Acetyl-6-Bromocoumarin. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, 653, 122.

(11) Valverde, C.; Osório, F. A. P.; Fonseca, T. L.; Baseia, B. DFT Study of Third-Order Nonlinear Susceptibility of a Chalcone Crystal. *Chem. Phys. Lett.* **2018**, *706*, 170.

(12) Murthy, P. K.; Valverde, C.; Suneetha, V.; Armaković, S.; Armaković, S. J.; Rani, N. U.; Naidu, N. V. An Analysis of Structural and Spectroscopic Signatures, the Reactivity Study of Synthetized 4,6-Dichloro-2-(Methylsulfonyl)Pyrimidine: A Potential Third-Order Nonlinear Optical Material. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1186*, 263–275.

(13) Sheik-Bahae, M.; Said, A. A.; Wei, T.-H.; Hagan, D. J.; Van Stryland, E. W. Sensitive Measurement of Optical Nonlinearities Using a Single Beam. *IEEE J. Quantum Electron.* **1990**, *26* (4), 760–769.

(14) Kiran, A. J.; Chandrasekharan, K.; Nooji, S. R.; Shashikala, H. D.; Umesh, G.; Kalluraya, B. $\chi(3)$ Measurements and Optical Limiting in Dibenzylideneacetone and Its Derivatives. *Chem. Phys.* **2006**, 324 (2–3), 699–704.

(15) Gu, B.; Ji, W.; Patil, P. S.; Dharmaprakash, S. M. Ultrafast Optical Nonlinearities and Figures of Merit in Acceptor-Substituted 3,4,5-Trimethoxy Chalcone Derivatives: Structure-Property Relationships. J. Appl. Phys. **2008**, 103 (10), 103511.

(16) Ravindra, H. J.; Chandrashekaran, K.; Harrison, W. T. A.; Dharmaprakash, S. M. Structure and NLO Property Relationship in a Novel Chalcone Co-Crystal. *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* **2009**, *94* (3), 503–511.

(17) Prabhu, A. N.; Upadhyaya, V.; Jayarama, A.; Subrahmanya Bhat, K. Synthesis, Growth and Characterization of π Conjugated Organic Nonlinear Optical Chalcone Derivative. *Mater. Chem. Phys.* **2013**, 138, 179.

(18) Maidur, S. R.; Patil, P. S.; Rao, S. V.; Shkir, M.; Dharmaprakash, S. M. Experimental and Computational Studies on Second-and Third-Order Nonlinear Optical Properties of a Novel D- π -A Type Chalcone Derivative: 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(4-Nitrophenyl) Prop-2-En-1-One. *Opt. Laser Technol.* **2017**, *97*, 219–228.

(19) Xue, D.; Zhang, S. Chemical Bond Analysis of the Correlation between Crystal Structure and Nonlinear Optical Properties of Complex Crystals. *Phys. B* **1999**, *262* (1–2), 78–83.

(20) Katritzky, A. R.; Lobanov, V. S.; Karelson, M. QSPR: The Correlation and Quantitative Prediction of Chemical and Physical Properties from Structure. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24* (4), 279.

(21) Katritzky, A. R.; Kuanar, M.; Slavov, S.; Hall, C. D.; Karelson, M.; Kahn, I.; Dobchev, D. A. Quantitative Correlation of Physical and Chemical Properties with Chemical Structure: Utility for Prediction. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (10), 5714–5789.

(22) Katritzky, A. R.; Maran, U.; Lobanov, V. S.; Karelson, M. Structurally Diverse Quantitative Structure–Property Relationship Correlations of Technologically Relevant Physical Properties. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, 40 (1), 1–18.

(23) Caronna, T.; Liantonio, R.; Logothetis, T. A.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. Halogen Bonding and $\Pi \cdots \pi$ Stacking Control Reactivity in the Solid State. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (14), 4500– 4501.

(24) Sarma, J. A. R. P.; Allen, F. H.; Hoy, V. J.; Howard, J. A. K.; Thaimattam, R.; Biradha, K.; Desiraju, G. R. Design of an SHG-Active Crystal, 4-Iodo-4'-Nitrobiphenyl: The Role of Supramolecular Synthons. *Chem. Commun.* **1997**, *1*, 101–102.

(25) Saha, B. K.; Nangia, A.; Nicoud, J.-F. Using Halogen…Halogen Interactions to Direct Noncentrosymmetric Crystal Packing in Dipolar Organic Molecules. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6* (6), 1278– 1281.

(26) Riley, K. E.; Hobza, P. Investigations into the Nature of Halogen Bonding Including Symmetry Adapted Perturbation Theory Analyses. J. Chem. Theory Comput. **2008**, 4 (2), 232–242.

(27) Virkki, M.; Tuominen, O.; Forni, A.; Saccone, M.; Metrangolo, P.; Resnati, G.; Kauranen, M.; Priimagi, A. Halogen Bonding

Enhances Nonlinear Optical Response in Poled Supramolecular Polymers. J. Mater. Chem. C 2015, 3 (13), 3003–3006.

(28) Cariati, E.; Forni, A.; Biella, S.; Metrangolo, P.; Meyer, F.; Resnati, G.; Righetto, S.; Tordin, E.; Ugo, R. Tuning Second-Order NLO Responses through Halogen Bonding. *Chem. Commun.* **2007**, *25*, 2590.

(29) Wang, Y.; Pan, S. Recent Development of Metal Borate Halides: Crystal Chemistry and Application in Second-Order NLO Materials. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *323*, 15–35.

(30) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld Surface Analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11* (1), 19–32.

(31) McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. *Chem. Commun.* **2007**, *37*, 3814.

(32) McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60* (6), 627–668.

(33) Bader, R. F. W. A. Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (5), 893–928.

(34) Bader, R. F. W. Atoms in Molecules. Acc. Chem. Res. 1985, 18 (1), 9–15.

(35) Bader, R. F. W. Atoms in Molecules: A Quantum Theory; Clarendon Press, Oxford, U.K., 1990.

(36) Burke, K. Perspective on Density Functional Theory. J. Chem. Phys. 2012, 136, 150901.

(37) Farrugia, L. J. WinGX Suite for Small-Molecule Single-Crystal Crystallography. J. Appl. Crystallogr. **1999**, 32, 837.

(38) Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX; 2008; pp 112–122.
(39) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL.
Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem. 2015, 71 (1), 3–8.

(40) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program; 2009; pp 2008–2010. DOI: 10.1107/S0021889808042726.

(41) 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. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39 (3), 453–457.

(42) 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.* **2016**, *72*, 171.

(43) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. Fingerprinting Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *CrystEngComm* **2002**, *4* (66), 378–392.

(44) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D. Electrostatic Potentials Mapped on Hirshfeld Surfaces Provide Direct Insight into Intermolecular Interactions in Crystals. *CrystEngComm* **2008**, DOI: 10.1039/b715227b

(45) Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D.; M. A. S; Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystalExplorer17*; University of Western Australia, 2012.

(46) Duarte, V.; Custodio, J.; dos Anjos, M.; Borges, N.; Oliveira, G.; Napolitano, H. Benzodioxol Group Driving Supramolecular Arrangement of Two Tri-Methoxy Chalcones onto B-Secretase 1 Enzyme Active Site. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, DOI: 10.21577/0103-5053.20190101

(47) Bader, R. F. W. The Quantum Mechanical Basis of Conceptual Chemistry. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136* (6), 819–854.

(48) Frisch, M.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. *Gaussian 09*, revision D. 01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

(49) Lu, T.; Chen, F. Multiwfn : A Multifunctional Wavefunction Analyzer; 2011. DOI: 10.1002/jcc.22885.

(50) Valverde, C.; de Lima e Castro, S. A.; Vaz, G. R.; de Almeida Ferreira, J. L.; Baseia, B.; Osório, F. A. P. Third-Order Nonlinear Optical Properties of a Carboxylic Acid Derivative. *Acta Chim. Slov.* **2018**, 65 (3), 739–749. (51) Custodio, J. M. F.; D'Oliveira, G. D. C.; Gotardo, F.; Cocca, L. H. Z.; De Boni, L.; Perez, C. N.; Maia, L. J. Q.; Valverde, C.; Osório, F. A. P.; Napolitano, H. B. Chalcone as Potential Nonlinear Optical Material: A Combined Theoretical, Structural, and Spectroscopic Study. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 5931.

(52) Custodio, J. M. F.; Ternavisk, R. R.; Ferreira, C. J. S.; Figueredo, A. S.; Aquino, G. L. B.; Napolitano, H. B.; Valverde, C.; Baseia, B. Using the Supermolecule Approach To Predict the Nonlinear Optics Potential of a Novel Asymmetric Azine. *J. Phys. Chem. A* 2019, 123 (1), 153–162.

(53) Baseia, B.; Osório, F.; Lima, L.; Valverde, C. Effects of Changing Substituents on the Non-Linear Optical Properties of Two Coumarin Derivatives. *Crystals* **2017**, *7* (6), 158.

(54) Almeida, L. R.; Anjos, M. M.; Ribeiro, G. C.; Valverde, C.; Machado, D. F. S.; Oliveira, G. R.; Napolitano, H. B.; de Oliveira, H. C. B. Synthesis, Structural Characterization and Computational Study of a Novel Amino Chalcone: A Potential Nonlinear Optical Material. *New J. Chem.* **2017**, *41* (4), 1744–1754.

(55) Valverde, C.; Rodrigues, R. F. N.; Machado, D. F. S.; Baseia, B.; de Oliveira, H. C. B. Effect of the Crystalline Environment on the Third-Order Nonlinear Optical Properties of L-Arginine Phosphate Monohydrate: A Theoretical Study. *J. Mol. Model.* **2017**, *23* (4), 122.

(56) Rodrigues, R. F. N.; Almeida, L. R.; Santos, F. G. d.; Carvalho, P. S.; Souza, W. C. de; Moreira, K. S.; Aquino, G. L. B. de; Valverde, C.; Napolitano, H. B.; Baseia, B. Solid State Characterization and Theoretical Study of Non-Linear Optical Properties of a Fluoro-N-Acylhydrazide Derivative. *PLoS One* **2017**, *12* (4), e0175859.

(57) Castro, A. N.; Osório, F. A. P.; Ternavisk, R. R.; Napolitano, H. B.; Valverde, C.; Baseia, B. Theoretical Investigations of Nonlinear Optical Properties of Two Crystalline Acetamides Structures Including Polarization Effects of Their Environment. *Chem. Phys. Lett.* **2017**, *681*, 110–123.

(58) Valverde, C.; Vaz, W. F.; Custodio, J. M. F.; Duarte, V. S.; Carvalho, P. S., Jr.; Figueredo, A. S.; de Aquino, G. L. B.; Baseia, B.; Napolitano, H. B. The Solid State Structure and Environmental Polarization Effect of a Novel Asymmetric Azine. *New J. Chem.* **2017**, *41* (19), 11361–11371.

(59) Custodio, J. M. F.; Santos, F. G.; Vaz, W. F.; Cunha, C. E. P.; Silveira, R. G.; Anjos, M. M.; Campos, C. E. M.; Oliveira, G. R.; Martins, F. T.; da Silva, C. C.; et al. Molecular Structure of Hybrid Imino-Chalcone in the Solid State: X-Ray Diffraction, Spectroscopy Study and Third-Order Nonlinear Optical Properties. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1157*, 210–221.

(60) Santos, O. L.; Fonseca, T. L.; Sabino, J. R.; Georg, H. C.; Castro, M. A. Polarization Effects on the Electric Properties of Urea and Thiourea Molecules in Solid Phase. *J. Chem. Phys.* **2015**, *143* (23), 234503.

(61) Marques, S.; Castro, M. A.; Leão, S. A.; Fonseca, T. L. Second Hyperpolarizability of the Calcium-Doped Lithium Salt of Pyridazine Li-H3C4N2 ··· Ca. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, 659, 76.

(62) Maldonado, M.; Baltar, H. T. M. C. M.; Gomes, A. S. L.; Vaia, R.; Park, K.; Che, J.; Hsiao, M.; De Araújo, C. B.; Baev, A.; Prasad, P. N. Coupled-Plasmon Induced Optical Nonlinearities in Anisotropic Arrays of Gold Nanorod Clusters Supported in a Polymeric Film. *J. Appl. Phys.* **2017**, *121*, 143103.

(63) Giacovazzo, C. Fundamentals of Crystallography; Oxford University Press: New York, 2011.

(64) Glusker, J. P.; Trueblood, K. N. Crystal Structure Analysis—A Primer, third ed.; Oxford University Press: New York, 2010.

(65) Munshi, P.; Guru Row, T. N. Evaluation of Weak Intermolecular Interactions in Molecular Crystals via Experimental and Theoretical Charge Densities. *Crystallogr. Rev.* 2005, *11* (3), 150–153.

(66) Nishio, M. The CH/ π Hydrogen Bond in Chemistry. Conformation, Supramolecules, Optical Resolution and Interactions Involving Carbohydrates. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13* (31), 13873.

(67) Nishio, M. CH/ π Hydrogen Bonds in Crystals. *CrystEngComm* **2004**, 6 (27), 130.

(68) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. The Magnitude of the CH/π Interaction between Benzene and Some Model Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3746.

(69) Gu, Y.; Kar, T.; Scheiner, S. Fundamental Properties of the CH…O Interaction: Is It a True Hydrogen Bond? *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (40), 9411–9422.

(70) Lavanya, P.; Ramaiah, S.; Anbarasu, A. Influence of C-H…O Interactions on the Structural Stability of β -Lactamases. J. Biol. Phys. **2013**, 39 (4), 649–663.

(71) Derewenda, Z. S.; Lee, L.; Derewenda, U. The Occurrence of C-H…O Hydrogen Bonds in Proteins. *J. Mol. Biol.* **1995**, 252 (2), 248–262.

(72) Dragelj, J. L.; Janjić, G. V.; Veljković, D. Ž.; Zarić, S. D. Crystallographic and Ab Initio Study of Pyridine CH–O Interactions: Linearity of the Interactions and Influence of Pyridine Classical Hydrogen Bonds. *CrystEngComm* **2013**, *15* (48), 10481.

(73) Ramanathan, K.; Shanthi, V.; Sethumadhavan, R. C-H···O Interactions Stabilize the Structure of the Therapeutic Proteins: A Computational Study. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2011**, *3* (3), 324– 329.

(74) Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M. Principles and Applications of Halogen Bonding in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (4), 1363–1388.

(75) Ford, M. C.; Ho, P. S. Computational Tools To Model Halogen Bonds in Medicinal Chemistry. J. Med. Chem. 2016, 59 (5), 1655–1670.

(76) Scholfield, M. R.; Zanden, C. M. V.; Carter, M.; Ho, P. S. Halogen Bonding (X-Bonding): A Biological Perspective. *Protein Sci.* **2013**, 22 (2), 139–152.

(77) Jorgensen, W. L.; Schyman, P. Treatment of Halogen Bonding in the OPLS-AA Force Field: Application to Potent Anti-HIV Agents. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8* (10), 3895–3901.

(78) Beale, T. M.; Chudzinski, M. G.; Sarwar, M. G.; Taylor, M. S. Halogen Bonding in Solution: Thermodynamics and Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (4), 1667–1680.

(79) Riley, K.; Tran, K.-A. Strength and Character of $R-X\cdots\pi$ Interactions Involving Aromatic Amino Acid Sidechains in Protein-Ligand Complexes Derived from Crystal Structures in the Protein Data Bank. *Crystals* **2017**, 7 (9), 273.

(80) Matter, H.; Nazaré, M.; Güssregen, S.; Will, D. W.; Schreuder, H.; Bauer, A.; Urmann, M.; Ritter, K.; Wagner, M.; Wehner, V. Evidence for C-Cl/C-Br… π Interactions as an Important Contribution to Protein-Ligand Binding Affinity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48 (16), 2911–2916.

(81) Sirimulla, S.; Bailey, J. B.; Vegesna, R.; Narayan, M. Halogen Interactions in Protein–Ligand Complexes: Implications of Halogen Bonding for Rational Drug Design. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, *53* (11), 2781–2791.

(82) Riley, K. E.; Hobza, P. Strength and Character of Halogen Bonds in Protein-Ligand Complexes. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (10), 4272-4278.

(83) Meyer, F.; Dubois, P. Halogen Bonding at Work: Recent Applications in Synthetic Chemistry and Materials Science. *CrystEngComm* **2013**, *15* (16), 3058–3071.

(84) Metrangolo, P.; Resnati, G. Halogen Bonding: A Paradigm in Supramolecular Chemistry. *Chem. - Eur. J.* **2001**, 7 (12), 2511–2519.

(85) Metrangolo, P.; Resnati, G.; Pilati, T.; Biella, S. Halogen Bonding in Crystal Engineering. In *Halogen Bonding*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; pp 105–136. DOI: 10.1007/ 430 2007 060.

(86) Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R. Halogen Bonds in Crystal Engineering: Like Hydrogen Bonds yet Different. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (8), 2514–2524.

(87) Sureshan, K. M.; Gonnade, R. G. Weak Becomes Strong: Remarkable Strength of C-H… π Hydrogen Bond in the Presence of O-H…O Hydrogen Bonds in the Crystal Stabilization. *CrystEng*-*Comm* **2013**, *15* (9), 1676. (88) Brinck, T.; Murray, J. S.; Politzer, P. Molecular Surface Electrostatic Potentials and Local Ionization Energies of Group V-VII Hydrides and Their Anions: Relationships for Aqueous and Gas-Phase Acidities. *Int. J. Quantum Chem.* **1993**, *48* (2), 73–88.

(89) Auffinger, P.; Hays, F. A.; Westhof, E.; Ho, P. S. Halogen Bonds in Biological Molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (48), 16789–16794.

(90) Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y.; Murray, J. S. An Overview of Halogen Bonding. *J. Mol. Model.* **2007**, *13* (2), 305–311. (91) Esrafili, M. D. A. Theoretical Investigation of the Character-

istics of Hydrogen/Halogen Bonding Interactions in Dibromo-Nitroaniline. J. Mol. Model. 2013, 19 (3), 1417–1427.

(92) Shukla, R.; Panini, P.; McAdam, C. J.; Robinson, B. H.; Simpson, J.; Tagg, T.; Chopra, D. Characterization of Non-Classical C Br $\cdots \pi$ Interactions in (E)-1,3-Dibromo-5-(2-(Ferrocenyl)Vinyl)-Benzene and Related Derivatives of Ferrocene. *J. Mol. Struct.* **201**7, 1131, 16–24.

(93) Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. Halogen Bonding: The σ -Hole. J. Mol. Model. 2007, 13 (2), 291–296.

(94) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. Expansion of the σ -Hole Concept. J. Mol. Model. 2009, 15 (6), 723–729.

(95) Ośmiałowski, B. Substituent Effects in Hydrogen Bonding: DFT and QTAIM Studies on Acids and Carboxylates Complexes with Formamide. *J. Mol. Model.* **2014**, *20* (8), 2356.

(96) Nikolaienko, T. Y.; Bulavin, L. A.; Hovorun, D. M. Bridging QTAIM with Vibrational Spectroscopy: The Energy of Intramolecular Hydrogen Bonds in DNA-Related Biomolecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (20), 7441.

(97) Vener, M. V.; Manaev, A. V.; Egorova, A. N.; Tsirelson, V. G. QTAIM Study of Strong H-Bonds with the O-H···A Fragment (A = O, N) in Three-Dimensional Periodical Crystals. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (6), 1155–1162.

(98) Gatti, C.; Saunders, V. R.; Roetti, C. Crystal Field Effects on the Topological Properties of the Electron Density in Molecular Crystals: The Case of Urea. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101* (12), 10686– 10696.

(99) Vashchenko, A. V.; Afonin, A. V. Comparative Estimation of the Energies of Intramolecular C–H···O, N–H···O, and O–H···O Hydrogen Bonds According to the QTAIM Analysis and NMR Spectroscopy Data. J. Struct. Chem. **2014**, 55 (4), 636–643.

(100) Koch, U.; Popelier, P. L. A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99 (24), 9747–9754.

(101) Yurenko, Y. P.; Zhurakivsky, R. O.; Samijlenko, S. P.; Hovorun, D. M. Intramolecular CH···O Hydrogen Bonds in the AI and BI DNA-like Conformers of Canonical Nucleosides and Their Watson-Crick Pairs. Quantum Chemical and AIM Analysis. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2011**, *29* (1), 51–65.

(102) Wojtulewski, S.; Grabowski, S. J. Blue-Shifting C-H···Y Intramolecular Hydrogen Bonds – DFT and AIM Analyses. *Chem. Phys.* **2005**, 309 (2–3), 183–188.

(103) Baryshnikov, G. V.; Minaev, B. F.; Minaeva, V. A.; Baryshnikova, A. T.; Pittelkow, M. DFT and QTAIM Study of the Tetra-Tert-Butyltetraoxa[8]Circulene Regioisomers Structure. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1026*, 127–132.

(104) Iwaoka, M.; Komatsu, H.; Katsuda, T.; Tomoda, S. Nature of Nonbonded Se…O Interactions Characterized by ¹⁷ O NMR Spectroscopy and NBO and AIM Analyses. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (16), 5309–5317.

(105) Sarma, B. K.; Mugesh, G. Theoretical Investigation on the Effect of Different Nitrogen Donors on Intramolecular Se…N Interactions. *ChemPhysChem* **2009**, *10* (17), 3013–3020.

(106) Dom, J. J.; Michielsen, B.; Maes, B. U. W.; Herrebout, W. A.; van der Veken, B. J. The C–H··· π Interaction in the Halothane/ Ethene Complex: A Cryosolution Infrared and Raman Study. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, 469 (1–3), 85–89.

(107) Mohan, N.; Vijayalakshmi, K. P.; Koga, N.; Suresh, C. H. Comparison of Aromatic $NH\cdots\pi$, $OH\cdots\pi$, and $CH\cdots\pi$ Interactions of

Alanine Using MP2, CCSD, and DFT Methods. J. Comput. Chem. 2010, 28, DOI: 10.1002/jcc.21582

(108) Grabowski, S. J.; Lipkowski, P. Characteristics of X-H… π Interactions: Ab Initio and QTAIM Studies. J. Phys. Chem. A 2011, 115 (18), 4765–4773.

(109) Popelier, P. L. A. Characterization of a Dihydrogen Bond on the Basis of the Electron Density. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1873–1878.

(110) Lipkowski, P.; Grabowski, S. J.; Robinson, T. L.; Leszczynski, J. Properties of the C-H···H Dihydrogen Bond: An Ab Initio and Topological Analysis. J. Phys. Chem. A **2004**, 108 (49), 10865-10872.

(111) Yu, W.; Lin, Z.; Huang, Z. Coexistence of Dihydrogen, Blueand Red-Shifting Hydrogen Bonds in an Ultrasmall System: Valine. *ChemPhysChem* **2006**, 7 (4), 828–830.

(112) Matta, C. F.; Hernández-Trujillo, J.; Tang, T.-H.; Bader, R. F. W. Hydrogen–Hydrogen Bonding: A Stabilizing Interaction in Molecules and Crystals. *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9* (9), 1940–1951.

(113) Calhorda, M. J.; Lopes, P. E. An 'Atoms in Molecules' (AIM) Analysis of the Dihydrogen Bond in Organometallic Compounds. J. Organomet. Chem. 2000, 609 (1-2), 53-59.

(114) de Almeida, L. R.; Carvalho, P. S.; Napolitano, H. B.; Oliveira, S. S.; Camargo, A. J.; Figueredo, A. S.; de Aquino, G. L. B.; Carvalho-Silva, V. H. Contribution of Directional Dihydrogen Interactions in the Supramolecular Assembly of Single Crystals: Quantum Chemical and Structural Investigation of C 17 H 17 N 3 O 2 Azine. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17* (10), 5145–5153.

(115) Grabowski, S. J. QTAIM Characteristics of Halogen Bond and Related Interactions. J. Phys. Chem. A 2012, 116 (7), 1838–1845.

(116) Syzgantseva, O. A.; Tognetti, V.; Joubert, L. On the Physical Nature of Halogen Bonds: A QTAIM Study. J. Phys. Chem. A 2013, 117 (36), 8969–8980.

(117) Amezaga, N. J. M.; Pamies, S. C.; Peruchena, N. M.; Sosa, G. L. Halogen Bonding: A Study Based on the Electronic Charge Density. J. Phys. Chem. A 2010, 114 (1), 552–562.

(118) Esrafili, M. D. Investigation of H-Bonding and Halogen-Bonding Effects in Dichloroacetic Acid: DFT Calculations of NQR Parameters and QTAIM Analysis. *J. Mol. Model.* **2012**, *18* (12), 5005–5016.

(119) Wang, Y.-H.; Zou, J.-W.; Lu, Y.-X.; Yu, Q.-S.; Xu, H.-Y. Single-Electron Halogen Bond: Ab Initio Study. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107* (2), 501–506.

(120) Esrafili, M. D.; Hadipour, N. L. Characteristics and Nature of Halogen Bonds in Linear Clusters of NCX (X = Cl, and Br): An Ab Initio, NBO and QTAIM Study. *Mol. Phys.* **2011**, *109* (20), 2451–2460.

(121) Jabłoński, M.; Palusiak, M. Nature of a Hydride-Halogen Bond. A SAPT-, QTAIM-, and NBO-Based Study. J. Phys. Chem. A 2012, 116 (9), 2322-2332.

(122) Carroll, M. T.; Bader, R. F. W. An Analysis of the Hydrogen Bond in BASE-HF Complexes Using the Theory of Atoms in Molecules. *Mol. Phys.* **1988**, *65* (3), *695–722*.

(123) Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J. Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (45), 11154–11161.

(124) Hilal, R.; Aziz, S. G.; Alyoubi, A. O.; Elroby, S. Quantum Topology of the Charge Density of Chemical Bonds. QTAIM Analysis of the C-Br and O-Br Bonds. *Procedia Comput. Sci.* 2015, *51*, 1872–1877.

(125) López, C. S.; Faza, O. N.; Cossío, F. P.; York, D. M.; De Lera, A. R. Ellipticity: A Convenient Tool To Characterize Electrocyclic Reactions. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 1734.

(126) Prabhu, S. R.; Jayarama, A.; Chandrasekharan, K.; Upadhyaya, V.; Ng, S. W. Synthesis, Growth, Structural Characterization, Hirshfeld Analysis and Nonlinear Optical Studies of a Methyl Substituted Chalcone. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1136*, 244.

(127) D'Silva, E. D.; Podagatlapalli, G. K.; Venugopal Rao, S.; Dharmaprakash, S. M. Study on Third-Order Nonlinear Optical Properties of 4-Methylsulfanyl Chalcone Derivatives Using Picosecond Pulses. *Mater. Res. Bull.* **2012**, *47*, 3552. (128) Murthy, P. K.; Valverde, C.; Suneetha, V.; Armakovic, S.; Rani, N. U.; Naidu, N. V.; Armakovic, S. J. An Analysis of Structural and Spectroscopic Signatures, the Reactivity Study of Synthetized 4, 6-Dichloro-2- (Methylsulfonyl) Pyrimidine : A Potential Third-Order. J. Mol. Struct. 2019, 1186, 263.

energy&fuels

pubs.acs.org/EF

Comparative Study of Chalcones and Their Potential as Additives for Biofuels

Eduardo C. M. Faria,* Vitor S. Duarte, Renata Layse G. de Paula, Aline M. da Silva, Fernanda S. Fernandes, Wesley F. Vaz, Guilherme R. Oliveira, and Hamilton B. Napolitano*

Cite This: Energy Fue	els 2021, 35, 552–560	Read Read	Online	
ACCESS	LIII Metrics & More		E Article Recommendations	

ABSTRACT: The use of fossil fuels represents a large part of the world's energy availability. The burning of these fuels is related to several global problems. They are nonrenewable sources of energy, and therefore, there is a growing demand for new renewable fuels with less environmental impact, such as biofuels. Although there are some problems related to biofuels, such as low oxidation stability and less energy availability, additives can be used to preserve their properties. To this end, a comparative study was carried out between two chalcones that presented good values of calorific power. This study contains structural analysis, theoretical calculations, and energy analysis, in order to understand the structural differences, as well as the supramolecular arrangement and physical–chemical properties. The evaluated results can contribute to the characterization of these chalcones as potential additives and support future studies.

1. INTRODUCTION

The use of fossil fuels (oil, natural gas, coal, etc.) represents a large part of the world's energy demand; however, these fuels are destined for depletion in the future. Beyond the future scarcity, the combustion of these products is related to several global problems such as air pollution,¹ global warming,^{2,3} the greenhouse effect,⁴ and so forth. Therefore, looking for renewable and less polluting fuels is an interesting solution to these problems. To this end, biofuels (biodiesel, ethanol, etc.) are a good alternative because they are renewable sources of energy and have biodegradable products produced from biomass.⁵ Biodiesel, which in internal combustion vehicles favors the reduction of the emission of atmospheric pollutants, is an interesting example in this context.⁶ However, there are some problems related to biofuels that prevent their consolidation in the global energy matrix, such as lower storage stability, associated with poor oxidation stability, and lower energy availability, which affects the quality and use of this fuel.^{7,8}

The use of additives can preserve the properties of the fuel, and several studies evaluating the efficiency of additives for biofuels show improvements in the stability of the additive, generating better energy efficiencies.^{9,10} The proliferation of microorganisms (fungi and bacteria) contribute to the degradation of a fuel, so potential compounds with properties such as antifungal, antibacterial, and antioxidant properties and good energy availability can be candidates for possible fuel additives.¹¹ Chalcones are widely studied compounds because they have these properties.^{12–25} Therefore, analyzing and understanding their chemical structure and related properties are critical to supporting future studies of chalcones as potential additives.

In this paper, we report a comparative analysis between chalcones 1-[3-(2-0x0-2-phenyl-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-pro-

penone (chalcone I) and 4-(4-chloro-phenyl)-1-[4-(2-oxo-2-phenyl-ethoxy)-phenyl]-butan-2-one (chalcone II).²⁵ The supramolecular arrangements of I and II were analyzed by X-ray diffraction and Hirshfeld surfaces (HSs).^{26–28} The energy analysis was carried out experimentally using a calorimetric pump to determine the calorific power, while the electronic study was carried out using density functional theory (DFT).^{29,30}

2. EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL PROCEDURES

2.1. Synthesis and Crystallization. Chalcones I and II were synthesized based on the procedure described by Duan et al. (2014).³¹ For I: In a solution of hydroxychalcone 1 (22.4 mg) in acetone (1.2 mL), K_2CO_3 (27.6 mg) was added, and the system was cooled to 0 °C. Subsequently, phenacyl bromide 2 (27.58 mg) was added in a single portion, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by thin-layer chromatography and quenched with distilled water (1.2 mL), and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. After recrystallization by slow evaporation of methanol, the product was obtained as a yellow crystalline solid in 50% yield (Figure 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.40 (s, 2H); 7.22 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, *J* = 15.87), 8,02 (m, 2H).¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 70.7; 113.9; 119.9; 121.9; 122.0;

Received:October 15, 2020Revised:November 30, 2020Published:December 21, 2020





Figure 1. Schematic synthesis representation for chalcone I (a) and bidimensional molecular structure of chalcone II (b).

128.1; 128.4; 129.8; 128.9; 129.9; 130.6; 134.0; 134.8; 139.7; 145.0; 158.3; 190.0; 193.8. Chalcone II was recrystallized from methanol.²⁵

2.2. Single Crystal X-ray Analysis. The X-ray data collection for I was performed on a Bruker APEX-II CCD diffractometer with MoK α radiation and wavelength (λ) = 0.71073 Å at 120 K. The structure was solved with ShelXS³² and refined using ShelXL;^{33,34} for non-hydrogen atoms, anisotropic thermal parameters³⁵ were used, and hydrogen atoms were stereochemically positioned and fixed according to the riding-hydrogen model, with 0.99 Å for methylene groups $(-CH_2-)$ and 0.95 Å for aromatic groups (C-H).³⁶ The positional disorder (one atom occupies two or more sites in the unit cell) observed for atoms C19, C20, C22, and C23 was undertaken. The positional disorder refinement considered the disordered atoms into two independent groups and did not bind the equivalent atoms to one another (both groups contain the same atoms but on independent sites). The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on F^2 converged at R_1 = 0.0427 and the goodness-of-fit = 1.023. The crystallographic information files for I were deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)³⁷ under the code 2035138, while those of II were obtained from the CCDC database (code 1936534). The molecular representations for both structures were obtained using Mercury³⁸ and CrystalExplorer³⁹ software.

2.3. Topological Analysis. The HS is a valuable graphical tool for visualizing and analyzing intermolecular interactions because this is an approach where the whole molecule, as well as the totality of its intermolecular interactions, is taken into account. Hence, the HS reflects in substantial detail the immediate environment of a molecule in a crystal, representing the frontier between the regions where the electron distribution is dominated by the contribution of the interior molecule and the neighboring, exterior molecules in the crystal.^{26,40,41} The generation, analysis, and visualization of HS were done using CrystalExplorer⁴² software and using the CIF file as the input for calculations.

2.4. Calorific Power. A combustion engine is a complex thermal machine represented by a dynamic system, whose operation and performance is dependent on several factors, such as constructive design, electronic adjustment of the fuel injection parameters, and air pollutant emission controls.43 Thus, the energy efficiency of the combustion engine is directly related to the energy availability of the fuel, which must be able to supply the demand of the engine, generating adequate performance for vehicle operation.^{44,45} The calorific value is defined as the energy released by the stoichiometric combustion of a compound, being represented by the energy released by a unit of mass, normally joule per gram or kilocalorie per gram. The test for determining the calorific value is carried out in a device called a calorimetric pump, which is composed of a combustor surrounded by water. The combustor is pressurized with 30 bar of oxygen that reacts with the sample, which is heated by an electric current that promotes burning. Burning is an exothermic reaction that, by releasing energy in the environment, exchanges heat with water, generating a change in its temperature. The change in temperature as a function of time is

measured by a precision resistive sensor, and after correlation with the sample mass obtained prior to burning, the result of the calorific value of the sample is reported.^{46,47} The test methodology is referenced in the ASTM D4809 standard.⁴⁸ IKA C200 equipment was used to determine the calorific value.

2.5. Theoretical Analysis. All the theoretical calculations were performed via DFT with an M06-2X functional and 6-311++G(d,p) as the basis set using Gaussian09 software.⁴⁹ The crystallographic structures of I and II were used as input for geometric parameters. The energy of the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) was calculated, and the molecular electrostatic potential (MEP) map was generated. The energy of the orbitals helps us understand the electronic stability of the compounds because it indicates the ability to donate or accept electrons. Moreover, the energy gap (difference of energy between the orbitals) is an indicator supposed to characterize the degree of kinetic stability, adjusted for the size of a molecule.⁵⁰ Also, the MEP is used to study the most reactive regions of the molecule. It can differentiate the electrophilic and nucleophilic regions using a scale color, which has the increasing order of potential as red < orange < yellow < green < blue, to designate the electrostatic potential in each region of the molecule.⁵

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Structural Characterization. Compound I crystallizes in the centrosymmetric monoclinic space group $P2_1/c$. The crystallographic data for I and II are shown in Table 1 for comparison. Both chalcones are similar; chalcone I has a 2-oxo-2-phenylethanolate group in the aromatic ring 2 in the meta-substitution, while chalcone II has a 2-oxo-2-phenylethanolate group in the aromatic ring 2' in the para-substitution. In addition, only II has a halogen atom (chlorine), and I presents a disorder in the aromatic ring 3 in atoms C19, C20, C22, and C23. ORTEP representations for both compounds are shown in Figure 2.

The overlay allows the comparison between the geometric parameters of the structures. Figure 3 shows an overlay evidencing the conformational differences and the angles formed between aromatic rings 1 and 2 for I ($\delta_1 = 14.32^\circ$) and for chalcone II ($\delta_2 = 7.08^\circ$). These angles show that the chalcone moiety is nonplanar; still, the 2-oxo-2-phenyl-ethanolate group in both chalcones diverges greatly for this moiety (61.61° for I and 80.35° for II).

The supramolecular arrangement of I is stabilized by C–H····O O and C–H··· π interactions, while II is stabilized by C–H···O, C–H··· π and C–H···Cl interactions. For both structures, in the absence of strong interactions, weak interactions contribute to structural stability.⁵² Chalcone I forms a zigzag chain along [010] by the interactions C11–H11···O3 and C5–H5···O2,

Table 1. Crystallographic Data and Structure Refinement for I and II

parameter	$C_{23}H_{18}O_3(I)$	$C_{23}H_{17}ClO_3 (II)^{25}$
formula weight	342.63g/mol	376.82 g/mol
temperature	120(2) K	293(2) K
wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
crystal system, space group, Z	monoclinic $P2_1/C$, 4	triclinic $P\overline{1}$, 2
unit cell dimensions	a = 5.1910(6) Å	a = 5.1944(7) Å
	b = 14.4131(18) Å	b = 9.7597(13) Å
	c = 22.551(3) Å	c = 18.261(2) Å
	$\alpha = 90^{\circ}$	$\alpha = 80.094(2)^{\circ}$
	$\beta=94.779(2)^\circ$	$\beta = 84.315(2)^{\circ}$
	$\gamma = 90^{\circ}$	$\gamma = 81.265(2)^\circ$
volume	1681.4(4) Å ³	898.8(2) Å ³
calculated density	1.354 g/m ³	1.392 g/m^3
absorption coefficient	0.089 mm^{-1}	0.234 mm^{-1}
goodness-of-fit on F^2	1.023	1.031
final <i>R</i> indices $[I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0427; \\ wR_2 = 0.0922$	$\begin{array}{l} R_1 = 0.0466; \\ wR_2 = 0.0994 \end{array}$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0744;$ w $R_2 = 0.1037$	$\begin{array}{l} R_1 = 0.0764; \\ wR_2 = 0.1106 \end{array}$

whereas the C16–H16A···O3 and C16–H16B···O1 interactions contribute along [100]. The interaction C22–H22···O1 with the contribution of C5–H5···O2 and C11–H11···O3 interactions assists in the stabilization and growth along [001] (Figure 4). Chalcone II also has interactions with halogen atoms that contribute to its growth and stability (C14'–H14'···O2', C11'–H11'···O3', and C19'–H19'···Cg1' for [100]; C5'– H5'···O3', C8'–H8A'···O3', and C13'–H13'···O1' for [010]; and C3'–H3'···Cl1' and C8'–H8B'···O1' for [001]). All geometric parameters for these interactions are shown in Table 2. The presence of a halogen atom in chalcone II and a change in the position of the 2-oxo-2-phenylethanolate group (meta in I and para in II) contributed to differentiating the supramolecular arrangement of the two structures, as evidenced by the angles 14.32° (I) and 7.08° (II).

The HS was used to evaluate the interactions described from geometric parameters with X-ray data.²⁷ As the interactions of II are reported in the literature,²⁵ we present only the interactions of I by the HS (Figure 5). In the HS d_{norm} , red sites indicate short distances and stronger interactions; regions (1r), (3r), (4r), and (6r) indicate receptor regions of the interactions C5-H5...O2, C16-H16A...O3, C16-H16B...O1, and C11-H11...O3, respectively, while (5d), (8d), (7d), and (2d) represent their donor regions (Figure 5a,b). Note that aromatic ring 3 has a region with some red sites; this is due to the disorder in this region. Also, the HS shape index surface assists in the interpretation of C–H··· π interactions. These interactions are represented by a concave red region over the aromatic ring and a convex blue region over C-H atoms.^{26,28} Figure 5c,d evidences this interaction by the red region over the aromatic ring 2 (Figure 5c) and the convex blue region over C4-H4 atoms (Figure 5d).

The fingerprint is a tool that contributes to a quantitative analysis of the interactions present in a structure. For I and II, this graph was plotted with *de versus di* distribution and allows us to perform a quantitative comparison between the two chalcones.⁵³ Both chalcones are organic molecules, so the hydrogen interactions, represented by H…H in Figure 6, represent a large portion of the interactions present, 47.6% for I and 31.6% for II. The interactions involving oxygen atoms



Figure 2. ORTEP representation with ellipsoids at 50% probability for I (a) and II (b). Disorder at C19, C20, C22, and C23 was omitted for clarity (I).



Figure 3. Structure overlay for I and II.



Figure 4. Representation of intermolecular interactions in chalcone I.

Table 2.	Intermolecular	Interactions for	Chalcones I and II

$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		D–H…A	d(D-H) Å	$d(H\cdots A)$ Å	$d(\mathbf{D}\cdots\mathbf{A})$ Å	$d(D-H\cdots A)$ (deg)	symmetry code
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C5-H5-O2	0.930	2.686	3.352	129.16	-x, $1/2 + y$, $1/2 - z$
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C11-H11O3	0.930	2.555	3.326	140.47	-x, $-1/2 + y$, $1/2 - z$
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C21-H21O1	0.930	2.656	3.339	130.82	1 - x, 1 - y, 1 - z
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Ι	C22-H22…O1	0.930	2.724	3.394	129.63	-x, 1-y, 1-z
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C16-H16A…O3	0.970	2.537	3.478	163.68	1 + x, y, z
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C16-H16B…O1	0.970	2.611	3.351	133.25	1 + x, y, z
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C4-H4…Cg2	0.930	2.844	3.698	153.17	-1 - x, $-1/2 + y$, $1/2 - z$
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C11'-H11'····O3'	0.930	2.740	3.620	158.39	-x, 1-y, 1-z
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C12'-H12'····O2'	0.930	2.396	3.317	170.62	-1 - x, 1 - y, 1 - z
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		C15'-H15'…O1'	0.930	2.644	3.306	128.73	1 - x, -y, 1 - z
II $C16'-H16B'\cdots O3'$ 0.970 2.585 3.555 179.09 $-1 + x, y, z$ $C19'-H19'\cdots O1'$ 0.930 2.616 3.368 138.32 $-x, -y, 1 - z$ $C1'-H1'\cdots Cg3'$ 0.930 3.163 3.993 149.56 $1 - x, -y, 1 - z$ $C21'-H21'\cdots Cl1'$ 0.930 2.849 3.557 133.81 $-2 + x, -1 + y, 1 + z$		C16'-H16A'…O1'	0.970	2.500	3.387	152.03	-x, -y, 1-z
C19'-H19'O1'0.9302.6163.368138.32 $-x, -y, 1 - z$ C1'-H1'Cg3'0.9303.1633.993149.56 $1 - x, -y, 1 - z$ C21'-H21'Cl1'0.9302.8493.557133.81 $-2 + x, -1 + y, 1 + z$	II	C16'-H16B'O3'	0.970	2.585	3.555	179.09	-1 + x, y, z
$C1'-H1'\cdots Cg3'$ 0.9303.1633.993149.56 $1-x, -y, 1-z$ $C21'-H21'\cdots Cl1'$ 0.9302.8493.557133.81 $-2+x, -1+y, 1+z$		C19'-H19'…O1'	0.930	2.616	3.368	138.32	-x, -y, 1 - z
C21'-H21'···Cl1' 0.930 2.849 3.557 133.81 $-2 + x, -1 + y, 1 + z$		C1'-H1'····Cg3'	0.930	3.163	3.993	149.56	1 - x, -y, 1 - z
		C21'-H21'…Cl1'	0.930	2.849	3.557	133.81	-2 + x, -1 + y, 1 + z
Article



Figure 5. HS d_{norm} (a,b). HS shape index (c,d) evidencing interactions for chalcone I.



Figure 6. 2D fingerprint plots for chalcones I (a) and II (b). Quantitative analysis of the contacts for I and II (c).

(represented by O···H) are similar for both structures (18.2 and 18.1%) and indicated the C–H···O interactions. Also, C···H contacts correspond to C–H··· π interactions with 25.8% for I and 33% for II, while interactions involving halogen atoms are present only in II, representing 10.2%.

3.2. Energy and Theoretical Analysis. The low energy availability of biodiesel and the susceptibility to oxidation are

drawbacks to using this fuel.¹¹ The antioxidant capacity of chalcones has already been described in the literature.^{13,54,55} The calorific power for I is 12783.7 kcal/kg; this value is approximately 30% higher than the value of the calorific power of gasoline (9775 kcal/kg) and 85% higher than that of ethanol (6906 kcal/kg) (Figure 7). The calorific power is related to the ability of a compound's release energy in oxidation, and for fuels,

Energy & Fuels



Figure 7. Comparison between calorific power for chalcones **I** and **II**, common type C gasoline, n-butanol, and hydrated ethanol.

high calorific power values are associated with better performance, thus contributing to the possible application as a fuel additive. The values found experimentally for fuels (gasoline, butanol, and ethanol) are similar to the literature. $^{56-58}$

The positive regions (blue color) in the MEP indicate low electron density, being susceptible to electrophilic attacks, while negative regions (red color) characterize a region with a higher concentration of electrons susceptible to carrying out nucleophilic reactions.^{59–61} For I, on the O-atoms (O1, O2, and O3), the MEP energy is of about –133.63, 79.81, and –143.35 kJ/mol, respectively, while for II, for atoms O1', O2' and O3', the MEP energy is of about—137.83, 58.54, and 130.48 kJ/mol, respectively (Figure 8). According to this interpretation, the oxygen sites of I susceptible to nucleophilic attack can be ranked as follows: O3 > O1 > O2, while for II, the ranking is O1' > O3' > O2'. Note that I has a more reactive region in oxygen O3 when compared to II, which has its more reactive region in oxygen O1'.

The HOMO and LUMO representations for I and II are shown in Figure 9 and, for both chalcones, these are distributed all over the molecule, except for aromatic ring 3. The bonding orbital and the antibonding orbital are characterized by electronic levels HOMO and LUMO, respectively.⁶² The E_{GAP} for both chalcones is similar (599.51 kJ/mol for I and 602.34 kJ/ mol for II). These E_{GAP} values have been used as a simple indicator of kinetic stability.^{63–72} Note that large gap values are associated with high kinetic stability because it is energetically unfavorable to add electrons to a high-lying LUMO and to extract electrons from a low-lying HOMO, and so to form the activated complex of any potential reaction.⁷³ In the gas phase, both chalcones present practically the same value of E_{GAP} indicating that the two chalcones possibly tend to have similar kinetic stability. These values found for E_{GAP} are similar to those of the compounds used to preserve the oxidative capacities of fuels, such as BHT ($E_{GAP} = 546.1 \text{ kJ/mol}$),⁷⁴ toluene derivatives $(E_{\text{GAP}} = 477.8 \text{ kJ/mol})$, ⁷⁵ and thiazolidinone $(E_{\text{GAP}} = 481.8 \text{ kJ/mol})$ mol).⁷⁶ These results indicate that the chalcone presented has kinetic stability similar to the other additives used.

4. CONCLUSIONS

Chalcone I crystallized under the monoclinic $P2_1/c$ space group, while II crystallized under the triclinic $P\overline{1}$ space group. The supramolecular arrangement for both molecules is stabilized only with weak interactions that were confirmed by HS analysis, and II presents greater planarity than I. The energy analysis for calorific power for I showed a value approximately 30% higher than the value of the calorific power of gasoline, while for II, the value is comparable to that of gasoline; the comparison of I and II with biodiesel (8200–9800 kcal/kg) is also similar. The





Figure 8. MEP map for I (a) and II (b). The density isovalue of $\rho(r) = 4.0 \times 10^{-4}$ electrons/bohr³ contour encompassing the molecule.



Figure 9. Frontier molecular orbitals (HOMO/LUMO) for chalcones I (a) and II (b).

theoretical calculation analysis indicates electrophilic sites located over oxygen atoms, and I has a more reactive region

557

https://dx.doi.org/10.1021/acs.energyfuels.0c03448 Energy Fuels 2021, 35, 552–560

when compared to II. In the gas phase, both chalcones present almost the same value of $E_{\rm GAP}$, indicating similar kinetic stability. These parameters are interesting and support further research into chalcones as additives, either for their energy enhancement or their antioxidant activity.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Eduardo C. M. Faria – Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veículos LTDA, Anápolis, Goiás 75133-590, Brasil; Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás 75132-903, Brasil; Email: eduardo.faria@ caoamontadora.com.br

Hamilton B. Napolitano – Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás 75132-903, Brasil; o orcid.org/0000-0002-6047-9995; Phone: +55 (62) 3328-1156; Email: hamilton@ueg.br

Authors

Vitor S. Duarte – Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veículos LTDA, Anápolis, Goiás 75133-590, Brasil; Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás 75132-903, Brasil

Renata Layse G. de Paula – Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás 75132-903, Brasil

Aline M. da Silva – Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veículos LTDA, Anápolis, Goiás 75133-590, Brasil

Fernanda S. Fernandes – Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás 74690-900, Brasil

Wesley F. Vaz – Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás 75132-903, Brasil

Guilherme R. Oliveira – Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás 74690-900, Brasil

Complete contact information is available at:

https://pubs.acs.org/10.1021/acs.energyfuels.0c03448

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Brazilian agencies Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). This research was developed with the support of the Research and Energy Efficiency Center (CAOA Montadora de Veículos LTDA) and the High Performance Computing Center of Universidade Estadual de Goiás (UEG). The single crystal X-ray data collection of chalcone I was undertaken at the University of Notre Dame.

REFERENCES

(1) Drumm, F. C.; Gerhardt, A. E.; Fernandes, G. D.; Chagas, P.; Sucolotti, M. S.; Kemerich, P. D. D. C. Poluição Atmosférica Proveniente Da Queima de Combustíveis Derivados Do Petróleo Em Veículos Automotores. *Rev. Eletrônica Gest., Educ. Tecnol. Ambient.* **2014**, *18*, 66. (2) Hoel, M.; Kverndokk, S. Depletion of Fossil Fuels and the Impacts of Global Warming. *Resour. Energy Econ.* **1996**, *18*, 115–136.

(3) Chiari, L.; Zecca, A. Constraints of Fossil Fuels Depletion on Global Warming Projections. *Energy Pol.* **2011**, *39*, 5026–5034.

(4) Levander, T. The Relative Contributions to the Greenhouse Effect from the Use of Different Fuels. *Atmos. Environ. Part A Gen. Top.* **1990**, 24, 2707–2714.

(5) Gaurav, N.; Sivasankari, S.; Kiran, G.; Ninawe, A.; Selvin, J. Utilization of Bioresources for Sustainable Biofuels: A Review. *Renew. Sustain. Energy Rev.* 2017, *73*, 205–214.

(6) Varatharajan, K.; Pushparani, D. S. Screening of Antioxidant Additives for Biodiesel Fuels. *Renew. Sustain. Energy Rev.* 2018, *82*, 2017–2028.

(7) Pullen, J.; Saeed, K. An Overview of Biodiesel Oxidation Stability. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2012**, *16*, 5924–5950.

(8) Yaakob, Z.; Narayanan, B. N.; Padikkaparambil, S.; Unni, K. S.; Akbar, P. M. A Review on the Oxidation Stability of Biodiesel. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2014**, 35, 136–153.

(9) Chandrasekaran, V.; Arthanarisamy, M.; Nachiappan, P.; Dhanakotti, S.; Moorthy, B. The Role of Nano Additives for Biodiesel and Diesel Blended Transportation Fuels. *Transp. Res. Part D* 2016, *46*, 145–156.

(10) Fangsuwannarak, K.; Wanriko, P.; Fangsuwannarak, T. Effect of Bio-Polymer Additive on the Fuel Properties of Palm Biodiesel and on Engine Performance Analysis and Exhaust Emission. *Energy Procedia* **2016**, *100*, 227–236.

(11) Trindade, M. Increased Biodiesel Efficiency, 1st ed.; Springer, 2018. (12) Sulpizio, C.; Roller, A.; Giester, G.; Rompel, A. Synthesis, Structure, and Antioxidant Activity of Methoxy- and Hydroxyl-Substituted 2'-Aminochalcones. Monatsh. Chem. **2016**, 147, 1747.

(13) Ohkatsu, Y.; Satoh, T. Antioxidant and Photo-Antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. J. Jpn. Pet. Inst. 2008, 51, 298–308. (14) Bandgar, B. P.; Gawande, S. S.; Bodade, R. G.; Totre, J. V.; Khobragade, C. N. Synthesis and Biological Evaluation of Simple Methoxylated Chalcones as Anticancer, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, *18*, 1364–1370.

(15) Piva, E.; De Oliveira, M.; Rockembach, C. T.; Dias, D.; De Pereira, C. M. P.; Becker, E. M.; Ritter, M.; Gonçalves, P. R.; Dos Santos, M. A. Z.; Martins, R. M.; et al. Aplicação de Chalconas Como Reagente Antioxidante Em Biodiesel. Brazil Patent BR 102013030049 A2, 2013.

(16) Patil, C. B.; Mahajan, S. K.; Katti, S. A. Chalcone: A Versatile Molecule. J. Pharm. Sci. Res. 2009, 1, 11–22.

(17) Kotra, V.; Ganapaty, S.; Adapa, S. R. Synthesis of a New Series of Quinolinyl Chalcones as Anticancer and Anti-Inflammatory Agents. *Indian J. Chem.* **2010**, *49*, 1109–1116.

(18) Ghosh, R.; Das, A. Synthesis and Biological Activities of Chalcones and Their Heterocyclic Derivates: A Review. *World J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2014**, *3*, 578–595.

(19) 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.* **2010**, *21*, 247–263.

(20) Özdemir, Ü. Ö.; Güvenç, P.; Şahin, E.; Hamurcu, F. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of New Sulfonamide Derivatives and Their Nickel(II), Cobalt(II) Complexes. *Inorg. Chim. Acta.* **2009**, *362*, 2613–2618.

(21) Ajani, O. O.; Obafemi, C. A.; Nwinyi, O. C.; Akinpelu, D. A. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Quinoxalinone-3-Hydrazone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 214–221.

(22) Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Castro, M. R. C. d.; Camargo, A. J. Biological and Structure-Activity Evaluation of Chalcone Derivatives against Bacteria and Fungi. J. Braz. Chem. Soc. **2013**, *24*, 133–144.

(23) ElSohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. Antifungal Chalcones from Maclura Tinctoria. *Planta Med.* **2001**, *67*, 87–89.

(24) Deng, Y.; He, Y.; Zhan, T.; Huang, Q. Novel 2'-Hydroxylfurylchalcones: Synthesis and Biological Activity. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 1872–1876.

(25) Faria, E. C. M.; Duarte, V. S.; da Silva, A. M.; Fernandes, F. S.; de Paula, R. L. G.; Alonso, C. G.; Oliveira, G. R.; Napolitano, H. B. New Halogen Chalcone with Potential for Application in Biofuels. *Energy Fuels* **2020**, *34*, 5958–5968.

(26) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld Surface Analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19–32.

(27) McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60*, 627–668.

(28) McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. *Chem. Commun.* **2007**, *37*, 3814.

(29) Burke, K. Perspective on Density Functional Theory. J. Chem. Phys. 2012, 136, 150901.

(30) Dobson, J. F.; Vignale, G.; Das, M. P. *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions;* Springer Science & Business Media: Queensland, Australia, 1996.

(31) Duan, Y.; Wang, Y.; Li, D. A Facile Approach for Synthesis of Benzofuro[2,3- c]Pyridines via Intramolecular Cascade Annulations. *Chin. J. Chem.* **2014**, 32, 1103–1106.

(32) Sheldrick, G. M. SHELXS: Program for the Solution of Crystal Structures; University of Gottingen: Germany, 1990.

(33) Muller, P.; Herbst-Irmer, R.; Spek, A. L.; Schneider, T. R.; Sawaya, M. R. *Crystal Structure Refinement—A Crystallographer's Guide to SHELXL*; Muller, P., Ed., 1st ed.; Oxford University Press: New York, 2006.

(34) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2014**, *71*, 3–8.

(35) Sheldrick, G. M. Short History of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.

(36) Lübben, J.; Volkmann, C.; Grabowsky, S.; Edwards, A.; Morgenroth, W.; Fabbiani, F. P. A.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. On the Temperature Dependence of H-Uiso in the Riding Hydrogen Model. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2014**, *70*, 309–316.

(37) 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.* **2016**, *72*, 171–179.

(38) 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. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.

(39) Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystalExplorer17*; University of Western Australia, 2012.

(40) Jelsch, C.; Ejsmont, K. The Enrichment Ratio of Atomic Contacts in Crystals, an Indicator Derived from the Hirshfeld Surface Analysis. *IUCrJ* **2014**, *1*, 119–128.

(41) McKinnon, J. J.; Fabbiani, F. P. A.; Spackman, M. A. Comparison of Polymorphic Molecular Crystal Structures through Hirshfeld Surface Analysis. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 755–769.

(42) Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *Crystal Explorer*, Version 3.1; University of Western Australia, 2012.

(43) Millo, F.; Arya, P.; Mallamo, F. Optimization of Automotive Diesel Engine Calibration Using Genetic Algorithm Techniques. *Energy* **2018**, *158*, 807–819.

(44) Kanna, I. V.; Vasudevan, A.; Subramani, K. Internal Combustion Engine Efficiency Enhancer by Using Hydrogen. *Int. J. Ambient Energy* **2020**, *41*, 237–240.

(45) Sheykhi, M.; Chahartaghi, M.; Balakheli, M. M.; Hashemian, S. M.; Miri, S. M.; Rafiee, N.; Rafiee, N. Performance Investigation of a Combined Heat and Power System with Internal and External Combustion Engines. *Energy Convers. Manag.* **2019**, *185*, 291–303.

(46) Selvaganapathy, T.; Muthuvelayudham, R.; Jayakumar, M.; Minar Mohamed Lebbai, S.; Murugesan, M. P. Rheological Property Analysis of Pyrolytic Liquid Fuel (PLF) Using ASTM and APHA Standards. *Mater. Today: Proc.* **2020**, *26*, 3030–3036.

(47) Faria, E. C. M.; Duarte, V. S.; da Silva, A. M.; Fernandes, F. S.; de Paula, R. L. G.; Alonso, C. G.; Oliveira, G. R.; Napolitano, H. B. New Halogen Chalcone with Potential for Application in Biofuels. *Energy Fuels* **2020**, *34*, 5958–5968.

(48) American Society for Testing and Materials. *ASTM D4809-18: Standard Test Method for Heat of Combustion of Liquid Hydrocarbon Fuels by Bomb Calorimeter (Precision Method)*, 2018; p 10.

(49) 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.; et al. *Gaussian 09*, Revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.

(50) Aihara, J.-i. Reduced HOMO–LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 7487–7495.

(51) Shankar Rao, Y. B.; Prasad, M. V. S.; Udaya Sri, N.; Veeraiah, V. Vibrational (FT-IR, FT-Raman) and UV–Visible Spectroscopic Studies, HOMO–LUMO, NBO, NLO and MEP Analysis of Benzyl (Imino (1H-Pyrazol-1-YI) Methyl) Carbamate Using DFT Calculaions. J. Mol. Struct. 2016, 1108, 567–582.

(52) Sureshan, K. M.; Gonnade, R. G. Weak Becomes Strong: Remarkable Strength of $C-H\cdots\pi$ Hydrogen Bond in the Presence of $O-H\cdots O$ Hydrogen Bonds in the Crystal Stabilization. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 1676.

(53) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. Fingerprinting Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 378–392. (54) Doan, T. N.; Tran, D. T. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. *Pharmacol. Pharm.* **2011**, *02*, 282– 288.

(55) Go, M.; Wu, X.; Liu, X. Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 483–499.

(56) Elfasakhany, A. Experimental Study on Emissions and Performance of an Internal Combustion Engine Fueled with Gasoline and Gasoline/n-Butanol Blends. *Energy Convers. Manag.* **2014**, *88*, 277– 283.

(57) Bayraktar, H. Experimental and Theoretical Investigation of Using Gasoline-Ethanol Blends in Spark-Ignition Engines. *Renewable Energy* **2005**, *30*, 1733–1747.

(58) Yüksel, F.; Yüksel, B. The Use of Ethanol-Gasoline Blend as a Fuel in an SI Engine. *Renewable Energy* **2004**, *29*, 1181–1191.

(59) Politzer, P.; Laurence, P. R.; Jayasuriya, K. Molecular Electrostatic Potentials: An Effective Tool for the Elucidation of Biochemical Phenomena. *Environ. Health Perspect.* 1985, *61*, 191–202.
(60) Murray, J. S.; Politzer, P. The Electrostatic Potential: An

Overview. Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci. 2011, 1, 153–163.

(61) Sjoberg, P.; Politzer, P. Use of the Electrostatic Potential at the Molecular Surface to interpret and predict nucleophilic processes. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 3959–3961.

(62) Grant, G. H.; Richards, W. G. *Computational Chemistry*; Oxford Science Publications: Oxford, 1996.

(63) Parr, R. G.; Zhou, Z. Absolute Hardness: Unifying Concept for Identifying Shells and Subshells in Nuclei, Atoms, Molecules, and Metallic Clusters. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 256–258.

(64) Liu, X.; Schmalz, T. G.; Klein, D. J. Favorable Structures for Higher Fullerenes. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *188*, 550–554.

(65) Zhou, Z.; Parr, R. G. Activation Hardness: New Index for Describing the Orientation of Electrophilic Aromatic Substitution. J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 5720–5724.

(66) Maidur, S. R.; Jahagirdar, J. R.; Patil, P. S.; Chia, T. S.; Quah, C. K. Structural Characterizations, Hirshfeld Surface Analyses, and Third-Order Nonlinear Optical Properties of Two Novel Chalcone Derivatives. *Opt. Mater.* **2018**, *75*, 580–594.

(67) Gázquez, J. L. Hardness and Softness in Density Functional Theory. *Chemical Hardness*; Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 1993; pp 27–43. (68) Irfan, A.; Al-Sehemi, A. G.; Chaudhry, A. R.; Muhammad, S. First Principles Study of the N-Channel Thiophene Based Heterocyclic Chalcones. *Optik* **2017**, *138*, 349–358.

(69) Omar, S.; Shkir, M.; Ajmal Khan, M.; Ahmad, Z.; AlFaify, S. A Comprehensive Study on Molecular Geometry, Optical, HOMO-LUMO, and Nonlinear Properties of 1,3-Diphenyl-2-Propen-1-Ones Chalcone and Its Derivatives for Optoelectronic Applications: A Computational Approach. *Optik* **2020**, *204*, 164172.

(70) Yoshida, M.; Aihara, J.-i. Validity of the Weighted HOMO– LUMO Energy Separation as an Index of Kinetic Stability for Fullerenes with up to 120 Carbon Atoms. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 227– 230.

(71) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases—the Evolution of a Chemical Concept. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 403–425.

(72) Liu, S.; Schauer, C. K. Origin of Molecular Conformational Stability: Perspectives from Molecular Orbital Interactions and Density Functional Reactivity Theory. *J. Chem. Phys.* **2015**, *142*, 054107.

(73) Manolopoulos, D. E.; May, J. C.; Down, S. E. Theoretical Studies of the Fullerenes: C34 to C70. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *181*, 105–111.

(74) Chinna Babu, P.; Sundaraganesan, N.; Dereli, Ö.; Türkkan, E. FT-IR, FT-Raman Spectra, Density Functional Computations of the Vibrational Spectra and Molecular Geometry of Butylated Hydroxy Toluene. *Spectrochim. Acta, Part A* **2011**, *79*, 562–569.

(75) Krishna Kumar, V.; Suganya, S.; Mathammal, R. Molecular Structure, Vibrational Spectra, HOMO, LUMO and NMR Studies of 2,3,4,5,6-Penta Bromo Toluene and Bromo Durene Based on Density Functional Calculations. *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *125*, 201–210.

(76) Mohammed, H. A.; Attia, S.; Nessim, M.; Shaaban, M.; El-Bassoussi, A. Studies on Some Thiazolidinones as Antioxidants for Local Base Oil. *Egypt. J. Chem.* **2019**, *62*, 1219–1234.

Journal of Molecular Structure 1201 (2020) 127137



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure



journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/molstruc

Growth and characterization of a new chlorine substituted chalcone: A third order nonlinear optical material



Italo N. Ribeiro ^{a, *}, Renata Layse G. de Paula ^a, Patricia Rafaella S. Wenceslau ^a, Fernanda S. Fernandes ^c, Vitor S. Duarte ^{a, b}, Wesley F. Vaz ^a, Guilherme R. Oliveira ^c, Clodoaldo Valverde ^{a, d, **}, Hamilton B. Napolitano ^{a, g}, Basilio Baseia ^{e, f}

^a Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil

^b Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veículos LTDA, Anápolis, GO, Brazil

^c Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

^d Laboratório de Modelagem Molecular Aplicada e Simulação (LaMMAS), Universidade Paulista (UNIP), Goiânia, GO, Brazil

^e Departamento de Física, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil

^f Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

^g Laboratório de Novos Materiais, Centro Universitário de Anápolis, 75075-010 Anápolis, Goiás, Brazil

ARTICLE INFO

Article history: Received 10 July 2019 Received in revised form 21 September 2019 Accepted 25 September 2019 Available online 26 September 2019

ABSTRACT

In this present study, the structural, molecular, electronic, thermal studies, and the nonlinear optical (NLO) properties of a newly synthesized chalcone derivative 3-(2-chloro-phenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenyl-ethoxy)-phenyl]-propan-1-one (CPPO) were performed. The molecular structure of titled compound was described by single crystal X-ray diffraction, nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H and ¹³C NMR) and thermal analysis (TGA-DTG analysis). The supramolecular arrangement in solid state was confirmed by Hirshfeld surface analysis and 2D-fingerprint plots. The CPPO compound was crystallized on *non*-centrosymmetric monoclinic space group *P*2₁ and the supermolecule approach (SM) at DFT/CAM-B3LYP/ 6-311++G(d,p) level was used to analyze the nonlinear optical properties in crystalline environment. The total moment of dipole, the averages of linear polarizability $\alpha(-\omega; \omega)$ and first and second hyperpolarizabilities, linear refractive index and the third-order nonlinear susceptibility ($\chi^{(3)}$) were calculated as function of the electric field frequency. The $\chi^{(3)}$ -value of the CPPO crystal at 532 nm is 266 times greater than the experimental result of organic crystal (2E)-1-(3-bromophenyl)-3-[4(methylsulfanyl) phenyl]prop-2-en-1-one [1], demonstrating that CPPO crystal has good potential for use as NLO material.

1. Introduction

In recent years, many researches on organic crystals have been performed in view of their high optical nonlinearities and the rapid response time exhibited by these compounds [2–4]. Organic materials exhibit interesting physical and chemical properties and are widely used in linear electrooptic effect or Pockels effect [5] in the study of solutions using degenerate four wave mixing method [6,7] and in third harmonic generation [8,9]. Among the various classes of organic materials, chalcones have attracted a great attention due

to their high thermal stability, excellent second harmonic generation (SHG), including delocalized π -electrons that increase the nonlinear optical properties (NLO) as in case of two-photon absorption [10–13]. Chalcones are organic compounds obtained directly from plants or by synthetic route and exhibit possibilities of application in different areas [14,15]. The understanding of the crystalline structure assists in the process of chalcone application, as well as in new necessary syntheses. In addition, chalcones have high flexibility of synthetic manipulation and good optical transparency, properties that contribute in the change of NLO effects of interest in technological applications, such as in communication, computation, optical limitation, data storage and photonic applications [2,15–23]. Most of these applications come from the fact that these materials are promising to exhibit third order nonlinear optical properties when they operate at wavelength 532 nm [10,24]. Several researchers found the third order optical

^{*} Corresponding author.

^{**} Corresponding author. Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brazil.

E-mail addresses: italonuta@gmail.com (I.N. Ribeiro), valverde@ueg.br (C. Valverde).



Scheme 1. Synthetic rout of chlorine chalcone CPPO.



Fig. 1. Convergence of the dipole moment after performing ten steps.

nonlinearities of different chalcone materials [25–30]. The nonlinear susceptibility in these molecules was found to be of the order of $10^{-22} (m/V)^2$.

In this work, we present the synthesis of chalcone 3-(2-chlorophenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenyl-ethoxy)-phenyl]-propan-1-one

(CPPO) and also the characterization of its structural analysis through the crystallographic methodology and Hirshfeld surfaces (HS) in order to better understand the molecular interactions, crystalline packing and supramolecular arrangement. Moreover, this new chalcone was investigated via the DFT/CAM-B3LYP method in combination with basis set 6-311++G(d,p); these two associated ingredients allow one to predict nonlinear optical (NLO) properties of the compound after the convergence of the dipole moment. The behaviour of the crystal mass with increasing temperature was also object of our analysis.

This work deals with the synthesis, growth, crystal structure, linear refractive index, third-order nonlinear susceptibility for degenerate four wave mixing, and comprehensive description of a novel chlorine substituted chalcone 3-(2-chloro-phenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenyl-ethoxy)-phenyl]-propan-1-one (CPPO).

2. Experimental and computational procedures

2.1. Synthesis and crystallization

In a solution of hydroxychalcone **1** (0.1 mmol) in acetone (1.2 mL) was added K₂CO₃ (0.2 mmol) and the system cooled to 0 °C. Subsequently, phenacyl bromide **2** (0.14 mmol) was added in a single portion and the mixture stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by TLC, quenched with distilled water (1.2 mL) and the product extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuum. After recrystallization by slow evaporation of methanol the CPPO was obtained as a white crystalline solid

 Table 1

 Crystallography and structure refinement information for CPPO.

Chemical formula	C ₂₃ H ₁₇ Cl O ₃
Temperature	120 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, Space group	Monoclinic, P21
Unit cell dimensions	$a = 5.0789$ (6) Å, $\alpha = 90^{\circ}$
	$b = 25.675 (3)$ Å, $\beta = 91.370 (2)^{\circ}$
	$c{=}6.7127~(8)$ Å, $\gamma{=}90^\circ$
Volume	875.09 (18) Å ³
Z, Z'	2, 2
Density (calculated)	1.430 mg/m ³
Absorption coefficient	$0.240 \mathrm{mm}^{-1}$
F(000)	392
Crystal size	$0.323 \times 0.184 \times 0.117~mm$
Theta range for data collection	1.586° to 30.359°
Limiting indices	$-7 \leq h \leq$ 7,-36 $\leq k \leq$ 35,-9 $\leq l \leq$ 9
Reflections collected/unique	14929/5114 [R(int) = 0.0403]
Completeness to theta $= 25.242^{\circ}$	100.0%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	5114/1/244
Goodness-of-fit	1.047
Final <i>R</i> indices $[I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0491$, w $R_2 = 0.0892$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0675$, w $R_2 = 0.0949$



Fig. 2. Ortep representation of thermal ellipsoids at 50% probability level for the compound CPPO. Hydrogen atoms are represented by circles of arbitrary radii.

in 73% yield (Scheme 1). ¹H NMR 5.40 (s, 2H); 7.23 (ddd, 1H, J = 8.24, 2.75 and 0.92), 7.44 (m, 2H), 7.53 (m, 7H), 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 15.87), 8.02 (dd, 2H, J = 8.55 and 1.22). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.40 (s, 2H); 7.24 (ddd, 1H, J = 8.24, 2.75 and 0.92), 7.34 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 15,8). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 70.6, 113.9, 120.2, 122.1, 124.7, 127.1, 127.8, 128.1, 128.9, 129.8, 130.3, 131.3, 133.2, 134.1, 134.4, 135.6, 139.4, 140.8, 158.4, 189.9, 193.8.

2.2. Single crystal X-ray data collection

The experimental data of X-ray diffraction was obtained on Bruker APEX-II CCD diffractometer using monochromatic MoK α radiation with wavelength (λ) = 0.71073 Å. The data collection was realized at low temperature 120 K and the dimension of the crystal used was 0.323 × 0.184 × 0.117 mm. The resolution of the structure was carried out with SHELXS [31] and the refinement with SHELXL [32], available on the WinGX platform [33]. For graphic representations we used Olex2 [34], Mercury [35] and Crystal explorer [36] softwares. The crystallographic information files were deposited in



Fig. 3. Interactions present in the compound CPPO.

the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) [37] under code 1936977.

2.3. Hirshfeld surfaces

The HS is determined from the molecule itself and also by the proximity of the neighboring atoms (closest atom internally and externally to the molecule) [38–40]. Based on this information it is possible to obtain details on the molecular interactions. Hirshfeld proposed a partitioning of the electron density of the molecule, by defining a weight function w_A (equation (1)) for each atom of a molecule [41].

$$w_A(r) = \rho_a^{at}(r) \Big/ \sum_{i \in molecule} \rho_i^{at}(r)$$
(1)

where $\rho_a^{at}(r)$ stands for the average electron density of the various atoms. Thus, the electron density of an atomic fragment is defined as

Table 2			
Intermolecular	interactions	for	CPPO.

T-LI- 1

$$\rho_a^{mol}(r) = w_A(r)\rho^{mol}(r) \tag{2}$$

where $\rho_a^{mol}(r)$ represents a molecular electron density.

The analysis of the intermolecular interactions was performed from the normalized distance between contacts, d_{norm} ; it is determined in terms of the distances d_{e} and d_{i} normalized by the van der Waals radius,

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{\nu dW}}{r_i^{\nu dW}} + \frac{d_e - r_e^{\nu dW}}{r_e^{\nu dW}}$$
(3)

where d_e stands for the distance from the nucleus of the outermost atom nearest to the surface and d_i is the distance from the nucleus of the atom closest to the surface and $r^{\nu dW}$ represents the of van der Waals radius (vdW) [38]. The combination of d_i and d_e allows the generation of fingerprints, which are 2D graphics that visually represent all intermolecular interactions, being unique for each crystal structure [42]. HS was generated with CrystalExplorer17 [43].

D-X···A	d(D-X)Å	$d(X\!\cdots\!A) \mathring{A}$	d(D···A)Å	$d(D-X\cdots A)(^{\circ})$	Symmetry code
C8–H9B…Cg1	0.990	2.615	3.414	137.82	-1+x,y,z
C8–H9A…Cg2	0.990	2.591	3.429	142.39	1 + x,y,z
C21-H22…Cg1	0.950	3.098	3.809	132.90	1-x,1/2 + y,2-z
C3-H3Cg3	0.950	3.266	3.909	126.74	2-x,1/2 + y,2-z
C2-H2O2	0.950	2.674	3.570	157.56	-1+x,y,-1+z
C12–H13…Cl1	0.950	2.890	3.816	165.13	x,y,-1+z
C14–H15…O3	0.950	2.446	3.369	163.97	-1+x,y,-1+z



Fig. 4. The d_{norm} HS (a–c) and fingerprint (d) evidencing interactions present in the compound CPPO.

2.4. Computational details

In the present work, the Supermolecule (SM) method was employed to simulate the polarization effect of the crystalline environment of the CPPO molecule; details of the SM method can be found in Ref. [15], where a volume of 2197 unit cells is formed, each one of them having two asymmetric units, in a total of 193,336 atoms. The SM method is an iterative process calculated by the DFT method with functional CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) which ends with the convergence of the total dipole moment [44–56], see Fig. 1. Previous results of literature, using theoretical method of SM, are close to those obtained in experiments for the simulation of third order macroscopic nonlinear properties [17,45,47].

The first hyperpolarizability component parallel to the dipole moment, taken as z-direction, is defined by,

$$\beta_{\parallel z} = \frac{1}{5} \sum_{i=1}^{3} (\beta_{zii} + \beta_{izi} + \beta_{iiz}).$$
(4)



Fig. 6. Thermogravimetric analysis of crystalline compound CPPO.

In order to show the NLO properties of the crystal CPPO, the linear refraction index $(n(\omega))$ was obtained through the relation

$$\frac{n(\omega)^2 - 1}{n(\omega)^2 + 2} = \frac{4\pi}{3V} \alpha(-\omega; \omega),$$
(5)

where $(\alpha(-\omega;\omega))$ is the average linear polarizability and V is the unit cell volume [57]. The third order nonlinear susceptibility $(\chi^{(3)})$ is a macroscopic property [58–60], given by

$$\chi^{(3)}(-\omega;\omega,\omega,-\omega) = f^4 \frac{N\gamma(-\omega;\omega,\omega,-\omega)}{\varepsilon_0 V},$$
(6)

which is dependent on the second average hyperpolarizability $\gamma(-\omega; \omega, \omega, -\omega))$ and results from the intensity-dependent refraction index (IDRI).

3. Results and discussion

3.1. Solid state characterization

The monocrystal of compound CPPO crystallized in the monoclinic crystalline group under point group $P2_1$. The crystallographic data were obtained through the X-ray diffraction with unit cell parameters: a = 5.0789 (6) Å, b = 25.675 (3) Å, c = 6.7127 (8) Å,



Fig. 5. Hirshfeld surface shape index evidencing C-H··· π interactions for CPPO. Representation C8–H9A···Cg2 and C8–H9B···Cg1 interactions (a). Representation C21–H22···Cg1 and C3–H3···Cg3 interactions (b).



Fig. 7. Graph showing the increase of the average linear polarization $\alpha(-\omega;\omega)$ as a function of frequency ω .

 $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 91.370$ (2)° and $\gamma = 90^{\circ}$. The crystallography and structure refinement information are shown in Table 1. The compound CPPO presents 3 aromatic rings and a Cl atom attached to C20 atom of the aromatic ring 3 (Fig. 2).

The C8–H9B···Cg1, C8–H9A···Cg2, C21–H22 ··· Cg1, C3–H3···Cg3, C2–H2···O2, C12–H13···Cl1 and C14–H15···O3 interactions contributes for stability of the supramolecular arrangement of CPPO (Fig. 3). The interactions C2–H2···O2, C12–H13···Cl1 and C14–H15···O3 contribute to the expansion of the structure along the *c* axis (Fig. 3a), C8–H9B···Cg1 and C8–H9A···Cg2 contributes along the *b* axis (Fig. 3b) while C21–H22···Cg1 and C3–H3···Cg3 contribute for the *a* axis (Fig. 3c). The geometric parameters for these interactions are presented in Table 2.

The d_{norm} HS is based on the electron density and indicates regions of interactions present in CPPO (Fig. 4). The regions with more intense colors show sites of possible interactions. According to Fig. 4a–c, the interactions C14–H15…O3, C12–H13…Cl1 and C3–H3…O3 are confirmed by the donor regions (1d), (4d), (6d) and receptor regions (2r), (3r), (5r), respectively. Note that, C14–H15…O3 interaction has the most intense color region [(1d) and (2r)] and shorter distance between donor and acceptor atoms



Fig. 8. Linear refraction index $n(\omega)$ as a function of frequency ω .

 $(D \cdots A = 3.369 \text{ Å})$, indicating a stronger interaction. In addition, the fingerprint plot (Fig. 4d) generated from d_e and d_i distribution contributes to the analysis of total interactions present in CPPO. This representation is a graph plotted in two dimensions and indicates the percentage contribution of each interaction. The contacts involving hydrogen atoms (H…H) represent 31% of total of interactions for the compound CPPO, while C–H… π interactions (H–C) represent 32.2%, C–H…O interactions (H–O) contribute with 17.7%, interactions involving Cl atoms (H–Cl) represent 10.1% and contacts between aromatics rings (C–C) indicate 4.4%. These contacts indicate about 95.4% of the total interactions present in compound CPPO.

The C–H··· π interactions present in CPPO can be analyzed by the shape index HS (Fig. 5). In Fig. 5a, the concave red region over aromatic ring 2 and the convex blue regions over C8–H9B atoms confirm the interactions C8–H9A···Cg2 (i) and C8–H9B···Cg1 (ii), respectively. Fig. 5b confirms the C21–H22···Cg1 (iii) interaction involving the center of gravity of aromatic ring 1 (Cg1) with convex region over C21–H22 atoms while C3–H3···Cg3 (iv) interaction is confirmed by concave red region over aromatic ring 3.

Table 3

Results of the second average hyperpolarizability $\gamma(-\omega;\omega,0,0)$ for the dc-Kerr effect and the second average hyperpolarizability $\gamma(-\omega;\omega,\omega,-\omega)$ IDRI.

ω	$eta_{\parallel}(Z)(\ -2\omega;\omega,\omega)$	$\langle \gamma(\ -\omega;\omega,{f 0},{f 0}) angle$	$\langle \gamma(\ -\omega;\omega,\omega,\ -\omega) angle$
0.000	-2.59	69.30	69.30
0.003	-2.57	69.57	69.85
0.004	-2.57	69.61	69.92
0.006	-2.58	69.71	70.12
0.007	-2.58	69.77	70.25
0.008	-2.59	69.85	70.40
0.009	-2.59	69.94	70.57
0.010	-2.60	70.03	70.77
0.024	-2.75	72.51	75.71
0.043	-3.17	79.96	90.61
0.050	-3.35	84.45	99.59
0.060	-3.31	92.89	116.48
0.070	-34.52	104.93	140.55
0.072	-16.75	107.92	146.53
0.080	121.92	122.52	175.74
0.086	-113.17	136.18	203.07
0.090	-103.19	149.38	229.46
0.095	49.40	168.43	267.55
0.100	134.84	193.26	317.23



Fig. 9. Increase of the third order non-linear susceptibility in $(\chi^{(3)}(-\omega;\omega,\omega,-\omega))$ in $10^{-22} \left(\frac{m}{\nu}\right)^2$ as function of the increase of frequency ω .

3.2. Thermal analysis

The thermogravimetric analysis was performed on compound CPPO at an initial temperature of 25 °C reaching up to 800 °C, as can be seen in Fig. 6. It can be seen that the compound maintains its mass at temperatures close to 220 °C. After this temperature, two intervals of great mass loss occur. We found the first large mass loss of the compound between 220 °C and 325 °C, approximately 33.65%; on the other hand, between temperatures 540 °C and 680 °C the compound loses about 26.36% of its mass.

Considerable mass decrease also occurred in the interval 325 °C–540 °C, but on a smaller scale when compared with that mentioned above. The thermogravimetric analysis was performed using a heating rate of 10 °C/min together with a Nitrogen flow at 20 mL/min. This analysis was performed in the Perkim Elmer Pyris 1TGA equipment, installed in the State University of Goiás.

3.3. Nonlinear optical properties

The nonlinear optical properties of the CPPO crystal, obtained from the DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) method, are discussed below as a function of the electric field frequency. Fig. 7 shows the increase of the average linear polarization $\alpha(-\omega;\omega)$ of the CPPO crystal. In it we can observe an increase of 15.44% (42.69×10⁻²⁴*esu* and 49.28×10⁻²⁴) when the frequency goes from the (static) case $\omega = 0$ to $\omega = 0.1 a.u.$.

The first hyperpolarizability component parallel to the dipole moment, take as z-direction, was calculated as a function of frequency and the results is included in Table 3; it shows the first hyperpolarizability (in units of $10^{-30}esu$) as function of the electric field frequency, it shows that the $\beta_{\parallel z}$ -values increases with the increasing of the frequency from the static value $2.59 \times 10^{-30}esu$ up $134.84 \times 10^{-30}esu$ ($\omega = 0.10a.u.$). The second average hyperpolarizability $\gamma(-\omega; \omega, 0, 0)$ derived from the dc-Kerr effect and the second average hyperpolarizability IDRI $\gamma(-\omega; \omega, \omega, -\omega)$ of the crystal showed an increase of 178.88% and 357.76% respectively when the frequency varies from $\omega = 0$ to $\omega = 0.1 a.u.$, as displayed in Table 3.

According to results of all NLO properties of the present crystalline compound, the increase in their values with increasing frequency can be seen in Figs. 7-9 and also in Table 3.

The linear refraction index $(n(\omega))$ of the crystal CPPO is shown in Fig. 8 as function of frequency ω ; this index is obtained through Equation (4). When operating at the frequency of $\omega = 0.1 a.u.$ the linear refraction index increased by 9.4% in relation to the static case ($\omega = 0$). Table 4 exhibits the refraction indexes of the CPPO crystal and other structures already studied for 532 nm ($\omega =$ 0.086 *a.u.*), showing that the value of this property exibited by the compound surpasses most of structures operating in wavelength 532 nm.

According to Equation (5), we obtain the third-order susceptibility $(\chi^{(3)}(-\omega;\omega,\omega,-\omega))$ as function of the second hyperpolarizability $\gamma(-\omega;\omega,\omega,-\omega)$ IDRI. As occurs in other NLO properties, the susceptibility also increases with increasing frequency, as shown in Fig. 9. The increase of the $(\chi^{(3)}(-\omega;\omega,\omega,-\omega))$ susceptibility for $\omega = 0.1$ a.u., was 357.76%, see Fig. 9, coinciding with the result obtained for the average of the second hyperpolarizability IDRI.

Comparing with other crystalline compounds, as shown in Table 5, we see that the value obtained for the third-order nonlinear susceptibility ($\chi^{(3)}$) for 532 nm wavelength of CPPO crystal resulted excellent. On the other hand, comparing our results with those obtained in experiments and also with those obtained from the DFT/CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) for the compound (2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one we see that the CPPO crystal is approximately 3 and 1.9 times higher respectively.

Compound CPPO has a donor-acceptor system, so the charge can be transferred through the phenyl rings from the chlorine group, which is responsible for determining the properties of the NLO. Phenyl rings essentially act as a bridge in the presence of strong donor-acceptor substituents and this is one reason for obtaining nonzero values of static and dynamic hyperpolarizabilities as microscopic NLO responses.

4. Conclusions

A potential new organic chlorine substituted chalcone 3-(2chloro-phenyl)-1-[3-(2-oxo-2-phenyl-ethoxy)-phenyl]-propan-1-one single crystal was synthesized by slow evaporation technique. The

Table 4

Com	arricon	of	coculto	for	linoar	rofrad	tivo	indov	$n(\alpha)$	for	waval	ongth	522 m	
COM	Janson	UI I	esuits	101	IIIICal	Tenad	JUVE	mucx	$n(\omega)$	101	waver	engui	JJZ III	ш.

	$n(\omega)$)
CPPO (this work)	1.859
(2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one [61]	1.418
(2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one [15]	2.002
4,6-dichloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine [53]	1.613
(E)-3-(2-bromophenyl)-1-(2-((phenylsulfonyl)amine)-phenyl)prop-2-en-1-one [55]	1.680
1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one [61,62]	1.594
(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-[4-methylsulfanyl) phenyl]prop-2-en-1-one [1]	1.363
(2E)-1-(3-bromophenyl)-3-[4 (methylsulfanyl) phenyl]prop-2-en-1-one [1]	1.365
(2E)-3 [4 (methylsulfanyl)phenyl]-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one [1]	1.360

Table 5

Comparison of results of the third-order nonlinear susceptibility $\chi^{(3)}$	$\left(\times 10^{-22} \left(\frac{m}{V}\right)^2\right)$	for wavelength 532 nm.
--	---	------------------------

	$\chi^{(3)}(\ -\omega;\omega,\omega,\ -\omega)$
CPPO (this work)	530.093
(2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one [61]	277.100
(2E)-3-(3-methylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one [15]	176.400
4,6-dichloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine [53]	56.740
(E)-3-(2-bromophenyl)-1-(2-((phenylsulfonyl)amine)-phenyl)prop-2-en-1-one [55]	25.700
1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one [61,62]	23.830
1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)prop-2-en-1-one [10]	16.210
2-(4-methylphenoxy)-N0-[(1E)-(4-nitrophenyl)methylene]acetohydrazide [63]	10.240
1-(4-aminophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one [28]	8.700
(2E)-3 [4 (methylsulfanyl)phenyl]-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one [1]	2.370
(2E)-1-(4-bromophenyl)-3-[4-methylsulfanyl) phenyl]prop-2-en-1-one [1]	2.300
(2E)-1-(3-bromophenyl)-3-[4 (methylsulfanyl) phenyl]prop-2-en-1-one [1]	1.990

X-ray diffraction confirms grown CPPO crystal crystallizes on noncentrosymmetric, monoclinic space group P2₁. The presence of carbon and proton is confirmed by ¹H NMR and ¹³C NMR spectral analyses. The thermal analyses reveal that the crystal has good stability and the melting point of CPPO is observed from TGA at 220 °C. Using the SM method in conjunction with DFT/CAM-B3LYP/ 6-311++G(d,p) to calculate the total moment of dipole μ , the averages linear polarizability $\alpha(-\omega;\omega)$, second hyperpolarizabilities DC-Kerr $\gamma(-\omega;\omega,0,0)$ and IDRI, $\gamma(-\omega;\omega,\omega,-\omega)$, the linear refraction index $(n(\omega))$ and third order nonlinear macroscopic susceptibility $\chi^{(3)}(-\omega;\omega,\omega,-\omega)$, all NLO properties of the crystalline structure CPPO increased according to the frequency used. The Crystal $\chi^{(3)}(-\omega;\omega,\omega,-\omega)$ CPPO exhibited values ranging from 1.9 to 266 times higher than the experimental results presented in the literature. Therefore, crystal CPPO reveals the suitability of the materials to be utilized in NLO properties with promising results, placing the crystal CPPO as a good candidate for applications in NLO.

Acknowledgements

The authors would like to thank the financial support of Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goias (FAPEG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ). X-ray data collecion was undertaken at the Department of Chemistry and Biochemistry of the University of Notre Dame. Research developed with support of the High Performance Computing Center at the UEG.

References

- E.D. D'silva, G.K. Podagatlapalli, S. Venugopal Rao, S.M. Dharmaprakash, Study on third-order nonlinear optical properties of 4-methylsulfanyl chalcone derivatives using picosecond pulses, Mater. Res. Bull. 47 (2012) 3552–3557, https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2012.06.063.
- [2] T. Suresh, S. Vetrivel, S. Gopinath, R.A. Jothi, PT US CR, Chem. Data Collect. (2019) 100232, https://doi.org/10.1016/j.cdc.2019.100232.
- [3] B. Baseia, F. Osório, L. Lima, C. Valverde, Effects of changing substituents on the non-linear optical properties of two coumarin derivatives, Crystals 7 (2017) 158, https://doi.org/10.3390/cryst7060158.
- [4] E. Masunov, D. Lopez, A.A. Dyakov, I.D. Yushina, E.V. Bartashevich, Toward First-Principles Design of Organic Nonlinear Optical Materials: Crystal Structure Prediction and Halogen Bonding Impact on Hyperpolarizabilities of 2 - Iodo-3-Hydroxypyridine, 2018, https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00529.
- [5] B. Sahraoui, I.V. Kityk, P. Hudhomme, A. Gorgues, Temperature–Pressure anomalies of electrooptic coefficients in C 60 – TTF derivatives, J. Phys. Chem. B 105 (2001) 6295–6299, https://doi.org/10.1021/jp010593f.
- [6] V. Smokal, B. Derkowska, R. Czaplicki, O. Krupka, A. Kolendo, B. Sahraoui, Nonlinear optical properties of thiazolidinone derivatives, Opt. Mater. 31 (2009) 554–557, https://doi.org/10.1016/j.optmat.2007.10.019.
- [7] K. Iliopoulos, R. Czaplicki, H. El Ouazzani, J.Y. Balandier, M. Chas, S. Goeb,

M. Sallé, D. Gindre, B. Sahraoui, Physical origin of the third order nonlinear optical response of orthogonal pyrrolo-tetrathiafulvalene derivatives, Appl. Phys. Lett. 97 (2010) 101104, https://doi.org/10.1063/1.3482943.

- [8] B. Kulyk, A.P. Kerasidou, L. Soumahoro, C. Moussallem, F. Gohier, P. Frère, B. Sahraoui, Optimization and diagnostic of nonlinear optical features of πconjugated benzodifuran-based derivatives, RSC Adv. 6 (2016) 14439–14447, https://doi.org/10.1039/C5RA25889H.
- [9] B. Kulyk, D. Guichaoua, A. Ayadi, A. El-Ghayoury, B. Sahraoui, Metal-induced efficient enhancement of nonlinear optical response in conjugated azo-based iminopyridine complexes, Org. Electron. 36 (2016) 1–6, https://doi.org/ 10.1016/j.orgel.2016.05.028.
- [10] A.N. Prabhu, V. Upadhyaya, A. Jayarama, K.S. Bhat, Third-order NLO property of thienyl chalcone derivative: physicochemical analysis and crystal structure determination, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 637 (2016) 76–86, https://doi.org/ 10.1080/15421406.2016.1177921.
- [11] H.C. Kwong, M.S. Rakesh, C.S.C. Kumar, S.R. Maidur, P.S. Patil, C.K. Quah, Y. Win, C. Parlak, Structure – Property Relation and Third-Order Nonlinear Optical Studies of Two New Halogenated Chalcones, 2017.
- [12] M. Sai Kiran, B. Anand, S. Siva Sankara Sai, G. Nageswara Rao, Second- and third-order nonlinear optical properties of bis-chalcone derivatives, J. Photochem. Photobiol. A Chem. 290 (2014) 38–42, https://doi.org/10.1016/ j.jphotochem.2014.06.004.
- [13] S. Ricardo, L. Adriano, S. Manoel, M. Alice, M. De Sousa, R. Dario, R. Silva, C. Noda-perez, P. Roberto, D.M. Reis, C. Gomes, E.D.P. Silveira-lacerda, M. Adriano, R. Souza, C. Renato, P. José, L. De Boni, T. Lima, N. Jorge, Spectrochimica acta Part A: molecular and biomolecular spectroscopy optical properties and antiangiogenic activity of a chalcone derivate, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 204 (2018) 685–695, https://doi.org/ 10.1016/j.saa.2018.06.099.
- [14] C. Díaz-Tielas, E. Graña, M.J. Reigosa, A.M. Sánchez-Moreiras, Biological activities and novel applications of chalcones | Atividades Biológicas e Novas Aplicações das Chalconas, Planta Daninha (2016), https://doi.org/10.1590/ S0100-83582016340300022.
- [15] C. Valverde, F.A.P. Osório, T.L. Fonseca, B. Baseia, DFT study of third-order nonlinear susceptibility of a chalcone crystal, Chem. Phys. Lett. 706 (2018) 170–174, https://doi.org/10.1016/j.cplett.2018.06.001.
- [16] P. Shankaragouda, M. Shkir, S.R. Maidur, S. Alfaify, M. Arora, S.V. Rao, H. Abbas, V. Ganesh, Key functions analysis of a novel nonlinear optical D- p -A bridge type chalcone: an experimental and theoretical approach, Opt. Mater. 72 (2017) 427–435, https://doi.org/10.1016/j.optmat.2017.06.038.
- [17] P.K. Murthy, C. Valverde, V. Suneetha, S. Armakovi, N.U. Rani, N.V. Naidu, An Analysis of Structural and Spectroscopic Signatures, the Reactivity Study of Synthetized 4, 6-dichloro-2- (Methylsulfonyl) Pyrimidine: A Potential Third-Order Nonlinear Optical Material, 2019, p. 1186, https://doi.org/ 10.1016/j.molstruc.2019.03.021.
- [18] P.P. Vinaya, A.N. Prabhu, K.S. Bhat, V. Upadhyaya, Synthesis , growth and characterization of a long-chain π-conjugation based methoxy chalcone derivative single crystal, a third order nonlinear optical material for optical limiting applications 89 (2019) 419–429, https://doi.org/10.1016/ j.optmat.2019.01.061.
- [19] A.N. Castro, L.R. Almeida, M.M. Anjos, G.R. Oliveira, H.B. Napolitano, C. Valverde, B. Baseia, Theoretical study on the third-order nonlinear optical properties and structural characterization of 3-Acetyl-6-Bromocoumarin, Chem. Phys. Lett. 653 (2016) 122–130, https://doi.org/10.1016/ j.cplett.2016.04.070.
- [20] M. Luo, F. Liang, Y. Song, D. Zhao, F. Xu, N. Ye, Z. Lin, M. Luo, F. Liang, Y. Song, D. Zhao, F. Xu, N. Ye, Z. Lin, M2B10014F6 (M = Ca, Sr): the First Two Noncentrosymmetric Alkaline-Earth Fluorooxoborates as the Promising Next-Generation Deep-Ultraviolet Nonlinear Optical Materials M 2 B 10 O 14 F 6 (M = Ca, Sr): the First Two Noncentrosymmetric Alka- Line-Eart, 2018, p. 6, https://doi.org/10.1021/jacs.8b01263.
- [21] A.N. Castro, F.A.P. Osório, R.R. Ternavisk, H.B. Napolitano, C. Valverde,

B. Baseia, Theoretical investigations of nonlinear optical properties of two crystalline acetamides structures including polarization effects of their environment, Chem. Phys. Lett. 681 (2017) 110–123, https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.05.066.

- [22] S. V Likhomanova, N.V. Kamanina, COANP-fullerenes system for optical modulation, J. Phys. Conf. Ser. 741 (2016), 012146, https://doi.org/10.1088/ 1742-6596/741/1/012146.
- [23] J.M.F. Custodio, J.J.A. Guimarães-Neto, R. Awad, J.E. Queiroz, G.M.V. Verde, M. Mottin, B.J. Neves, C.H. Andrade, G.L.B. Aquino, C. Valverde, F.A.P. Osório, B. Baseia, H.B. Napolitano, Molecular modelling and optical properties of a novel fluorinated chalcone, Arab. J. Chem. (2018), https://doi.org/10.1016/ j.arabjc.2018.11.010.
- [24] S.R. Maidur, P.S. Patil, SC, Opt. Int. J. Light Electron Opt. (2019), https:// doi.org/10.1016/j.ijleo.2019.05.092.
- [25] M. Sheik-Bahae, A.A. Said, T.-H. Wei, D.J. Hagan, E.W. Van Stryland, Sensitive measurement of optical nonlinearities using a single beam, IEEE J. Quantum Electron. 26 (1990) 760–769, https://doi.org/10.1109/3.53394.
- [26] A.J. Kiran, K. Chandrasekharan, S.R. Nooji, H.D. Shashikala, G. Umesh, B. Kalluraya, χ(3) measurements and optical limiting in dibenzylideneacetone and its derivatives, Chem. Phys. 324 (2006) 699–704, https://doi.org/10.1016/ j.chemphys.2005.12.006.
- [27] B. Gu, W. Ji, P.S. Patil, S.M. Dharmaprakash, Ultrafast optical nonlinearities and figures of merit in acceptor-substituted 3,4,5-trimethoxy chalcone derivatives: structure-property relationships, J. Appl. Phys. 103 (2008) 103511, https://doi.org/10.1063/1.2924419.
- [28] H.J. Ravindra, K. Chandrashekaran, W.T.A. Harrison, S.M. Dharmaprakash, Structure and NLO property relationship in a novel chalcone co-crystal, Appl. Phys. B 94 (2009) 503-511, https://doi.org/10.1007/s00340-008-3248-3.
- [29] A.N. Prabhu, V. Upadhyaya, A. Jayarama, K. Subrahmanya Bhat, Synthesis, growth and characterization of π conjugated organic nonlinear optical chalcone derivative, Mater. Chem. Phys. 138 (2013) 179–185, https://doi.org/ 10.1016/j.matchemphys.2012.11.041.
- [30] S.R. Maidur, P.S. Patil, S.V. Rao, M. Shkir, S.M. Dharmaprakash, Experimental and computational studies on second-and third-order nonlinear optical properties of a novel D-\u03c0-A type chalcone derivative: 3-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl) prop-2-en-1-one, Opt. Laser. Technol. 97 (2017) 219–228, https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2017.07.003.
- [31] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr. 64 (2008) 112–122, https://doi.org/10.1107/ S0108767307043930.
- [32] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL 71 (2015) 3–8, https://doi.org/10.1107/S2053229614024218.
- [33] LJ. Farrugia, WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography, J. Appl. Crystallogr. (1999), https://doi.org/10.1107/S0021889899006020.
- [34] O.V. Dolomanov, LJ. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program, J. Appl. Crystallogr. 42 (2009) 339–341, https://doi.org/10.1107/ S0021889808042726.
- [35] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, J. Appl. Crystallogr. 39 (2006) 453–457, https://doi.org/10.1107/ S002188980600731X.
- [36] M.A.S.S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, CrystalExplorer17, 2012.
- [37] C.R. Groom, I.J. Bruno, M.P. Lightfoot, S.C. Ward, The Cambridge structural database, Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater. 72 (2016) 171–179, https://doi.org/10.1107/S2052520616003954.
- [38] M.A. Spackman, Molecules in crystals, Phys. Scr. 87 (2013), 048103, https:// doi.org/10.1088/0031-8949/87/04/048103.
- [39] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals, Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. 60 (2004) 627–668, https://doi.org/10.1107/ S0108768104020300.
- [40] P.A. Wood, J.J. McKinnon, S. Parsons, E. Pidcock, M.A. Spackman, Analysis of the compression of molecular crystal structures using Hirshfeld surfaces, CrystEngComm 10 (2008) 368–376.
- [41] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, Theor. Chim. Acta 44 (1977) 129–138, https://doi.org/10.1007/ BF00549096.
- [42] M. a Spackman, J.J. McKinnon, Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals 4 (2002) 378–392.
- [43] M.A.S.S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer17, Univ. West, 2012. Aust.
- [44] A.N. Castro, L.R. Almeida, M.M. Anjos, G.R. Oliveira, H.B. Napolitano, C. Valverde, B. Baseia, Theoretical study on the third-order nonlinear optical properties and structural characterization of 3-Acetyl-6-Bromocoumarin, Chem. Phys. Lett. 653 (2016) 122–130, https://doi.org/10.1016/ j.cplett.2016.04.070.
- [45] G.C. Ribeiro, L.R. Almeida, H.B. Napolitano, C. Valverde, B. Baseia, Polarization

effects on the third-order nonlinear optical properties of two polymorphs of enamine derivative, Theor. Chem. Acc. 135 (2016) 244, https://doi.org/ 10.1007/s00214-016-1999-1.

- [46] L.R. Almeida, M.M. Anjos, G.C. Ribeiro, C. Valverde, D.F.S. Machado, G.R. Oliveira, H.B. Napolitano, H.C.B. de Oliveira, Synthesis, structural characterization and computational study of a novel amino chalcone: a potential nonlinear optical material, New J. Chem. 41 (2017) 1744–1754, https:// doi.org/10.1039/C5NI03214H.
- [47] R.F.N. Rodrigues, L.R. Almeida, F.G. dos Santos, P.S. Carvalho, W.C. de Souza, K.S. Moreira, G.L.B. de Aquino, C. Valverde, H.B. Napolitano, B. Baseia, Solid state characterization and theoretical study of non-linear optical properties of a Fluoro-N-Acylhydrazide derivative, PLoS One 12 (2017), e0175859, https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0175859.
- [48] C. Valverde, R.F.N. Rodrigues, D.F.S. Machado, B. Baseia, H.C.B. de Oliveira, Effect of the crystalline environment on the third-order nonlinear optical properties of L-arginine phosphate monohydrate: a theoretical study, J. Mol. Model. 23 (2017) 122, https://doi.org/10.1007/s00894-017-3274-3.
- [49] C. Valverde, W.F. Vaz, J.M.F. Custodio, V.S. Duarte, P.S. Carvalho-Jr, A.S. Figueredo, G.L.B. de Aquino, B. Baseia, H.B. Napolitano, The solid state structure and environmental polarization effect of a novel asymmetric azine, New J. Chem. 41 (2017) 11361–11371, https://doi.org/10.1039/C7NJ00618G.
 [50] J.M.F. Custodio, F.G. Santos, W.F. Vaz, C.E.P. Cunha, R.G. Silveira, M.M. Anjos,
- [50] J.M.F. Custodio, F.G. Santos, W.F. Vaz, C.E.P. Cunha, R.G. Silveira, M.M. Anjos, C.E.M. Campos, G.R. Oliveira, F.T. Martins, C.C. da Silva, C. Valverde, B. Baseia, H.B. Napolitano, Molecular structure of hybrid imino-chalcone in the solid state: X-ray diffraction, spectroscopy study and third-order nonlinear optical properties, J. Mol. Struct. 1157 (2018) 210–221, https://doi.org/10.1016/ j.molstruc.2017.12.023.
- [51] C. Valverde, S.A. de Lima e Castro, G.R. Vaz, J.L. de Almeida Ferreira, B. Baseia, F.A.P. Osório, Third-order nonlinear optical properties of a carboxylic acid derivative, Acta Chim. Slov. 65 (2018) 739–749, https://doi.org/10.17344/ acsi.2018.4462.
- [52] C. Valverde, Í.N. Ribeiro, J.V.B. Soares, B. Baseia, F.A.P. Osório, Prediction of the linear and nonlinear optical properties of a schiff base derivatives via DFT, Adv. Condens. Matter Phys. 2019 (2019) 1–12, https://doi.org/10.1155/2019/ 8148392.
- [53] P.K. Murthy, C. Valverde, V. Suneetha, S. Armaković, S.J. Armaković, N.U. Rani, N.V. Naidu, An analysis of structural and spectroscopic signatures, the reactivity study of synthetized 4,6-dichloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine: a potential third-order nonlinear optical material, J. Mol. Struct. 1186 (2019) 263–275, https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.03.021.
- [54] J.M.F. Custodio, R.R. Ternavisk, C.J.S. Ferreira, A.S. Figueredo, G.L.B. Aquino, H.B. Napolitano, C. Valverde, B. Baseia, Using the supermolecule approach to predict the nonlinear optics potential of a novel asymmetric azine, J. Phys. Chem. A 123 (2019) 153–162, https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07872.
- [55] J.M.F. Custodio, G.D.C. D'Oliveira, F. Gotardo, L.H.Z. Cocca, L. De Boni, C.N. Perez, L.J.Q. Maia, C. Valverde, F.A.P. Osório, H.B. Napolitano, Chalcone as potential nonlinear optical material: a combined theoretical, structural, and spectroscopic study, J. Phys. Chem. C 123 (2019) 5931–5941, https://doi.org/ 10.1021/acs.jpcc.9b01063.
- [56] W.F. Vaz, J.M.F. Custodio, R.G. Silveira, A.N. Castro, C.E.M. Campos, M.M. Anjos, G.R. Oliveira, C. Valverde, B. Baseia, H.B. Napolitano, Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue, RSC Adv. 6 (2016) 79215–79227, https://doi.org/10.1039/ C6RA14961H.
- [57] I. Journal, O.F. Quantum, Empirical Relationships for Predicting Nonlinear Refractive Index Changes in Optical Solids, vol. 3, 1978.
- [58] D.M. Bishop, D.W. De Kee, The frequency dependence of nonlinear optical processes, J. Chem. Phys. 104 (1996) 9876–9887, https://doi.org/10.1063/ 1.471752.
- [59] S. Marques, M.A. Castro, S.A. Leão, T.L. Fonseca, Second hyperpolarizability of the calcium-doped lithium salt of pyridazine Li–H 3 C 4 N 2 … Ca, Chem. Phys. Lett. 659 (2016) 76–79, https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.07.009.
- [60] M. Maldonado, H.T.M.C.M. Baltar, A.S.L. Gomes, R. Vaia, K. Park, J. Che, M. Hsiao, C.B. de Araújo, A. Baev, P.N. Prasad, Coupled-plasmon induced optical nonlinearities in anisotropic arrays of gold nanorod clusters supported in a polymeric film, J. Appl. Phys. 121 (2017) 143103, https://doi.org/10.1063/ 1.4980027.
- [61] S.R. Prabhu, A. Jayarama, K. Chandrasekharan, V. Upadhyaya, S.W. Ng, Synthesis, growth, structural characterization, Hirshfeld analysis and nonlinear optical studies of a methyl substituted chalcone, J. Mol. Struct. 1136 (2017) 244–252, https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.01.069.
- [62] A.N. Prabhu, V. Upadhyaya, A. Jayarama, K. Subrahmanya Bhat, Synthesis, Growth and characterization of π conjugated organic nonlinear optical chalcone derivative, Mater. Chem. Phys. 138 (2013) 179–185, https://doi.org/ 10.1016/j.matchemphys.2012.11.041.
- [63] K. Naseema, K. Sujith, K.B. Manjunatha, B. Kalluraya, G. Umesh, V. Rao, Synthesis, characterization and studies on the nonlinear optical parameters of hydrazones, Opt. Laser. Technol. 42 (2010) 741–748, https://doi.org/10.1016/ j.optlastec.2009.11.019.

energy&fuels

New Halogen Chalcone with Potential for Application in Biofuels

Eduardo C. M. Faria,* Vitor S. Duarte, Aline M. da Silva, Fernanda S. Fernandes, Renata Layse G. de Paula, Christian G. Alonso, Guilherme R. Oliveira, and Hamilton B. Napolitano*

Cite This: https://dx		🔇 Read	Online	
ACCESS	III Metrics & More		E Article Recommendations	

ABSTRACT: Fossil fuels, which represent an important villain for the terrestrial ecosystem, are non-renewable sources of energy, which prompt many discussions about how long petroleum will remain available for use. As an alternative, new energy sources have been explored, including biofuels, such as biodiesel and ethanol. However, their use can raise some problems, such as lower storage stability associated with poor oxidation stability and lower energy availability, which affect consumption, emissions, and energy efficiency. In this context, a comprehensive study with structural description, theoretical calculations, and calorific power test was performed for a new halogen chalcone 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]butan-2-one to understand its supramolecular arrangement and physicochemical properties. The structural description was carried out by X-ray diffraction with the contribution of Hirshfeld surfaces. The theoretical calculations were carried out using density functional theory with the contribution of calorific power determined by a calorimetric pump. All observed results characterize the new chalcone as a potential additive for biofuels.

1. INTRODUCTION

In recent years, the need to implement new environmental policies aimed at reducing the emission levels of atmospheric pollutants, especially with regard to gases emitted by motor vehicles, has been increasingly discussed. According to Lelieveld et al.,¹ air pollution in 2010 was responsible for about 3 million premature deaths across the globe, reinforcing the importance of establishing controls on the emission levels of polluting gases. From the environmental point of view, fossil fuels represent an important villain for the terrestrial ecosystem, because when burned in engines, they generate as byproducts polluting gases, such as carbon monoxide (CO), nitrogen oxides (NO_x) , and particulate matter. In addition, because they are non-renewable sources of energy, they have limited availability, which prompts many discussions about how long petroleum will remain available for use.² As an alternative, new energy sources have been explored, including in this context biofuels, such as biodiesel and ethanol, that increasingly contribute to the global energy matrix.³ De Oliveira and Coelho⁴ affirm that, in 2014, biodiesel and ethanol represented the renewable fuels most used in land transportation around the planet.

Biofuels are biodegradable fuels produced from biomass, thus representing renewable sources of energy;⁵ for example, biodiesel in internal combustion vehicles favors the reduction of the emission of atmospheric pollutants and improves the lubrication condition of moving parts of the fuel supply system.⁶ Despite the advantages offered by biofuels, their use can bring some problems, such as lower storage stability associated with poor oxidation stability and lower energy availability, which affect consumption, emissions, and energy efficiency. In addition, the calorific value of biodiesel is usually lower than mineral diesel: a 5% lower calorific value has been reported for biodiesel, and there are studies that report power losses of 1-8% in engines using biodiesel.⁷ This reduction in power occurs as a result of the lower energetic availability of the esters in relation to the hydrocarbons that make up the fuel extracted from the petroleum. Fuel consumption tends to be higher when using biodiesel to power engines.⁸

In the coming years, the share of biofuels in the world energy matrix is likely to grow and the use of renewable fuels will increase from 1.3 million barrels of equivalent oil per day (2012) to 4.6 million barrels of equivalent oil per day (2040).⁹ The development of technologies will allow for the use of biofuels in engines, minimizing the associated negative points. There are already several works evaluating the efficiency of additives for biofuels of different composition, improving the stability of the additive fuel, and generating better energy efficiencies and emission levels.^{10,11}

The development of an additive is a complex process consisting of a series of tests aiming to evaluate the performance of the compound, ranging from molecular elucidation to application in blends with fuels, establishing the relationship between molecular structure and properties. Thus, compounds characterized with certain potential properties, such as antioxidant action and good energy availability, represent possible additives for fuels. In this context, chalcones are molecules that are widely associated with chemical and biological actions that could favor the use of biofuels, which

Received:	January 31, 2020
Revised:	March 22, 2020
Published:	March 30, 2020



Scheme 1. Synthesis of Chalcone HCC



can reduce the problems related to the lower stability and energy efficiency of biofuels when compared to fossil fuels. These molecules have several activities reported in the literature, such as antioxidant, $^{12-18}$ antibactericidal, $^{19-22}$ and antifungal, 18,23,24 among others. $^{16,25-29}$

This work presents the synthesis, spectroscopy, calorific power test, and molecular structure of a new halogen chalcone 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(2-oxo-2-phenylethoxy)phenyl]-butan-2-one (HCC), $C_{23}H_{17}ClO_3$. The analyses of molecular interactions and supramolecular arrangement were performed by the geometric parameters and Hirshfeld surfaces (HS).^{30–32} The electronic study was carried out using the density functional theory (DFT) to generate the frontier molecular orbitals (FMO)³³ and molecular electrostatic potential map (MEP).³⁴ Additionally, the calorific power was determined experimentally by a calorimetric pump. All of the observed results characterized this new chalcone as a potential additive for biofuels.

2. EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL PROCEDURES

2.1. Synthesis and Crystallization. To a solution of hydroxychalcone 1 (0.1 mmol) in acetone (1.2 mL) was added K₂CO₃ (0.2 mmol), and the system cooled to 0 °C. Subsequently, phenacyl bromide 2 (0.14 mmol) was added in a single portion, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by thin-layer chromatography (TLC) and quenched with distilled water (1.2 mL), and the product was extracted with CH₂Cl₂ $(3 \times 10 \text{ mL})$. The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. After recrystallization by slow evaporation of methanol, the product was obtained as a yellow crystalline solid in 50% yield (Scheme 1). The synthesis was carried out with specific chemical elements (hydroxychalcone, K₂CO₃, phenacyl bromide, CH₂Cl₂, anhydrous Na₂SO₄, and methanol) that can be purchased from companies specialized in the sale of chemical reagents. ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 5.75 (s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J = 15.64 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 15.56 Hz), 8.03 (m, 2H), 8.14 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 70.8, 115.2, 123.3, 128.4, 129.3, 129.4, 130.8, 130.9, 131.2, 131.3, 134.4, 135.4, 142.2, 162.5, 187.8, 194.5.

2.2. Single-Crystal X-ray Analysis. The diffraction data of HCC were obtained from the diffractometer Kappa CCD model equipped with monochromatic radiation Mo K α at room temperature. For refinement and data reduction, the software SAINT³⁵ was applied. The structure was solved by direct methods and anisotropical refinement with full-matrix least squares on F^2 using the refinement program SHELXL-2014.^{36,37} The molecular representation was obtained using the programs ORTEP and Mercury.^{38,39} Table 1 presents the crystal data and structure refinement for HCC. The total data are deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)⁴⁰ (code 1936534).

2.3. Topological Analysis. The analysis of the intermolecular interactions from electronic density was carried out with HS and fingerprint plots by CrystalExplorer⁴¹ software. The HS are based on the electron density around the molecule with the neighboring molecules and contributed to identifying regions susceptible to

Table 1. Crystal Data and Structure Refinement for Chalcone HCC

parameter	C ₂₃ H ₁₇ ClO ₃ (HCC)
formula weight (g/mol)	376.82
temperature (K)	293(2)
wavelength (Å)	0.71073
crystal system, space group, Z	triclinic, P1, 2
unit cell dimensions	$a = 5.1944(7)$ Å, $\alpha = 80.094(2)^{\circ}$
	$b = 9.7597(13)$ Å, $\beta = 84.315(2)^{\circ}$
	$c = 18.261(2)$ Å, $\gamma = 81.265(2)^{\circ}$
volume (Å ³)	898.8(2)
calculated density (g/m³)	1.392
absorption coefficient (mm^{-1})	0.234
F(000)	392
refinement method	full-matrix least squares on F^2
goodness of fit on F^2	1.031
final R indices $[I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0466, wR_2 = 0.0994$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0764, wR_2 = 0.1106$

intermolecular interactions.^{30,32,42} For construction of these surfaces, the normalized distance between contacts (d_{norm}) is determined in terms of the distance from the surface to the nearest nucleus in another molecule (d_e) and the distance from the surface to the nearest atom in the molecule itself (d_i) normalized by the van der Waals (vdW) radius^{30,32,43-45}

$$d_{\text{norm}} = \frac{d_{\text{i}} - r_{\text{i}}^{\text{vdW}}}{r_{\text{i}}^{\text{vdW}}} + \frac{d_{\text{e}} - r_{\text{e}}^{\text{vdW}}}{r_{\text{e}}^{\text{vdW}}}$$
(1)

where r_i^{vdW} is the vdW radius of the appropriate atom internal to the surface and r_e^{vdW} is the appropriate atom external to the surface; as mentioned, d_e is the distance from a point on the surface to the nearest nucleus outside the surface, while d_i is the distance from a point on the surface. This d_{norm} function represents the normalized contact distance, defined in terms of d_e , d_i , and the vdW radii of the atoms.^{30,32}

The combination of d_e and d_i allows for the generation of fingerprint plots, which are a two-dimensional (2D) graphic representing the percentage contribution of the contacts present in the molecule.⁴⁶ In addition, the HS shape index contributes to analysis of interactions involving the π system. This surface is defined by

$$S = \left(\frac{2}{\pi}\right) \arctan\left[\frac{(K_1 + K_2)}{(K_1 - K_2)}\right]$$
(2)

where S is defined between -1 and +1 and K_1 and K_2 are eigenvalues of the diagonalization of a Hessian matrix.^{30,32}

2.4. Calorific Power. Calorific power is the amount of heat released by the fuel when completely burned under a given temperature (J/g). The bomb calorimeter IKA C200 model was used according to the standard test method for combustion heating of liquid hydrocarbon fuels (ASTM D4809). At the beginning, the equipment was filled with water at a temperature between 18 and 24 °C. Following this, a known mass of sample was added to a gelatin capsule and inserted into the sampler. When the sample was burned, the heat generated by the combustion promoted a temperature change in the initially added water. This variation was



Figure 1. ORTEP representation with thermal ellipsoids at 50% probability.



Figure 2. Angles between the aromatic ring planes of HCC: (green plane) aromatic ring 3, (red plane) aromatic ring 2, and (blue plane) aromatic ring 1.

used to calculate the energy released by the sample, because the equipment already has a predefined ratio of the amount of heat needed to heat the water at 1 $^{\circ}$ C. Finally, the ratio of released energy to added sample mass represents the result of the calorific value obtained.

2.5. Theoretical Analysis. Theoretical calculations were carried out for HCC using DFT⁴⁷ to optimize the positions experimentally determined from the X-ray data. The calculations were carried out in the Gaussian09⁴⁸ software with M062-X⁴⁹ functional and 6-311+ +G(d,p)^{50,51} basis set. This theory level used present satisfactory results, considering the electronic correlation,^{52,53} and is also recommended for non-covalent interactions.^{49,54} From these calculations, the highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) were calculated, representing the FMO.^{33,55} In addition, the MEP was calculated for the total electron density from a potential *V*(**r**) created at a point **r** by the action of the nuclei

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{A} \frac{Z_{A}}{|\mathbf{R}_{A} - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(r')}{r' - \mathbf{r}} dr'$$
(3)

where the first term of summation represents the electrostatic potential created by the nucleus and the second term is the electrostatic potential created by the electrons as a function of the electronic density. Z_A is the charge on nucleus A, located at \mathbf{R}_A . $\rho(\mathbf{r})$ is the electronic density function of the molecule, and $V(\mathbf{r})$ is a real physical property or can be measured experimentally by diffraction methods.³⁴

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Solid-State Description. The compound HCC crystallized as the centrosymmetric triclinic space group $P\overline{1}$, with one independent molecule in the asymmetric unit and two molecules in the unit cell (Table 1). The HCC molecule

presents a halogen atom (chlorine) attached to aromatic ring 3, and the $C_8H_7O_2$ group is attached to aromatic ring 2 (Figure 1).

Chalcone HCC has a high specific mass value, which is quite advantageous from an energy point of view, because the injection systems of internal combustion engines dose the fuel through the parametrization of the volume injected into the combustion chamber, which is dosed by the nozzle injectors. Thus, high specific mass values allow for greater availability of mass in smaller volumes, which optimizes the energy supply, improving the energy efficiency of vehicles. Nevertheless, this increase in energy supply demands greater availability of oxygen according to the stoichiometry of the fuel-burning reaction.

Chalcones are usually identified with almost planar conformation, and this structural aspect is related to their potential for application in several areas.^{56–60} The chalcone moiety is almost planar and differs only $\delta_3 = 6.39^\circ$ between the planes of aromatic rings 3 and 2. In contrast, the $C_8H_7O_2$ group shows a large deviation from the planarity of the chalcone moiety, with a difference in interplanar angles of $\delta_1 = 79.52^\circ$ (between aromatic rings 2 and 1) and $\delta_2 = 74.58^\circ$ (between aromatic rings 1 and 3). The difference in interplanar angles between the aromatic rings can be seen in Figure 2.

The supramolecular arrangement of HCC is stabilized by C–H···O, C–H··· π , and C–H···Cl interactions, with five dimers and two bifurcate interactions. C14–H14···O2, C11–H11···O3, and C19–H19···Cg1 contribute to direction (100), while C5–H5···O3, C8–H8A···O3, and C13–H13···O1 interactions contribute to growth and stability, with zigzag forms alongside (010), and C3–H3···Cl1 and C8–H8B···O1

Article



Figure 3. Representations of the main HCC interactions.

interactions form chains contributing to direction (001). C13–H13…O1 (Figure 3a), C14–H14…O2, C11–H11…O3

(Figure 3b), and C3-H3…Cl1 (Figure 3c) interactions are dimers, while C8-H8A…O3 and C5-H5…O3 interactions

D–H…A	d(D–H) (Å)	$d(H \cdots A)$ (Å)	$d(D \cdots A)$ (Å)	$d(D-H\cdots A)$ (deg)	symmetry code
C14-H14…O2	0.930	2.396	3.317	170.62	-1 - x, 1 - y, 1 - z
C8-H8B…O1	0.970	2.585	3.555	179.09	-1 + x, y, z
С5-Н5…О3	0.930	2.616	3.368	138.32	-x, -y, 1 - z
C8-H8A…O3	0.970	2.500	3.387	152.03	-x, -y, 1 - z
C11-H11O3	0.930	2.644	3.306	128.73	1 - x, -y, 1 - z
C13-H13…O1	0.930	2.740	3.620	158.39	-x, 1 - y, 1 - z
C19-H19…Cg1	0.930	3.163	3.993	149.56	1 - x, -y, 1 - z
C3-H3···Cl1	0.930	2.849	3.557	133.81	-2 + x, -1 + y, 1 + z

Table 2. Principal Interactions for HCC

form a bifurcate interaction with O3 oxygen, which also forms a dimer (Figure 3a). These interactions and their geometric parameters are shown in Figure 3 and Table 2.

The interactions described from geometric parameters with X-ray data were confirmed by electronic density with HS analysis. The HS dnorm indicates the donors and receptors of molecular contacts of the regions: red sites indicate short distances and stronger interactions, while blue sites indicate the absence of contacts or weak contacts. In panels a and b of Figure 4, regions (1d), (3d), (5d), (7d), (9d), (11d), and (13d) represent donor sites, while regions (2r), (4r), (6r), (8r), (10r), (12r), and (14) indicate receptor sites with interactions C5–H5···O3, C8–H8A···O3, C14–H14···O2, C8–H8B···O1, C11–H11···O3, C13–H13···O1, and C3–H3···Cl1, respectively. Note that regions (5d) and (6r), relative to the C14–H14···O2 interaction, have the most intense color, indicating a stronger interaction, and this interaction also has the shortest distance (D···A = 3.317 Å).

The fingerprint plots (panels c and d of Figure 4) show the contribution of the interactions to the stability of the crystalline structure of HCC. The C-H···O interactions represent 18.1% of the contacts present in HCC (Figure 4c). The interactions involving H (Figure 4d) represent 31.6% of the contacts of the structure; this large number of contacts involving H is because HCC is an organic molecule, while the interactions involving chlorine (H···Cl) correspond to 10.2% of the stability of HCC, and C-H··· π interactions correspond to 33.1%.

C-H··· π interactions are shown by the HS shape index. Large red regions over aromatic systems and convex blue regions over C-H atoms confirm the interactions involving the π systems.^{32,61} In Figure 5a, the interaction C19-H19···Cg1 (I) and (II) is confirmed by the red region over aromatic ring 1 and convex blue region over C19-H19 atoms.

3.2. Energetic and Theoretical Analysis. The calorific power or lower heat value test results present a value of 40 040 J/g for chalcone HCC, a value similar to that of gasoline $(40\ 899\ J/g)$ and superior to butanol $(35\ 605\ J/g)$ and ethanol $(28\,895 \text{ J/g})$ (Figure 6). These values found experimentally are close to what is described in the literature. Elfasakhany⁶² reported lower heat values for *n*-butanol and gasoline of 33 100 and 42 700 J/g, respectively. In turn, Bayraktar⁶³ and Yüksel and Yüksel⁶⁴ reported a calorific value for gasoline of 44 000 J/g and for ethanol of 27 000 J/g. The calorific power is related to the ability of compound release energy in oxidation and for fuels, and high calorific power values are associated with better performance. Note that the relative difference between chalcone HCC and gasoline fuel is only 2.14%. This property is very interesting and can contribute to the application of this molecule as an additive for biofuels.

Energy availability is directly dependent upon the molecular shape of the compound. Therefore, characteristics, such as the content of oxygenated compounds, amount of carbons, and chemical bonding structure, influence the thermodynamic properties of a compound and, consequently, affect the fuel performace and energy efficiency of the vehicle. The difference in the calorific values shown in Figure 6 is related to all of these factors, considering that different types of molecules form each fuel. The HOMO is spread over aromatic rings 2 and 3 and Cl1 atom, while the LUMO is over all molecules, except for aromatic ring 1 (Figure 7). The bonding orbital and the antibonding orbital are characterizing by electronic levels HOMO and LUMO, respectively.⁵⁵ The difference between the energies of the HOMO and LUMO (occupied and unoccupied orbitals, respectively) is called the GAP energy (E_{CAP}) or simply GAP. This parameter is an important indicator of the chemical stability of the molecule and reactivity. High GAP values suggest high chemical stability, high excitation energies, and low chemical reactivity.⁶⁵ The HOMO energy calculated for HCC is approximately -749.133 972 kJ/mol; the LUMO energy calculated for HCC is approximately -602.352758 kJ/mol; and GAP is 146.791 716 kJ/mol.

Mohammed et al.⁶⁶ evaluated the efficiency of five thiazolidinone molecules as antioxidant additives for base oils, finding satisfactory results after evaluating the values of total acidity number (TAN) and kinematic viscosity. The five molecules have GAP values ranging from 3.197 to 4.993 eV, which are equivalent to 308.5-481.8 kJ/mol. Babu et al.⁶⁷ conducted a study on some properties of butylated hydroxytoluene (BHT) that presented a GAP value that is equivalent to 546.1 kJ/mol. BHT is a derivate of phenol, which is useful for its antioxidant properties and is widely used to prevent free-radical-mediated oxidation in fluids (e.g., fuels and oils).⁶⁸⁻⁷⁵ Raja et al.⁷⁶ in a study on optical properties for BHT found a GAP value equivalent to 548.8 kJ/mol.

Kumar et al.⁷⁷ carried out a study on a toluene derivative (toluene can be used as an octane booster in gasoline fuels for internal combustion) and, in this study, found a GAP value equivalent to 477.8 kJ/mol. In addition, Rad⁷⁸ in a study for some ether molecules (which can be used as starting fluid for many difficult-to-start engines, especially diesel engines) found a GAP value ranging from 273.8 to 404.6 kJ/mol. All of these GAP values indicate greater chemical stability of these compounds in relation to HCC; however, Sakurai et al.⁷⁹ carried out a synthesis and characterization of *p*-phenylenediamine derivatives, and Ritonga et al.⁸⁰ in a similar study found GAP values similar to those found for HCC. *p*-Phenylenediamine can be used as an antioxidant additive on NO_x emissions and shows good results.^{81–84} Breza and Puškárová⁸⁵ carried out DFT studies of the effectiveness of *p*-phenylenedi-

Article



Figure 4. (a and b) HS dnorm evidencing interactions present in HCC. (c-f) Fingerprint plots with quantitative contacts for HCC.

amine antioxidants, finding HOMO/LUMO values for some structures that indicate instability as well as HCC. Besides,

Diab et al.⁸⁶ found a GAP value of 73.6 kJ/mol with p-phenylenediamine derivatives, which also indicates low



Figure 5. (a) HS shape index representing C-H \cdots π interactions for HCC. (b) Fingerprint plot evidencing the contribution of the C-H \cdots π interactions.



Figure 6. Comparison between the calorific power for gasoline, butanol, ethanol, and HCC. Fuels used were common type C gasoline, hydrated ethanol, and *n*-butanol.



Figure 7. HOMO and LUMO distribution and energy band gaps for HCC. Orbitals calculated at M062-X/6-311++G(d,p).

stability. Finally, Yang et al.⁸⁷ conducted a study with five derivatives of *p*-phenylenediamine and found the equivalent GAP values ranging from 56.8 to 114.5 kJ/mol, according to the value found for HCC. Although HCC showed low stability values as a result of the GAP value, this value also indicates high chemical reactivity, and as this reactivity occurs with an overall release of energy, it is an interesting factor in a chemical process.

The calculation of MEP indicates regions of the molecule susceptible to nucleophilic or electrophilic reaction. Regions with red color indicate negative sites, while blue regions indicate positive sites; for negative sites, electrophilic attack can occur, and for positive sites, nucleophilic reactions can occur. On the MEP (Figure 8), nucleophilic sites are concentrated over hydrogen atoms, while electrophilic sites are located over oxygen atoms. Note that the region around the O1, O2, and O3 atoms appears to be a region more susceptible to interactions. The interactions present in HCC chalcone indicate regions that can favor burning reactions in the engine. However, this characteristic must be carefully evaluated because the engine, a complex thermodynamic system, admits compounds that, when reacting with the airfuel mixture, under severe conditions of temperature and pressure, can generate elements that are harmful to human health, which are harmful byproducts released by the exhaust system of the engine. Therefore, it is recommended that the behavior of chalcone HCC should be evaluated when applied as a fuel additive by means of standardized vehicle emission tests, in accordance with current legislation.

4. CONCLUSION

HCC crystallized under triclinic space group P1 with two molecules in the unit cell. The supramolecular arrangement is stabilized by C–H···O, C–H··· π , and C–H···Cl interactions. The theoretical calculation analysis indicates nucleophilic sites concentrated over hydrogen atoms, while electrophilic sites are

Article



Figure 8. MEP for HCC, with the surface calculated at M062-X/6-311++G(d,p) and density range from -5.298×10^{-2} to 5.298×10^{-2} hartree.

located over oxygen atoms. The region around the O1, O2, and O3 atoms indicates a location that is more susceptible to interactions. The energy analysis for calorific power showed a value similar to gasoline fuel. The HOMO energy calculated is approximately -749.133 972 kJ/mol; the LUMO energy calculated is approximately -602.352758 kJ/mol; and GAP is 146.791 716 kJ/mol. Although HCC chalcone has a high calorific value, complementary studies should be carried out to verify its stability and to examine how the use of the molecule as an additive can influence the levels of emissions. Thus, it is possible to characterize the compound as an additive that meets all of the demands associated with this type of technological application. All of the parameters presented indicate that chalcone HCC is a potential additive for biofuels, for either energy enhancement, chemical susceptibility, or a possible biological application.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

- Eduardo C. M. Faria Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veiculos Ltda, 75184-000 Anápolis, Goiás, Brazil; Grupo de Quimica Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, 75132-400 Anápolis, Goiás, Brazil; Email: eduardo.faria@ caoamontadora.com.br
- Hamilton B. Napolitano Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, 75132-400 Anápolis, Goiás, Brazil; o orcid.org/0000-0002-6047-9995; Phone: +55-62-3328-1156; Email: hbnapolitano@ gmail.com

Authors

- Vitor S. Duarte Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veiculos Ltda, 75184-000 Anápolis, Goiás, Brazil; Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, 75132-400 Anápolis, Goiás, Brazil
- Aline M. da Silva Centro de Pesquisa e Eficiência Energética, CAOA Montadora de Veiculos Ltda, 75184-000 Anápolis, Goiás, Brazil
- Fernanda S. Fernandes Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, 74001-970 Goiânia, Goiás, Brazil
- Renata Layse G. de Paula Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, Universidade Estadual de Goiás, 75132-400 Anápolis, Goiás, Brazil

Christian G. Alonso – Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, 74001-970 Goiânia, Goiás, Brazil Guilherme R. Oliveira – Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, 74001-970 Goiânia, Goiás, Brazil

Complete contact information is available at: https://pubs.acs.org/10.1021/acs.energyfuels.0c00322

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for financial support. The authors thank the University of Notre Dame for X-ray data collection of HCC and the Research and Energy Efficiency Center (CAOA Montadora de Veículos Ltda) for the experimental calorific test. Theoretical calculations were performed in the High Performance Computing Center of Universidade Estadual de Goiás (UEG).

REFERENCES

(1) Lelieveld, J.; Evans, J.; Fnais, M.; Giannadaki, D.; Pozzer, A. The Contribution of Outdoor Air Pollution Sources to Premature Mortality on a Global Scale. *Nature* **2015**, *525*, *367*–*371*.

(2) Nicoletti, G.; Arcuri, N.; Nicoletti, G.; Bruno, R. A Technical and Environmental Comparison Betwen Hydrogen and Some Fossil Fuels. *Energy Convers. Manage.* **2015**, *89*, 205–213.

(3) Guo, M.; Song, W.; Buhain, J. Bioenergy and Biofuels: History, Status, and Perspective. *Renewable Sustainable Energy Rev.* 2015, 42, 712–725.

(4) De Oliveira, F.; Coelho, S. History, Evolution, and Environmental Impact of Biodiesel in Brazil: A Review. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2017**, *75*, 168–179.

(5) Gaurav, N.; Sivasankari, S.; Kiran, G.; Ninawe, A.; Selvin, J. Utilization of Bioresources for Sustainable Biofuels: A Review. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2017**, *73*, 205–214.

(6) Varatharajan, K.; Pushparani, D. Screening of Antioxidant Additives for Biodiesel Fuels. *Renewable Sustainable Energy Rev.* 2018, 82, 2017–2028.

(7) Kinnal, N.; Sujaykumar, G.; D'costa, S. W.; Girishkumar, G S Investigation on Performance of Diesel Engine by Using Waste Chicken Fat Biodiesel. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* **2018**, 376, 012012.

(8) Awolu, O. Emission Characteristics, Fuel Efficiency and Engine Power of Neem Oil Biodiesel Determined From IC Engine. *Am. Chem. Sci. J.* 2015, 7 (3), 168–174. (9) Hosseinzadeh-Bandbafha, H.; Tabatabaei, M.; Aghbashlo, M.; Khanali, M.; Demirbas, A. A Comprehensive Review on the Environmental Impacts of Diesel/Biodiesel Additives. *Energy Convers. Manage.* **2018**, *174*, 579–614.

(10) Chandrasekaran, V.; Arthanarisamy, M.; Nachiappan, P.; Dhanakotti, S.; Moorthy, B. The Role of Nano Additives for Biodiesel and Diesel Blended Transportation Fuels. *Transp. Res. Part D* 2016, 46, 145–156.

(11) Fangsuwannarak, K.; Wanriko, P.; Fangsuwannarak, T. Effect of Bio-Polymer Additive on the Fuel Properties of Palm Biodiesel and on Engine Performance Analysis and Exhaust Emission. *Energy Procedia* **2016**, *100*, 227–236.

(12) Sulpizio, C.; Roller, A.; Giester, G.; Rompel, A. Synthesis, Structure, and Antioxidant Activity of Methoxy- and Hydroxyl-Substituted 2'-Aminochalcones. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1747–1757.

(13) Ohkatsu, Y.; Satoh, T. Antioxidant and Photo-Antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. *J. Jpn. Pet. Inst.* **2008**, *51* (5), 298–308.

(14) Bandgar, B. P.; Gawande, S. S.; Bodade, R. G.; Totre, J. V.; Khobragade, C. N. Synthesis and Biological Evaluation of Simple Methoxylated Chalcones as Anticancer, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (3), 1364–1370.

(15) Piva, E.; De Oliveira, M.; Rockembach, C. T.; Dias, D.; De Pereira, C. M. P.; Becker, E. M.; Ritter, M.; Gonçalves, P. R.; Dos Santos, M. A. Z.; Martins, R. M.; et al. Aplicação de Chalconas Como Reagente Antioxidante Em Biodiesel. BR Patent 1020130300497 A2, 2013.

(16) Patil, C. B.; Mahajan, S. K.; Katti, S. A. Chalcone: A Versatile Molecule. J. Pharm. Sci. Res. 2009, 1 (3), 11–22.

(17) Kotra, V.; Ganapaty, S.; Adapa, S. R. Synthesis of a New Series of Quinolinyl Chalcones as Anticancer and Anti-Inflammatory Agents. *Indian J. Chem.* **2010**, *49*, 1109–1116.

(18) Rajat, G. A. Syntesis and Biological Activities of Chalcones and Their Heterocyclic Derivates: A Review. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, 3 (3), 578–595.

(19) 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.* **2010**, *21* (3), 247–263.

(20) Özdemir, Ü. Ö.; Güvenç, P.; Şahin, E.; Hamurcu, F. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of New Sulfonamide Derivatives and Their Nickel(II), Cobalt(II) Complexes. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362 (8), 2613–2618.

(21) Ajani, O. O.; Obafemi, C. A.; Nwinyi, O. C.; Akinpelu, D. A. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Quinoxalinone-3-Hydrazone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18 (1), 214–221.

(22) Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; de Castro, M. M. R. C.; Camargo, A. J. Biological and Structure-Activity Evaluation of Chalcone Derivatives against Bacteria and Fungi. J. Braz. Chem. Soc. **2013**, *24* (1), 133–144.

(23) ElSohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. Antifungal Chalcones from Maclura Tinctoria. *Planta Med.* **2001**, 67 (1), 87–89.

(24) Deng, Y.; He, Y.; Zhan, T.; Huang, Q. Novel 2'-Hydroxylfurylchalcones: Synthesis and Biological Activity. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345 (13), 1872–1876.

(25) Rozmer, Z.; Perjési, P. Naturally Occurring Chalcones and Their Biological Activities. *Phytochem. Rev.* 2016, 15 (1), 87–120.

(26) Wang, G.; Xue, Y.; An, L.; Zheng, Y.; Dou, Y.; Zhang, L.; Liu, Y. Theoretical Study on the Structural and Antioxidant Properties of Some Recently Synthesised 2,4,5-Trimethoxy Chalcones. *Food Chem.* **2015**, *171*, 89–97.

(27) Ritter, M.; Martins, R.; Dias, D.; Pereira, C. M. P. Recent Advances on the Synthesis of Chalcones with Antimicrobial Activities: A Brief Review. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11* (7), 498–508. (28) Valverde, C.; Osório, F. A. P.; Fonseca, T. L.; Baseia, B. DFT Study of Third-Order Nonlinear Susceptibility of a Chalcone Crystal. *Chem. Phys. Lett.* **2018**, *706*, 170–174.

(29) Alla, M. M. N.; Younis, M. E. Herbicide Effects on Phenolic Metabolism in Maize (Zea-Mays L) and Soybean (Glycine-Max L) Seedlings. J. Exp. Bot. 1995, 46 (292), 1731–1736.

(30) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld Surface Analysis. CrystEngComm 2009, 11 (1), 19-32.

(31) McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60* (6), 627–668.

(32) McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. *Chem. Commun.* **2007**, *37*, 3814.

(33) Pereira, D. H.; La Porta, F. A.; 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 Quim.* **2016**, 8 (2), 425–453.

(34) Sjoberg, P.; Politzer, P. J. Phys. Chem. 1990, 94 (19), 3959-3961.

(35) Siemens Industrial Automation, Inc. SAINT: Area-Detector Integration Software; Siemens Industrial Automation, Inc.: Madison, WI, 1995.

(36) Sheldrick, G. A Short History of SHELX. Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr. 2008, 64, 112–122.

(37) Sheldrick, G. M. Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem. 2015, 71 (1), 3-8.

(38) Farrugia, L. WinGx and ORTEP for Windows: An Update. J. Appl. Crystallogr. 2012, 45, 849–854.

(39) 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. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39 (3), 453–457.

(40) 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.* **2016**, *72*, 171–179.

(41) Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystalExplorer17*; University of Western Australia: Perth, Western Australia, Australia, 2017.

(42) Wood, P. A.; McKinnon, J. J.; Parsons, S.; Pidcock, E.; Spackman, M. A. Analysis of the Compression of Molecular Crystal Structures Using Hirshfeld Surfaces. *CrystEngComm* **2008**, *10* (4), 368–376.

(43) McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S. Novel Tools for Visualizing and Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2004**, *60* (6), 627–668.

(44) Mckinnon, J. J.; Mitchell, A. S.; Spackman, M. A. Visualising Intermolecular Interactions in Crystals: Naphthalene vs. Terephthalic Acid Downloaded. *Chem. Commun.* **1998**, 2071–2072.

(45) Hirshfeld, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. *Theor. Chim. Acta* 1977, 44 (2), 129–138.

(46) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. Fingerprinting Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *CrystEngComm* **2002**, 4 (66), 378–392.

(47) Burke, K. Perspective on Density Functional Theory. J. Chem. Phys. 2012, 136, 150901.

(48) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2016.

(49) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Function. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120* (1– 3), 215–241.

(50) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. Selfconsistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72 (1), 650–654.

(51) McLean, A. D.; Chandler, G. S. Contracted Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. I. Second Row Atoms, Z = 11-18. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72 (10), 5639–5648.

(52) Wiberg, K. B. Basis Set Effects on Calculated Geometries: $6-311++G^{**}$ vs. aug-cc-pVDZ. J. Comput. Chem. 2004, 25 (11), 1342–1346.

(53) Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. General Performance of Density Functionals. J. Phys. Chem. A 2007, 111 (42), 10439–10452.

(54) Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D. Assessment of the Performance of the M05#2X and M06#2X Exchange Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4* (12), 1996–2000.

(55) Grant, G. H.; Richards, W. G. *Computational Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1996.

(56) Nowakowska, Z. A Review of Anti-Infective and Anti-Inflammatory Chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42* (2), 125–137. (57) Gupta, D.; Jain, D. K. Chalcone Derivatives as Potential Antifungal Agents: Synthesis, and Antifungal Activity. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2015**, *6* (3), 114–117.

(58) López, S. N.; Castelli, M. V.; Zacchino, S. A.; Dominguez, J. N.; Lobo, G.; Charris-Charris, J.; Cortés, J. C.; Ribas, J. C.; Devia, C.; Rodriguez, A. M.; et al. In Vitro Antifungal Evaluation and Structure– activity Relationships of a New Series of Chalcone Derivatives and Synthetic Analogues, with Inhibitory Properties against Polymers of the Fungal Cell Wall. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9* (8), 1999–2013.

(59) Marquina, S.; Maldonado-Santiago, M.; Sánchez-Carranza, J. N.; Antúnez-Mojica, M.; González-Maya, L.; Razo-Hernández, R. S.; Alvarez, L. Design, Synthesis and QSAR Study of 2'-Hydroxy-4'-Alkoxy Chalcone Derivatives That Exert Cytotoxic Activity by the Mitochondrial Apoptotic Pathway. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27 (1), 43–54.

(60) Smith, N. M.; Soh, P.; Asokananthan, N.; Norret, M.; Stewart, G. A.; Raston, C. L. Immunomodulatory Effects of Functionalised Chalcones on Pro-Inflammatory Cytokine Release from Lung Epithelial Cells. *New J. Chem.* **2009**, *33* (9), 1869.

(61) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld Surface Analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11* (1), 19–32.

(62) Elfasakhany, A. Experimental Study on Emissions and Performance of an Internal Combustion Engine Fueled with Gasoline and Gasoline/*n*-Butanol Blends. *Energy Convers. Manage.* **2014**, 88 (88), 277–83.

(63) Bayraktar, H. Experimental and Theoretical Investigation of Using Gasoline-Ethanol Blends in Spark-Ignition Engines. *Renewable Energy* **2005**, *30*, 1733–1747.

(64) Yüksel, F.; Yüksel, B. The Use of Ethanol-Gasoline Blend as a Fuel in an SI Engine. *Renewable Energy* **2004**, *29*, 1181–1191.

(65) Zhang, G.; Musgrave, C. B. Comparison of DFT Methods for Molecular Orbital Eigenvalue Calculations. J. Phys. Chem. A 2007, 111 (8), 1554–1561.

(66) Mohammed, H.; Attia, S.; Nessim, M.; Shaaban, M.; El-Bassoussi, A. Studies on Some Thiazolidinones as Antioxidants for Local Base Oil. *Egypt. J. Chem.* **2019**, *62* (7), 1219–1234.

(67) Chinna Babu, P.; Sundaraganesan, N.; Dereli, Ö.; Türkkan, E. FT-IR, FT-Raman Spectra, Density Functional Computations of the

Vibrational Spectra and Molecular Geometry of Butylated Hydroxy Toluene. *Spectrochim. Acta, Part A* **2011**, 79 (3), 562–569.

(68) Yehye, W. A.; Rahman, N. A.; Ariffin, A.; Abd Hamid, S. B.; Alhadi, A. A.; Kadir, F. A.; Yaeghoobi, M. Understanding the Chemistry behind the Antioxidant Activities of Butylated Hydroxytoluene (BHT): A Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 295–312. (69) von Gadow, A.; Joubert, E.; Hansmann, C. F. Comparison of the Antioxidant Activity of Aspalathin with That of Other Plant Phenols of Rooibos Tea (Aspalathus linearis), α -Tocopherol, BHT, and BHA. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45* (3), 632–638.

(70) Sebranek, J. G.; Sewalt, V. J. H.; Robbins, K. L.; Houser, T. A. Comparison of a Natural Rosemary Extract and BHA/BHT for Relative Antioxidant Effectiveness in Pork Sausage. *Meat Sci.* 2005, 69 (2), 289–296.

(71) Kahl, R.; Kappus, H. Toxikologie Der Synthetischen Antioxidantien BHA Und BHT Im Vergleich Mit Dem Natrlichen Antioxidans Vitamin E. Z. Lebensm.-Unters. Forsch. **1993**, 196 (4), 329–338.

(72) Dunn, R. O. Effect of Antioxidants on the Oxidative Stability of Methyl Soyate (Biodiesel). *Fuel Process. Technol.* **2005**, *86* (10), 1071–1085.

(73) Sathiyamoorthi, R.; Sankaranarayanan, G. Effect of Antioxidant Additives on the Performance and Emission Characteristics of a DICI Engine Using Neat Lemongrass Oil–diesel Blend. *Fuel* **2016**, *174*, 89–96.

(74) Borsato, D.; Cini, J. R. de M.; Silva, H. C. da; Coppo, R. L.; Angilelli, K. G.; Moreira, I.; Maia, E. C. R. Oxidation Kinetics of Biodiesel from Soybean Mixed with Synthetic Antioxidants BHA, BHT and TBHQ: Determination of Activation Energy. *Fuel Process. Technol.* **2014**, *127*, 111–116.

(75) Santos, N. A.; Cordeiro, A. M. T. M.; Damasceno, S. S.; Aguiar, R. T.; Rosenhaim, R.; Carvalho Filho, J. R.; Santos, I. M. G.; Maia, A. S.; Souza, A. G. Commercial Antioxidants and Thermal Stability Evaluations. *Fuel* **2012**, *97*, 638–643.

(76) Raja, R.; Seshadri, S.; Gnanasambandan, T.; Saravanan, R. R. Crystal Growth and Properties of NLO Optical Crystal-Butylated Hydroxy Toluene (BHT). *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *138*, 13–20.

(77) Krishna Kumar, V.; Suganya, S.; Mathammal, R. Molecular Structure, Vibrational Spectra, HOMO, LUMO and NMR Studies of 2,3,4,5,6-Penta Bromo Toluene and Bromo Durene Based on Density Functional Calculations. *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *125*, 201–210.

(78) Rad, A. S. Al-Doped Graphene as Modified Nanostructure Sensor for Some Ether Molecules: Ab-Initio Study. *Synth. Met.* **2015**, 209, 419–425.

(79) Sakurai, H.; Ritonga, M. T. S.; Shibatani, H.; Hirao, T. Synthesis and Characterization of p -Phenylenediamine Derivatives Bearing an Electron-Acceptor Unit. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (7), 2754–2762.

(80) Ritonga, M. T. S.; Sakurai, H.; Hirao, T. Synthesis and Characterization of P-Phenylenediamine Derivatives Bearing a Thiadiazole Unit. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *4*3 (50), 9009–9013.

(81) Rizwanul Fattah, I. M.; Masjuki, H. H.; Kalam, M. A.; Mofijur, M.; Abedin, M. J. Effect of Antioxidant on the Performance and Emission Characteristics of a Diesel Engine Fueled with Palm Biodiesel Blends. *Energy Convers. Manage.* **2014**, *79*, 265–272.

(82) Varatharajan, K.; Cheralathan, M.; Velraj, R. Mitigation of NOx Emissions from a Jatropha Biodiesel Fuelled DI Diesel Engine Using Antioxidant Additives. *Fuel* **2011**, *90* (8), 2721–2725.

(83) Palash, S. M.; Kalam, M. A.; Masjuki, H. H.; Arbab, M. I.; Masum, B. M.; Sanjid, A. Impacts of NOx Reducing Antioxidant Additive on Performance and Emissions of a Multi-Cylinder Diesel Engine Fueled with Jatropha Biodiesel Blends. *Energy Convers. Manage.* 2014, 77, 577–585.

(84) Prabu, A.; Anand, R. B. Inhibition of NO Emission by Adding Antioxidant Mixture in Jatropha Biodiesel on the Performance and Emission Characteristics of a C.I. Engine. *Front. Energy* **2015**, *9* (2), 238–245. (85) Puškárová, I.; Breza, M. DFT Studies of the Effectiveness of P-Phenylenediamine Antioxidants through Their Cu(II) Coordination Ability. *Polym. Degrad. Stab.* **2016**, *128*, 15–21.

(86) Diab, M. A.; El-Sonbati, A. Z.; El-Ghamaz, N. A.; Morgan, S. M.; El-Shahat, O. Conducting Polymers X: Dielectric Constant, Conduction Mechanism and Correlation between Theoretical Parameters and Electrical Conductivity of Poly(N,N'-Bis-Sulphinyl p-Phenylenediamine-2,6-Diaminipyridine) and Poly(N,N'-Bis-Sulphinyl p-Phenylenediamine. *Eur. Polym. J.* **2019**, *115*, 268–281.

(87) Yang, S.; Ye, C.; Song, X.; He, L.; Liao, F. Theoretical Calculation Based Synthesis of a Poly(p-Phenylenediamine)– Fe_3O_4 Composite: A Magnetically Recyclable Photocatalyst with High Selectivity for Acid Dyes. *RSC Adv.* **2014**, *4* (97), 54810–54818.