

INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO CÂMPUS
RIO VERDE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AGROQUÍMICA

MIRNA DE SOUZA SILVA

**ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE UMA NOVA DIHIDROQUINOLINA
HALOGENADA**

RIO VERDE-GO
2024

MIRNA DE SOUZA SILVA

**ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE UMA NOVA DIHIDROQUINOLINA
HALOGENADA**

Dissertação apresentada como parte das exigências para obtenção do título de Mestre do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Rio Verde - Área de concentração: Agroquímica.

Orientador: Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz
Coorientadora: Prof^a.Dr^a. Suzana Maria Loures de Oliveira Marcionílio.

RIO VERDE-GO
2024

Sistema desenvolvido pelo ICMC/USP
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas - Instituto Federal Goiano

SSI586 SILVA, MIRNA DE SOUZA
e ESTUDO CRISTALOGRAFICO DE UMA NOVA
 DIHIDROQUINOLINA HALOGENADA / MIRNA DE SOUZA SILVA;
 orientador WESLEY FONSECA VAZ. -- Rio Verde, 2024.
 38 p.

 Dissertação (Mestrado em MESTRADO EM AGROQUÍMICA) -
- Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, 2024.

 1. PESTICIDA. 2. DIHIDROQUINOLINA. 3.
MONOCRISTAL. I. FONSECA VAZ, WESLEY , orient. II.
 Título.

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO

PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano a disponibilizar gratuitamente o documento em formato digital no Repositório Institucional do IF Goiano (RIIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

IDENTIFICAÇÃO DA PRODUÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA

Tese (doutorado)

Dissertação (mestrado)

Monografia (especialização)

TCC (graduação)

Artigo científico

Capítulo de livro

Livro

Trabalho apresentado em evento

Produto técnico e educacional - Tipo:

Nome completo do autor:

Matrícula:

Título do trabalho:

RESTRIÇÕES DE ACESSO AO DOCUMENTO

Documento confidencial: Não Sim, justifique:

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIF Goiano: / /

O documento está sujeito a registro de patente? Sim Não

O documento pode vir a ser publicado como livro? Sim Não

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O(a) referido(a) autor(a) declara:

- Que o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
- Que obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autoria, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
- Que cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Documento assinado digitalmente
 **MIRNA DE SOUZA SILVA**
Data: 15/04/2024 22:29:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Local

Data

Assinatura do autor e/ou detentor dos direitos autorais

Ciente e de acordo:

Assinatura do(a) orientador(a)

Documento assinado digitalmente

 **WESLEY FONSECA VAZ**
Data: 15/04/2024 23:06:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

Estudo cristalográfico de uma nova dihidroquinolina halogenada

Autora: Mirna de Souza Silva
Orientador: Wesley Fonseca Vaz

TITULAÇÃO: Mestre em Agroquímica – Área de Concentração Agroquímica

APROVADA em 28 de fevereiro de 2024.

Dr. Antônio Sérgio Nakao de Aguiar
Avaliador externo
Uni Evangélica

Dra. Leticia Valvassori Rodrigues
Avaliadora interna
IF Goiano - Campus Posse

Dr. Wesley Fonseca Vaz
Presidente da banca
IFMT - Campus Avançado Lucas do Rio Verde

Documento assinado eletronicamente por:

- Wesley Fonseca Vaz, Wesley Fonseca Vaz - Professor Avaliador de Banca - Instituto Federal Goiano - Campus Ceres (10651417000410), em 19/03/2024 10:21:02.
- Antônio Sérgio Nakao de Aguiar, Antônio Sérgio Nakao de Aguiar - Professor Avaliador de Banca - Instituto Federal Goiano - Campus Rio Verde (10651417000500), em 19/03/2024 15:30:20.
- Leticia Valvassori Rodrigues, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 19/03/2024 15:34:02.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 06/03/2024. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 580191

Código de Autenticação: 6d67f2a265



INSTITUTO FEDERAL GOIANO

Campus Rio Verde

Rodovia Sul Goiana, Km 01, Zona Rural, 01, Zona Rural, RIO VERDE / GO, CEP 75901-970

(64) 3624-1000

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças para não desistir no meio do caminho.

Ao Instituto Federal Goiano e ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo apoio financeiro para execução deste trabalho.

Aos professores constituintes da banca de exame de qualificação, pelas observações e apontamentos que foram de grande valia para este trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz, pela orientação, apoio, atenção e paciência.

E a todos que de forma direta ou indireta tenham contribuído com esse trabalho.

ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE UMA NOVA DIHIDROQUINOLINA HALOGENADA

Resumo: A utilização de agrotóxicos possibilita a maximização da produtividade das culturas e por isso, o seu uso passou a ser cada vez mais intensificado. Como resposta à aplicação contínua desses produtos, impactos começaram a ser percebidos na saúde humana e no meio ambiente. Para fornecer alternativas que apresentem menor toxicidade ao meio ambiente e à saúde humana, pesquisas vêm sendo realizadas, com a proposta de utilização de compostos que atuem no controle de pragas de forma eficiente, mas sem contaminar organismos não alvo. Objetivou-se assim, aplicar ferramentas de química computacional, com o propósito de estudar uma nova dihidroquinolina, bem como fazer a comparação entre esse composto e outro similar que já foi estudado, a fim de perceber as semelhanças e diferenças estruturais ocasionadas pela mudança da posição e do tipo de halogênio. A partir dos dados obtidos por difração de raios-X de monocristal, foram avaliados os parâmetros geométricos, as interações intermoleculares e o arranjo supramolecular dessas estruturas. O composto estudado é estabilizado por interações do tipo C—H \cdots O e possui empacotamento do tipo folha, enquanto o composto similar, é estabilizado por interações do tipo C—H \cdots O e possui empacotamento do tipo espinha de peixe em sanduíche.

Palavras-chave: agrotóxicos; dihidroquinolinas; monocristal.

Abstract: The use of pesticides makes it possible to maximize crop yields, which is why their use has become increasingly intensified. In response to the continuous application of these products, impacts on human health and the environment have begun to be noticed. To provide alternatives that are less toxic to the environment and human health, research has been carried out with the proposal of using compounds that act to control pests efficiently, but without contaminating non-target organisms. The aim was to apply computational chemistry tools to study a new dihydroquinoline, as well as to compare this compound with another similar one that has already been studied, to see the structural similarities and differences caused by changing the position and type of halogen. From the data obtained by single-crystal X-ray diffraction, the geometric parameters, intermolecular interactions, and supramolecular arrangement of these structures were evaluated. The compound studied is stabilized by C—H \cdots O interactions and has a sheet-like packing, while the similar compound is also stabilized by C—H \cdots O interactions and has a herringbone sandwich packing.

Keywords: pesticide; dihydroquinoline; monocrystalline.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação do esqueleto e da fórmula molecular dos pesticidas Indoxacarb, Triflumuron, Tifluzamida e Flurprimidol.....	11
Figura 2 – Representação esquemática da estrutura de dihidroquinolina destacada em azul.....	12
Figura 3 – Parâmetros de rede descritos por a, b e c, que são o comprimento das arestas e α , β e γ que são os ângulos entre as arestas.....	14
Figura 4 – Apresentação das quatorze redes de Bravais propostas por Auguste Bravais.....	16
Figura 5 – Esquema lei de Bragg esquematizando a geometria da reflexão.....	18
Figura 6 – Reações de síntese para obtenção do composto CFPD.....	21
Figura 7: Representação do tipo ORTEP de CFPD mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%.....	25
Figura 8: Representação gráfica da interação C21-H21...O2 à esquerda e de C3-H3...O3 à direita.....	27
Figura 9: Equiparação da superfície de Hirshfeld com Full Interactive Map.....	28
Figura 10: Empacotamento cristalino do tipo folha (<i>Sheet-packing</i>) de CFPD.....	29
Figura 11: Fingerprint dos contatos existentes em CFPD.....	30
Figura 12: As duas moléculas comparadas: (A) molécula CFPD, (B) molécula JUJWOD. Os elipsoides de deslocamento são desenhados no nível de probabilidade de 50%.....	30
Figura 13: Contato existente na estrutura JUJWOD, mostrando crescimento em cadeia.....	31
Figura 14: Comparação do Empacotamento Cristalino de CFPD e JUJWOD do tipo 3x3.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos sistemas cristalinos.....	14
Tabela 2: Sistemas cristalinos, retículos de Bravais e grupos pontuais e espaciais em cristalografia.....	16
Tabela 3: Dados de cristal e refinamento de estrutura para CFPD.....	23
Tabela 4: Ângulos presentes em CFPD.....	25
Tabela 5: Ligações de Hidrogênio de CFPD.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CFPD	(<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-3-(3-fluorobenzilideno)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CSD	<i>Crystal Structure Database</i>
JUJWOD	(<i>E</i>)-3-(2-clorobenzilideno)-2-(4-clorofenil)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
<i>d_e</i>	distâncias de um ponto da superfície de Hirshfeld até o núcleo mais próximo externo a superfície
<i>d_i</i>	distâncias de um ponto da superfície de Hirshfeld até o núcleo mais próximo interno da superfície.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 DIHIDRIQUINOLINAS	12
2.2 TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA	13
2.2.1. LEI DE BRAGG E A DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAIS.....	17
2.2.2. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	18
2.2.3. RESOLUÇÃO E O REFINAMENTO DA ESTRUTURA.....	19
2.2.4. SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD	20
3 METODOLOGIA.....	20
3.1 SÍNTESE E CRISTALIZAÇÃO	20
3.2 RESOLUÇÃO, REFINAMENTO E ANÁLISE ESTRUTURAL.....	22
3.3 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD...	23
3.4 COMPARAÇÃO ESTRUTURAL ENTRE CFPD E OUTRA ESTRUTURA SIMILAR.....	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	24
4.1 ESTUDO ESTRUTURAL DA CFPD (C ₂₈ H ₁₉ CIFNO ₃ S).....	24
4.2 INTERAÇÕES INTERMOCULARES E SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD.....	27
5 CONCLUSÃO.....	33

1 INTRODUÇÃO

Os agrotóxicos são uma ferramenta importante na agricultura moderna, mas seu uso deve ser cuidadosamente regulado e monitorado para minimizar seus impactos negativos na saúde humana e no meio ambiente. Essas substâncias são abundantemente utilizadas na agricultura para controlar pragas, doenças e ervas daninhas que afetam as plantações. Portanto, o uso dessas substâncias também levanta uma série de desafios e questões atualmente discutidos na sociedade, como a busca por novas moléculas com aplicação agrícola (CASIDA, 2011).

Boa parte das publicações sobre o desenvolvimento de novas tecnologias para proteção de cultivos aborda uma metodologia orientada à tecnologia para a inovação, visto que a descoberta de agrotóxicos enfrenta desafios significativos em um mercado em rápida evolução (SCHUT et al., 2014). Os compostos encontrados naturalmente em plantas têm se mostrado uma boa alternativa frente ao crescente interesse em agentes alternativos, mais seguros e menos agressivos ao ambiente (CANTRELL et al., 2012).

Tendo em vista a grande potencialidade desses compostos como iminentes agentes agroquímicos, seu estudo apresenta-se relevante para obtenção de materiais mais estáveis com menor impacto ambiental. Deste modo, é fundamental que seja feita sua modelagem molecular por vias computacionais. O estudo de novas moléculas com potencial agroquímico enfrenta vários desafios que incluem aspectos científicos, regulatórios e ambientais. Uma nova molécula agroquímica deve ser eficiente e eficaz no controle de pragas, doenças ou plantas daninhas nas culturas-alvo. Isso requer testes extensivos de campo e laboratório para garantir sua eficácia e segurança (SPARKS, 2015, CARVALHO, 2017).

O desenvolvimento de novas moléculas agroquímicas pode ser um processo caro e complexo. Por isso, a aplicação do estudo cristalográfico pode desempenhar um papel crucial na obtenção de novos produtos com potencial agroquímico, a fim de minimizar custos e propor um estudo minucioso do comportamento de estruturas específicas, a partir da química computacional, determinando a estrutura tridimensional de moléculas buscando entender como elas interagem e como sua estrutura influencia suas propriedades químicas e biológicas.

O objetivo deste trabalho foi utilizar técnicas de química computacional para estudar a estrutura cristalográfica da molécula CFPD, que possui uma disposição específica de átomos e ligações químicas. Além disso, comparou-se essa molécula com um composto similar para entender como a mudança no tipo e na posição de um halogênio afeta o arranjo das moléculas no cristal e as interações entre elas. Em resumo, a pesquisa buscou analisar como pequenas variações na estrutura molecular podem influenciar o empacotamento cristalino e as interações

intermoleculares.

1.1.OBJETIVOS

Fazer o estudo cristalográfico da (*E*)-2-(4-clorofenil)-3-(3-fluorobenzilideno)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1*H*)-ona (CFPD. Além disso, comparou-se a molécula com um composto semelhante, com o intuito de compreender como a mudança do tipo e da posição do halogênio influencia no empacotamento cristalino e tipo de interação intermolecular.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O desenvolvimento e a inserção dos agroquímicos no mercado, para o controle de pragas e melhoria de culturas, foi no início, visto como inovador e benéfico pela sociedade. Com as descobertas revolucionárias em relação a esses produtos, que possibilitavam a maximização da produtividade das culturas, a sua utilização, passou a ser contínua e descontrolada. Até então, pouco se discutia a respeito dos riscos do uso desacerbado dos pesticidas (TUDI *et al.*, 2021).

Contudo, no decorrer do tempo, como consequências da aplicação contínua dos agroquímicos, foram constatados impactos prejudiciais para a saúde humana, bem como, a destruição da fauna e flora e outras complicações, associadas à bioacumulação, biomagnificação e poluição ambiental, observou-se assim, a necessidade de se observar as interações diretas e indiretas do uso de pesticidas (RANI *et al.*, 2021; ZENKER *et al.*, 2014).

Os pesticidas possuem diferentes meios diretos de entrada no ambiente: pela aplicação direta, que consiste na introdução do produto diluído abaixo da superfície do solo; pela pulverização, que é a aplicação da substância por meios aéreos ou térreos a partir de tratores, aviões ou máquinas manuais; e por fontes indiretas, como o descarte inadequado de embalagens vazias dos agroquímicos, perdas durante o transporte e de derramamentos acidentais ou pela deriva (CARVALHO DORES & DE-LAMONICA-FREIRE, 1999). ARAÚJO & SILVA (2021) reforça que sendo assim, os pesticidas podem afetar áreas distantes, gerando impactos negativos para o meio ambiente e sociedade.

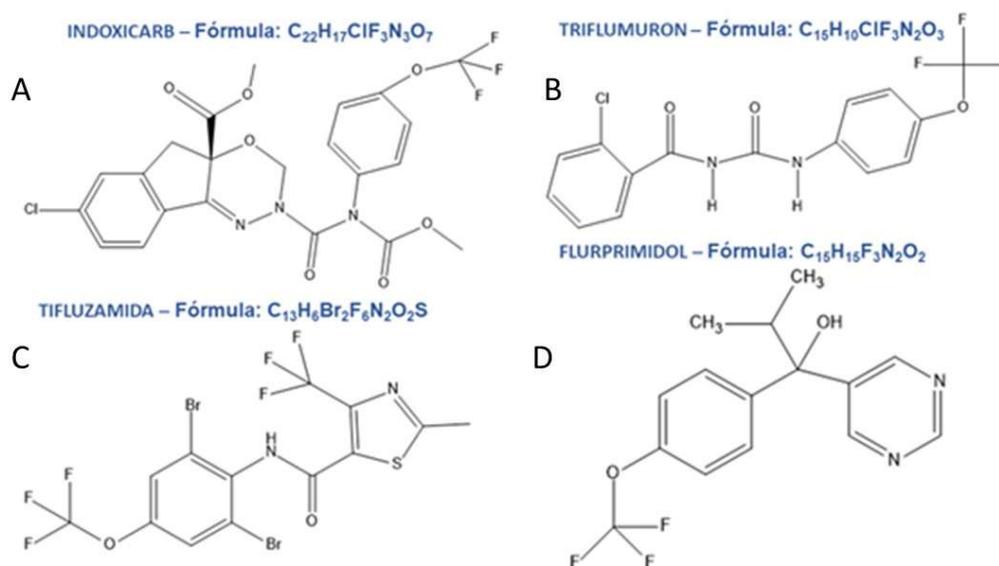
À vista disso, nos últimos anos, tem-se realizado pesquisas para fornecer alternativas de menor toxicidade. Mediante a proposta de se utilizar mecanismos que atuem no controle de pragas de forma eficiente, sem contaminar organismos não alvo; como a busca de tecnologias confiáveis, para a formação de novas moléculas para aplicação agrícola (DUARTE *et al.*, 2022), como evidenciado na sequência.

Uma alternativa inovadora na busca por agroquímicos eficazes e seguros, é a introdução

de halogênios nos ingredientes ativos. Diversos produtos que antes apresentavam baixo espectro, passaram a atuar em larga escala a partir da adição de cloro, flúor, bromo ou iodo em sua composição (JESCHKE, 2017).

Entre esses produtos, destacam-se o *Indoxacarb* (A), que possui ação pesticida, o *Triflumuron* (B), que atua como inseticida, a *Tifluzamida* (C), que age como fungicida, e o *Flurprimidol* (D), que atua como regulador no crescimento de plantas. Esses agentes, são produtos comerciais que obtiveram a incorporação de halogênios em sua estrutura, para maximizar sua capacidade ativa. A eficácia é notável e demonstrada pela *Bayer CropScience*, que atua na produção de agroquímicos modernos (JESCHKE, 2010). A figura a seguir, apresenta o esqueleto e a fórmula química dos pesticidas mencionados.

Figura 1: Representação do esqueleto e da fórmula molecular dos pesticidas Indoxacarb, Triflumuron, Tifluzamida e Flurprimidol.



Apesar do avanço tecnológico na busca por novos agroquímicos, existe a complexidade de se compreender a relação estrutura-atividade, associada a essas moléculas inovadoras biologicamente ativas, sendo necessário a avaliação minuciosa desses compostos (JESCHKE, 2010). O deslocamento ao campo para realizar testes, às vezes se torna um processo demorado. Nesse sentido, uma maneira eficiente para se avaliar a aplicação dessas novas moléculas, é através de estudos *in silico*.

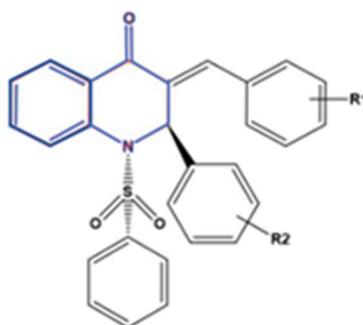
Esse tipo de técnica, permite a realização de triagem virtual e sintetização de estruturas, com o objetivo de compreender as interações intermoleculares, as propriedades das moléculas,

a solubilidade, dentre outros. Esses métodos possibilita o conhecimento de estruturas, sem a necessidade prévia de ir a campo, sendo necessária a utilização de softwares (VAZ, D'OLIVEIRA, *et al.*, 2020b).

2.1 DIHIDRIQUINOLINAS

Estruturas químicas que tem se mostrado promissoras como agentes pesticidas, são as dihidroquinolinas, que são compostos derivados de quinolinonas e possuem em sua estrutura um esqueleto 4-oxo-1,4-dihidroquinolina, sendo diferenciadas das dihidroquinolinas, exclusivamente pela ausência de uma dupla ligação entre os carbonos 2 e 3, no esqueleto da dihidroquinolinas (VAZ, MICHELINI, *et al.*, 2020b). Na Figura 2, observa-se a representação dessas estruturas.

Figura 2: Representação esquemática da estrutura de dihidroquinolina destacada em azul



Atualmente, além do seu potencial utilização como pesticida, as dihidroquinolinas tem sido objetos de estudo para o seu aproveitamento em outros campos, pois esses compostos apresentam inúmeras possibilidades de aplicação em diversas áreas, como: farmacêutica, clínica e ambiental (PIVARCSIK *et al.*, 2021). Em vista disso, as amplas pesquisas sobre as dihidroquinolinas buscam resultados, para o tratamento de doenças como tuberculose, através de medicamentos como ciproflaxina, gatifloxacina, entre outros.

As dihidroquinolinas são utilizadas no setor da saúde, bem como apresentam perspectivas promissoras para serem empregadas na área agrônômica, com potencial fungicida, inseticida e pesticida. Contudo, é necessário observar que apesar das dihidroquinolinas possuírem excelente potencial como fungicida, tanto elas como os seus derivados não têm sido exploradas neste setor de forma abrangente, sendo necessários novos estudos que concretizem a sua utilização no futuro (HEBBAR *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2014).

Como as dihidroquinolinas são estruturas atuais, com potencial em diferentes áreas, uma forma de estudar melhor essas moléculas para entender suas interações no meio, é através da cristalografia, sendo possível, compreender a maneira de interação entre estrutura e atividade, mediante a elucidação estrutural, proporcionada pela difração de raios X de monocristais (HAIBA *et al.*, 2019).

Atualmente, no banco de dados CSD (*Crystal Structure Database*) (ALLEN, 2002), versão 2023.1, existem 20 estruturas publicadas, que são similares a CFPD. Esses dados foram obtidos, pela busca no CONQUEST (ALLEN, 2002) por estruturas com o mesmo esqueleto. Essas dihidroquinolinas possuem diferentes aplicações. Algumas foram utilizadas para cálculo de propriedades não lineares, para atividade antifúngica, atividades citotóxicas de células tumorais (anticâncer), para atividade antifúngica contra *Aspergillus*, entre outros (PAULA *et al.*, 2020; JESCHKE, 2010; MOREIRA *et al.*, 2019; VAZ, D'OLIVEIRA *et al.*, 2020c, 2020d, 2020e; VAZ *et al.*, 2021b; VAZ, MICHELINI *et al.*, 2020c).

2.2 TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

A ciência que estuda e descreve as estruturas cristalinas é denominada Cristalografia. A Cristalografia explora o comportamento dos átomos e a organização tridimensional dos cristais microscopicamente. Os cristais são sólidos que apresentam um padrão tridimensional de organização e possuem a capacidade de se repetir e formam uma estrutura geometricamente específica. Diferente dos cristais, os sólidos amorfos não possuem uma organização padronizada de seus constituintes e são irregulares (KENNARD, 1988).

A organização geométrica dos cristais, é concebida da ordenação regular de pontos infinitos no espaço. Esse conjunto de pontos é denominado rede. Quando as redes podem ser escritas por um vetor de translação, são denominadas redes de Bravais. Por redes de Bravais, compreende-se que são estruturas matemáticas de pontos geométricos no espaço que podem ser definidos por um vetor de translação descrito pela equação:

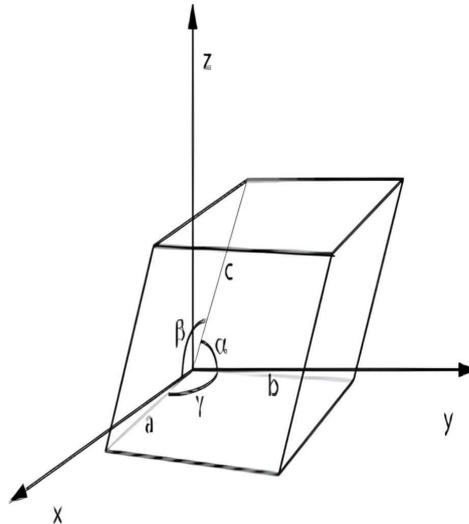
$$\hat{r}^1 = \hat{r} + u_1 * a_1 + u_2 * a_2 + u_3 * a_3 \quad (1)$$

A equação apresentada é uma representação geral da rede de Bravais para um retículo cristalino, onde \hat{r}^1 é o vetor de posição de um ponto na rede de Bravais, u_1 , u_2 e u_3 são números inteiros que representam os índices dos pontos da rede, e, a_1 , a_2 e a_3 são os vetores de base que descrevem a estrutura da rede. Essencialmente, essa equação mostra como os pontos na rede de

Bravais (representados por \hat{r}) podem ser expressos como combinações lineares dos vetores de base (a_1 , a_2 e a_3) multiplicados por números inteiros (u_1 , u_2 e u_3). Isso é fundamental para entender a estrutura cristalina de sólidos. Se uma região do espaço é deslocada por um subconjunto de vetores das redes de Bravais, poderá reproduzir a rede completa sem sobreposições. Ela é definida como cela unitária (HOFMANN, 2013).

Dessa maneira, uma cela unitária é uma unidade básica que constitui o menor volume, que é o menor conjunto de átomos associados encontrados na estrutura cristalina. As estruturas cristalinas são formadas por celas unitárias, e existem sete tipos de sistemas cristalinos, que são denominados cúbico, tetragonal, ortorrômbico, monoclinico, triclinico, hexagonal e romboédrico, e o que define esses sistemas, são seus parâmetros de rede (ZANZOTTO, 1996). A geometria de uma cela unitária depende de seis parâmetros de rede, conforme apresentado na figura 3.

Figura 3: Parâmetros de rede descritos por a , b e c , que são o comprimento das arestas e α , β e γ que são os ângulos entre as arestas.



Fonte: Zazotto (1996)

Além dos parâmetros de rede, que incluem os comprimentos dos vetores de base e os ângulos entre eles, o sistema cristalino é definido por alguns outros aspectos importantes, como a simetria cristalina, o sistema de coordenação, os centros de simetria e planos de simetria bem como, as propriedades físicas e químicas do composto. Assim, cada sistema cristalino possui um conjunto específico de simetrias que determinam como os átomos ou íons se organizam no cristal. Isso inclui simetrias de rotação, reflexão e inversão. Cada sistema cristalino pode conter centros de simetria ou planos de simetria que influenciam a organização dos átomos no cristal, e o sistema cristalino também influencia as propriedades físicas e químicas do material, como

condutividade elétrica, magnetismo, dureza, entre outras. Os sistemas cristalinos estão associados aos sistemas de Miller, que são usados para descrever planos cristalográficos e direções em um cristal. Desse modo, o sistema cristalino é definido por uma combinação de simetria, arranjo atômico, propriedades e sistemas de Miller, além dos parâmetros de rede. Esses elementos juntos determinam a estrutura e as propriedades únicas de cada tipo de cristal (GOTOH, et al. 1974). A tabela 1 apresentada a métrica de cada um dos sistemas cristalinos existentes.

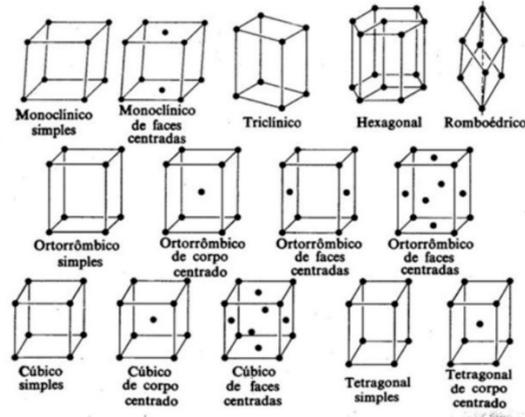
Tabela 1: Características dos sistemas cristalinos

Sistema	Arestas	Ângulo
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrômico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ \beta \neq 90^\circ$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = 90^\circ \gamma = 120^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$

São sete sistemas cristalinos para celas unitárias primitivas, isto é, aquelas que possuem apenas um ponto em cada cela. Além desse tipo de cela unitária, existem casos em que ocorre a possibilidade de mais pontos serem apresentados pela cela. Nessa situação, pode ser de face centrada ou base centrada. Ao combinar as possibilidades de arranjo dessa cela, têm-se assim

as quatorze redes de Bravais, conforme Figura 4 (SHMUELI, 2016).

Figura 4: Apresentação das quatorze redes de Bravais propostas por Auguste Bravais



Fonte: (KITTEL, 1978).

Ela mostra as combinações de arranjo possíveis, para a representação de um cristal em uma rede cristalina. Além da possibilidade de descrição da natureza cristalina conforme abordado, existe ainda a descrição interna, obtida por meio de combinações de simetria. A simetria, pode ser descrita como a capacidade de mover uma estrutura sem comprometer sua forma original, que retorna a seu estado anterior (HAHN, 2002).

Como mencionado, a simetria é determinada por operações que podem ser de rotação através de um ângulo, reflexão sobre um plano ou inversão por intermédio de um plano sobre a molécula. Pelas operações de simetria, existe ainda, os elementos de simetria, que são planos de reflexão, eixos de rotação e centros de inversão. Com a combinação dos eixos de rotação, tem-se a derivação dos 32 grupos pontuais (PRINCE, 2006). Com a combinação dos eixos de rotação e as substituições possíveis de arranjo tem-se os 230 grupos pontuais, apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Sistemas cristalinos, retículos de Bravais e grupos pontuais e espaciais em cristalografia

Sistema	14 Retículos de Bravais*	32 Grupos Pontuais	Grupos Espaciais
Cúbico	P I F	$23 m \bar{3}$ 432 43m $m \bar{3} m$	36
Tetragonal	P I	$4\bar{4} 4/m$ 4mm 422 $\bar{4} 2m 4/mmm$	68
Ortorrômico	P C (A, B) I F	222 2mm mmm	59

Monoclínico	P C	2 m 2/m	13
Triclínico	P	1 ₁	2
Hexagonal	P	$\overline{6}6$ 6m 6mm 622 $\overline{6}m2$ 6/mmm	27
Romboédrico	P (R)	$3\overline{3}$ 3m $32\overline{3}m$	59
7 sistemas		14 retículos	32 grupos
			230 grupos

* P = primitivo; I = face centrada; F = corpo centrado

Fonte: Padilha (2000)

De acordo com a tabela 2, os quatorze retículos de Bravais, combinados aos 32 grupos pontuais e as suas substituições, têm-se os 230 grupos espaciais. Conhecer esses grupos espaciais, é importante para a capacidade de descrição da simetria do cristal, que por sua vez, é relevante para o bom entendimento de uma estrutura cristalina e para possibilitar o estudo das estruturas de forma clara e aprofundada. (WANG *et al.*, 2022).

A análise de estruturas obtidas através da difração de raios X de monocristais, baseia-se na ideia de se obter uma estrutura tridimensional, com detalhes atômicos minuciosos do cristal. Mediante essa estrutura, é possível identificar a posição de cada átomo e estudar com precisão a molécula obtida, calculando distâncias interatômicas, ângulos de ligação e outras características da geometria molecular, como a planaridade e os ângulos entre os planos. Apesar de existirem outras técnicas para o estudo de moléculas pequenas, como microscopia de varredura e microscopia iônica, entre outras, nenhuma se apresenta tão eficiente como o método de difração de cristal (BERNSTEIN *et al.*, 1992).

2.2.1. LEI DE BRAGG E A DIFRAÇÃO DE RAIOS X EM MONOCRISTAIS

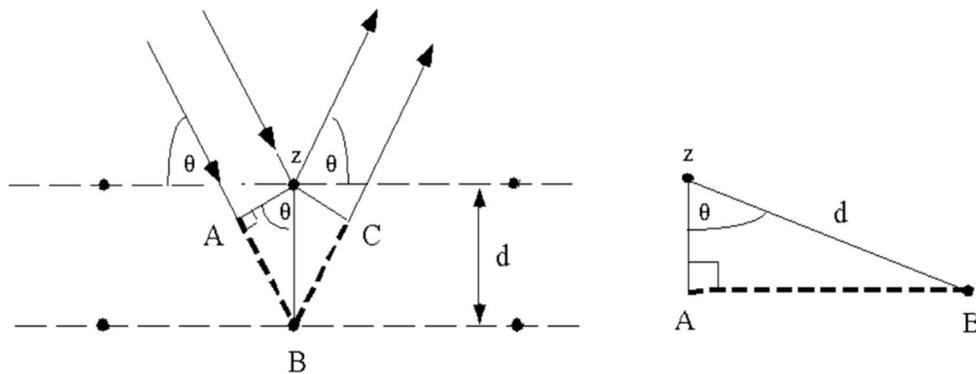
A difração de raios X em monocristais, baseia-se no espalhamento e difração da radiação, demonstrada pela lei de Bragg. Essa lei é apresentada na equação 2, a seguir:

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

Em que n é um número inteiro; λ é o comprimento de onda do feixe de raios X tendo em consideração o ângulo de incidência θ e d é a variável que indica a distância entre camadas atômicas de um cristal. Para que seja aplicável a lei de Bragg, deve existir uma semelhança

entre o comprimento de onda e a distância entre as estruturas, isto é, tanto a distância entre as estruturas quanto o comprimento de onda devem ser da mesma ordem de grandeza (DINIZ *et al.*, 2021). Quando essa expressão é satisfeita, tem-se a difração de raio-x, onde os elétrons funcionam como barreira, possibilitando que os feixes emitidos sejam direcionados de forma padronizada, permitindo que as características do cristal sejam estudadas. A Figura 5, delinea a Lei de Bragg, por meio da geometria da reflexão. Devido ao espaçamento padrão entre os átomos do cristal, ocorre uma resposta do sinal, semelhante ao das interferências dos feixes da radiação.

Figura 5: Derivação da Lei de Bragg utilizando a geometria da reflexão e trigonometria. O feixe inferior precisa percorrer uma distância extra ($AB + BC$) para manter-se paralelo e adjacente ao feixe superior



Fonte: DINIZ *et al.* (2021)

O resultado obtido é um difratograma, que relaciona as variáveis ângulo *versus* intensidade, de picos difratados em um determinado cristal. A intensidade dos efeitos da difração é proporcional à altura dos picos (BROWN *et al.*, 1988).

A técnica de difração de raios X permite determinar as condições estruturais, atômicas e moleculares do cristal estudado e como a resposta da difração é direcionada em direções específicas e padronizadas, é possível realizar medições dos ângulos e intensidade de feixes difratados; além disso, é possível determinar ligações químicas e comparar esses resultados, com os resultados obtidos de outros cristais já estudados. (DA SILVA, 2020).

2.2.2. COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Após a obtenção do composto, inicia-se a fase de identificação dos aspectos estruturais, através da cristalografia de raios X, que envolve as seguintes etapas: a) coleta e processamento dos dados; b) resolução e refinamento da estrutura; c) validação e análise do modelo

cristalográfico e; d) depósito da estrutura.

A coleta e o processamento dos dados pertencem, à etapa em que a amostra cristalina obtida é levada ao difratômetro e submetido a um feixe monocromático de raios X, e registra o padrão de difração. No difratômetro, existe uma incidência de radiação na amostra cristalina, para se determinar o feixe de fótons. Essa radiação eletromagnética corresponde a uma faixa do espectro, que vai desde 10nm a 0,1nm (ou 1,0 a 100Å) (KLUG, 1974).

Percebe-se, que a partir do momento em que um feixe de raios X monocromático incide sobre a amostra cristalina, tem-se o fenômeno de difração, que é descrito da seguinte forma: a incidência provoca sob cada átomo da estrutura cristalina uma excitação e vibração com frequência similar ao feixe incidente (JENKINS, 1996).

Tendo em consideração que o cristal possui estrutura organizada e ocorre uma periodicidade do arranjo cristalino; assim sendo, poderá ocorrer interferências construtivas ou destrutivas entre as ondas eletromagnéticas, que são estabelecidas pela lei de Bragg, de acordo com BESARA (*et al.*, 2023).

Quando a condição de Bragg é realizada, tem-se a reflexão particular hkl que transfere um determinado reflexo de um feixe incidente, reemitido semelhantemente a um reflexo para cada partícula do cristal. Em outras palavras, quando cada partícula recebe um feixe incidente pela organização da estrutura, os planos simetricamente irão reemitir o feixe e assim a lei de Bragg estará realizada (SILVA, 2021).

Para determinar as características do cristal pelo método de difração de raios X, observa-se a linha de difração no difratograma, em que se compara a intensidade difratada, seu pico máximo de intensidade e o espaçamento interplanar. O equipamento de raios X possui uma câmara, que capta os feixes e concede a resposta em forma dessa relação que ocorre entre o espaçamento e a intensidade; e mediante essa resposta, obtém-se as informações necessárias, para a resolução e o refinamento da estrutura (JENKINS, 1996).

2.2.3. RESOLUÇÃO E O REFINAMENTO DA ESTRUTURA

A resolução da estrutura, é a etapa em que se tem a obtenção da fase de cada reflexão medida, de forma que seja possível, a construção de mapas de densidade eletrônica (GIACOVAZZO *et al.*, 2011). Já o refinamento, é a etapa em que se executa um trabalho interativo de interpretação desses mapas de densidade, obtidos até que se tenha uma estrutura preliminar, pelo meio da utilização da técnica dos mínimos quadrados. Para a resolução e o refinamento da estrutura, foi utilizado o software SHELXS-2018 (SHELDRICK, 2018b), do

pacote de programas Olex2 (DOLOMANOV *et al.*, 2009).

A validação e a análise do modelo cristalográfico, são as etapas em que se avaliam a exatidão e a precisão dos resultados. O depósito no banco de dados apropriado, é a etapa em que se transmite os resultados da determinação de uma estrutura, por meio de um arquivo digital de informação de estrutura cristalográfica *Crystallographic Information File* (CIF) (HALL *et al.*, 1991).

As interações responsáveis por estabilizar as moléculas cristalinas podem ser do tipo C—H···O, e influenciam no empacotamento cristalino dos compostos, que pode ser em forma de folha (*Sheet-packing*), espinha de peixe (*herringbone*), espinha de peixe em sanduíche (*sandwich herringbone*) ou *Y* (CAMPBELL *et al.*, 2017).

2.2.4. SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

A superfície molecular de Hirshfeld é uma ferramenta valiosa para estudar os contatos intermoleculares em arranjos cristalinos. Essa superfície é construída a partir da densidade eletrônica de uma molécula e sua interação com moléculas vizinhas no cristal. Cada estrutura cristalina tem sua própria superfície de Hirshfeld, baseada na teoria do Funcional de Densidade (DFT). Isso permite uma análise acessível dos contatos intermoleculares e fornece informações detalhadas sobre o arranjo supramolecular (SPACKMAN, 2009).

A superfície molecular de Hirshfeld é especialmente útil para auxiliar na compreensão do empacotamento cristalino. Ela fornece uma representação visual das interações intermoleculares em um cristal, destacando regiões de contato significativo entre moléculas. Isso ajuda os pesquisadores a entenderem como as moléculas se organizam no espaço tridimensional e como essas interações afetam as propriedades do material cristalino (GATFAOUI *et al.*, 2019).

3 METODOLOGIA

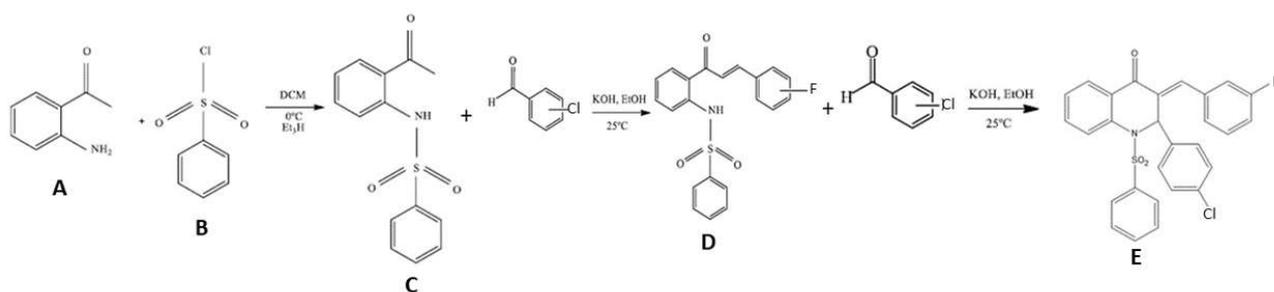
3.1 SÍNTESE E CRISTALIZAÇÃO

O composto (*E*)-2-(4-clorofenil)-3-(4-fluorobenzilideno)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (CFPD) foi sintetizado, cristalizado e cedido pelo grupo da Prof. Dra. Lidiane Jorge Michelini, do Instituto Federal Goiano - Campus Iporá. A metodologia abordada a seguir, foi proposta originalmente por Michelini *et al.* (2018). A síntese desta dihidroquinolinas, inicia-se pela obtenção do 2-benzenossulfonamida-acetofenona (C), que

ocorre pela reação entre cloreto de benzenossulfonila (B) e 2 aminoacetofenona (A).

Para a síntese adicionou-se em um balão de 500 ml, 0,50 mmol (7,885 ml) de cloreto de benzenossulfonila, 0,625 mmol (7,587 ml) de 2-aminocetofenona, 0,625 mmol (8,662 ml) de trietilamina e 100 ml de diclorometano. Realizou-se a homogeneização do sistema, que foi mantido sob refrigeração por um período de 5 dias. Posteriormente, foi feita a etapa de filtração a vácuo e lavou-se o precipitado com 50 ml de metanol. Em seguida, ele foi seco em temperatura ambiente, e a sua massa e rendimento foram determinados, sendo 35,122 g e 63,77% respectivamente. O precipitado obtido, trata-se de um sólido cristalino branco. A figura 6 representa as etapas para obtenção do composto CFPD é apresentada a seguir:

Figura 6: Reações de síntese para obtenção do composto CFPD



O composto C reagiu com 4-clorobenzaldeído para formar a chalcona sulfonamida. O hidróxido de potássio, (22,704 mmol, 1,273 g) foi solubilizado em 200 ml de etanol, sob agitação constante. O equivalente a 8 mmol (2,800 g) do intermediário; 2-benzenossulfonamida-acetofenona foi solubilizado no meio previamente preparado. Após solubilização completa, foram adicionados 16 mmol de 4-clorobenzaldeído.

Para a reação foi adicionado 2,249g de 4-clorobenzaldeído, aguardou-se um tempo de duas horas e se obteve, um rendimento de 70,06%. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD), em fase normal de sílica gel e alumina, com emprego de hexano: acetato de etila (85:15) como fase móvel e revelada por luz UV (254 nm).

Após a finalização da reação, foi adicionado HCl 37% em equivalência molar a KOH. A reação do composto foi vertida em 320 ml de água deionizada, extraída com 80 ml de diclorometano (DCM); a fase orgânica foi filtrada sobre sulfato de sódio anidro e reservada para secar à temperatura ambiente, enquanto a fase aquosa foi desprezada. O resultado foi um sólido cristalino amarelo, com pureza de 98,2%.

O equivalente a 0,1 mmol da chalcona, sendo 0,398 g, foi triturada finamente em almofariz e transferidas para 15 ml de uma solução básica de etanol com 0,1 mmol de KOH (0,0056 g). Após a solubilização completa da chalcona, foram adicionados 2 mmol de

clorobenzaldeído e, posteriormente, os precipitados foram purificados por recristalização lenta em uma mistura de diclorometano e etanol, seguida de secagem à temperatura ambiente.

3.2 RESOLUÇÃO, REFINAMENTO E ANÁLISE ESTRUTURAL

Após a etapa de cristalização, coletou-se os dados em um difratômetro Bruker APEX II, com o propósito de se obter os parâmetros da cela unitária, os parâmetros de rede e os dados de simetria. Para essa ação, realizou-se a medição da intensidade das ondas difratadas; desse modo, foram executados os cálculos das configurações da cela unitária, direção *hkl* e da intensidade dos feixes difratados.

A estrutura foi resolvida com o pacote SHELXT e refinada com o SHELXL (SHELDRICK, 2018b) pelo uso do método dos mínimos quadrados. Todos os átomos de hidrogênio foram adicionados, com a utilização de um modelo de comparação conforme parâmetros padronizados do programa SHELX e Olex2 (DOLOMANOV *et al.*, 2009). Após a resolução e refinamento, gerou-se o arquivo CIF que foi utilizado nas análises da estrutura, com os softwares Mercury (McKINNON *et al.*, 2004) e Crystal Explorer (SPACKMAN *et al.*, 2021).

A validação dos parâmetros geométricos na busca do Cambridge Structural Database (CSD) é realizada utilizando critérios rigorosos para garantir a qualidade e a precisão dos dados obtidos. Para a validação, compara-se distâncias de ligação, ângulos de ligação, Torsões e ângulos diédricos, distâncias de interação não ligante-ligante, bem como plano de simetria e centros quirais (SHELDRICK, 2018).

As distâncias entre átomos em uma molécula devem estar dentro de intervalos aceitáveis, de acordo com a natureza da ligação química. Esses intervalos são baseados em dados experimentais e teóricos. Os ângulos de ligação também são verificados para garantir que estejam dentro dos valores esperados para diferentes tipos de ligações e ambientes moleculares. As torções entre grupos ou átomos adjacentes, bem como os ângulos diédricos, são avaliados para garantir conformações quimicamente plausíveis. As distâncias entre átomos não ligantes (por exemplo, interações entre pares de átomos de oxigênio) são verificadas para evitar interações repulsivas ou não realistas. E a presença de planos de simetria ou centros quirais é verificada para garantir que a estrutura esteja corretamente descrita em termos de sua quiralidade e simetria. Esses critérios são aplicados durante a busca e seleção de dados na CSD para garantir que apenas estruturas cristalográficas de alta qualidade e precisão sejam incluídas na base de dados. Isso ajuda a garantir a confiabilidade dos dados no estudo (WANG *et al.*,

2022).

3.3 INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

Para que a análise estrutural ocorresse de forma adequada, estudou-se as interações intermoleculares, responsáveis pela organização e padronização periódica do cristal e sem elas, a singularidade cristalina não seria possível. Assim sendo, os contatos específicos existentes entre os átomos, são responsáveis pelo empacotamento cristalino e permite a sua repetição ao longo das três dimensões do espaço (SAGAAMA & ISSAOUI, 2020).

Na superfície de Hirshfeld, tem-se uma região em azul que se trata da distância entre os átomos, que se apresentou maior que a soma dos raios de van der Waals, uma região branca em que a distância entre os átomos é próxima a soma dos raios de van der Waals; e uma região vermelha em que a distância dos átomos é menor que a soma dos raios de van der Waals, sendo o local que ocorrem os contatos, ou seja, as interações. No mapa completo das interações, as regiões em azul referem-se aos sítios doadores de ligação de hidrogênio; os sítios vermelhos dizem respeito aos aceptores de ligação de hidrogênio e regiões em marrom são as partes hidrofóbicas da estrutura (MACRAE et al., 2020).

Além da superfície, tem-se também a apresentação dos gráficos de *fingerprint*, em que as funções de distância *di* e *de* são traçadas em um gráfico bidimensional, com *di* na abscissa e *de* na ordenada. Esse gráfico possui relevância na análise estrutural, pois apresenta informações quantitativas e qualitativas, e apresenta informações de porcentagem para cada átomo individualmente, e pela apresentação das interações intermoleculares dos pontos do fingerprint (SPACKMAN et al., 2021).

3.4 COMPARAÇÃO ESTRUTURAL ENTRE CFPD E OUTRA ESTRUTURA SIMILAR

Para avaliar o efeito da alteração da posição do halogênio em dihidroquinolinas, buscou-se por moléculas já publicadas e que fossem estruturalmente parecidas com a CFPD. A busca foi realizada no CONQUEST (ALLEN, 2002), pertencente ao grupo de softwares do CSD (ALLEN, 2002), desenhou-se a estrutura e buscou por outras estruturas que apresentassem similaridade. Desta maneira, encontrou-se a molécula de código JUJWOD (VAZ et al., 2020) que possui o esqueleto exatamente igual a CFPD, sendo diferente somente na posição do halogênio; da posição meta para posição orto. Realizou-se a comparação dos parâmetros geométricos (distância de ligação, ângulo de ligação, ângulos de torção, etc) e empacotamento

crystalino entre as duas estruturas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 ESTUDO ESTRUTURAL DA CFPD (C₂₈H₁₉ClFNO₃S)

A CFPD cristalizou-se no sistema monoclinico e grupo espacial P2₁/n, sendo que esse grupo espacial é centrossimétrico e apresenta simetria Laue 2/m, possui quatro unidades assimétricas na cela unitária e assume como parâmetros de rede: a = 10.5722(7), b = 14.2097(9) e c = 15.165(1) e $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.774(1)^\circ$, e $\gamma = 90^\circ$.

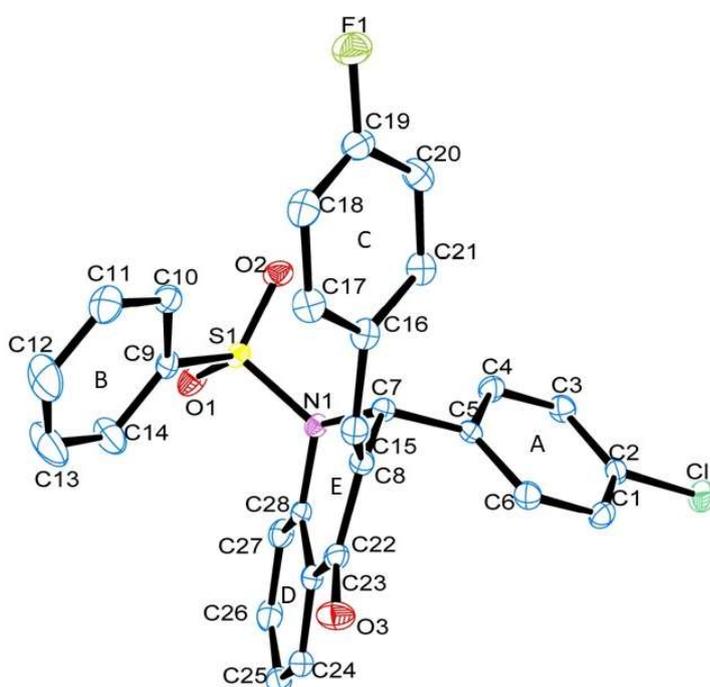
A Tabela 3, apresenta os dados obtidos a partir do refinamento do composto e indica as informações químicas e cristalográficas obtidas.

Tabela 3: Dados de cristal e refinamento de estrutura para CFPD

Fórmula empírica	C ₂₈ H ₁₉ ClFNO ₃ S
Peso da fórmula	503.95
Temperatura/K	120.03
Sistema de cristal	monoclinica
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a/Å	10.5722(7)
b/Å	14.2097(9)
c/Å	15.1650(10)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	92.7740(10)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	2275.5(3)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.471
μ/mm^{-1}	0.301
F(000)	1040.0
Tamanho do cristal/mm ³	0,183 × 0,11 × 0,041
Radiação	MoK α ($\lambda = 0,71073$)
Intervalo de 2 Θ para coleta de dados/ $^\circ$	3,93 até 56,646
Intervalos de índice	-14 ≤ H ≤ 14, -18 ≤ K ≤ 18, -20 ≤ L ≤ 20
Reflexões coletadas	44605
Reflexões independentes	5660 [R _{int} = 0,0600, R _{sigma} = 0,0357]
Dados/restrições/parâmetros	5660/0/316
Goodness-of-fit (Goof F ²)	1.009
Índices R finais [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0,0360, wR ₂ = 0,0791
Índices R finais [todos os dados]	R ₁ = 0,0577, wR ₂ = 0,0872
Maior diff. pico/buraco / e ^Å -3	0.34/-0.43

A Figura 7, obtida com o software ORTEP (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program*), (FARRUGIA, 1997) representa a incerteza na posição dos átomos por meio de elipsoides térmicos, que mostram a dispersão das posições dos átomos com base nos dados experimentais. Quanto maior o elipsoide térmico, maior a incerteza na posição do átomo correspondente. Essa representação é crucial para compreender a confiabilidade e a precisão dos dados da estrutura cristalina da CFPD.

Figura 7: Representação do tipo ORTEP de CFPD mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%



A estrutura apresenta quatro anéis aromáticos e um anel não aromático heterocíclico com nitrogênio, denominado como anel E. O anel aromático A, está conectado pelo carbono C5 e C7 ao anel E, que tem um nitrogênio ligado ao C28 e o átomo de S, se liga ao anel B pelo carbono C9. O átomo C22 do anel E, está ligado ao O3 e ao anel D; o C2 do anel A está ligado ao C11 e o C19 do anel C, está ligado ao F1.

A diferença no tamanho dos átomos, está relacionada com as vibrações térmicas dos distintos tipos de átomos. Os átomos nos anéis benzênicos, são muito menores do que os átomos de flúor e oxigênio. Esse fato pode ser explicado, devido às restrições do anel benzênico, que não permite muita vibração térmica por causa de sua disposição cíclica; desse modo, o estilo

elipsoide permite a visualização realista, da estrutura cristalina (BANACH, 2023).

Os valores geométricos encontrados para CFPD se encontram de acordo com o esperado, pois estão próximos aos valores médios calculados para as moléculas pesquisadas. O fato de os valores terem sido próximos a outras moléculas já depositadas, é um dos indícios de que a resolução e refinamento da estrutura foram realizados de forma adequada. Pela análise estatística do programa Mogul (McKINNON *et al.*, 2004), o único ângulo que apresenta anomalia é o C15-C8-C7 e mede 127,11°. A tabela 4 apresenta todos os ângulos de ligação existentes na CFPD.

Tabela 4: Ângulos de ligação dos átomos na CFPD

Átomos	Ângulos/°	Átomos	Ângulos/°
O1 S1 O2	120.40(7)	C12 C11 C10	119.87(17)
O1 S1 N1	106.28(7)	C11 C12 C13	120.68(18)
O1 S1 C9	108.55(7)	C14 C13 C12	120.05(18)
O2 S1 N1	105.36(7)	C13 C14 C9	118.74(17)
O2 S1 C9	107.74(7)	C8 C15 C16	129.82(15)
N1 S1 C9	107.92(7)	C17 C16 C15	117.45(15)
C7 N1 S1	116.91(10)	C17 C16 C21	117.95(15)
C28 N1 S1	120.01(10)	C21 C16 C15	124.51(14)
C28 N1 C7	115.24(12)	C18 C17 C16	121.86(16)
C2 C1 C6	119.04(15)	C19 C18 C17	117.57(15)
C1 C2 C11	119.26(12)	F1 C19 C18	118.78(15)
C1 C2 C3	121.68(15)	F1 C19 C20	118.44(15)
C3 C2 C11	119.06(12)	C20 C19 C18	122.76(16)
C4 C3 C2	118.42(15)	C19 C20 C21	118.88(16)
C3 C4 C5	121.74(15)	C20 C21 C16	120.66(15)
C4 C5 C7	118.31(13)	O3 C22 C8	121.75(15)
C6 C5 C4	118.39(14)	O3 C22 C23	121.44(15)
C6 C5 C7	123.26(14)	C23 C22 C8	116.81(13)
C5 C6 C1	120.71(15)	C24 C23 C22	119.66(15)
N1 C7 C5	107.17(12)	C24 C23 C28	119.16(15)
N1 C7 C8	109.87(12)	C28 C23 C22	121.18(14)
C8 C7 C5	114.77(12)	C25 C24 C23	120.46(16)
C15 C8 C7	127.11(14)	C24 C25 C26	119.75(15)
C15 C8 C22	117.27(14)	C27 C26 C25	120.97(16)
C22 C8 C7	115.33(13)	C26 C27 C28	119.36(16)
C10 C9 S1	119.27(12)	C23 C28 N1	119.20(14)
C10 C9 C14	121.46(15)	C27 C28 N1	120.43(14)
C14 C9 S1	119.27(13)	C27 C28 C23	120.25(14)
C9 C10 C11	119.19(16)		

4.2 INTERAÇÕES INTERMOCULARES E SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

As interações intermoleculares desempenham papel importante na determinação das propriedades físicas, químicas e biológicas das substâncias. A Tabela 5, traz as informações detalhadas das interações intermoleculares presentes em CFPD.

Tabela 5: Ligações de Hidrogênio de CFPD

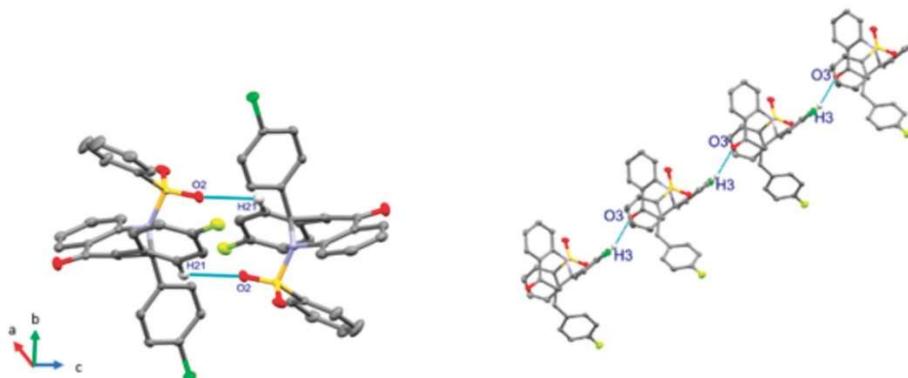
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	d(D-H...A) (°)	Códigos de simetria
C21-H21...O2	0,95	2,53	3,183 (2)	126	1-x, 1-y, 1-z
C3-H3...O3	0,95	2,58	3,448 (2)	152	-1/2+x, 3/2-y, 1/2+x

A interação C21-H21...O2 é do tipo dimérica, ocorre pela associação de duas unidades da CFPD, que se realiza por interação do tipo C—H...O, sendo que um átomo de oxigênio do grupo sulfonamida de uma unidade se liga ao H21, do anel C da outra estrutura. Interações diméricas ocorrem principalmente pela interação entre o receptor de elétrons e o doador de elétrons, que possuem maior eletronegatividade, sendo hidrogênio e oxigênio: o receptor e doador, nessa ordem.

As interações diméricas e seus efeitos biológicos em chalconas são objetos de estudos (MOREIRA *et al.*, 2022) e o entendimento dessas interações e como elas afetam o efeito biológico desses compostos é importante para o desenvolvimento de novas moléculas, ambientalmente seguras e eficazes (MANNA *et al.*, 1996).

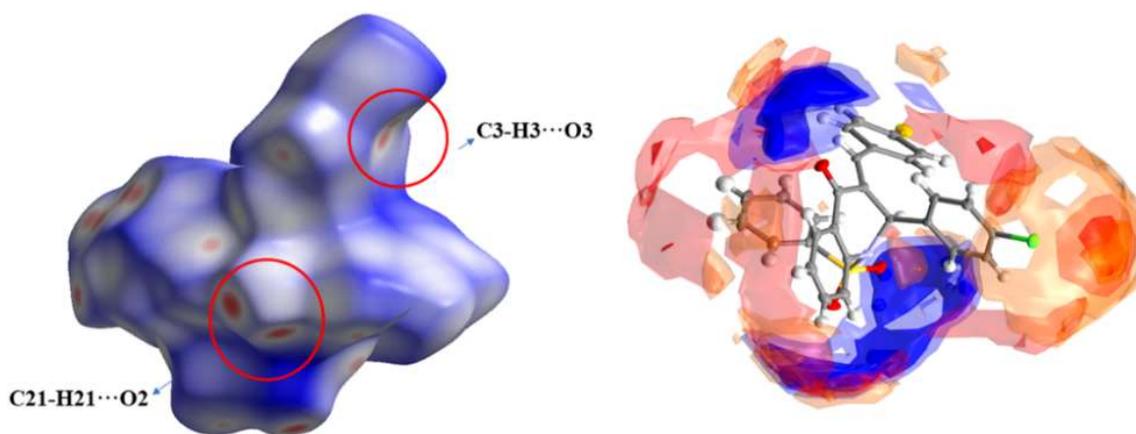
Já a interação C3-H3...O3, contribui para um crescimento entre os eixos b e c, sendo que as repetições da molécula de CFPD, cria uma série de unidades e formam cadeias pela relação entre C3-H3...O3, de cada estrutura. Nessa interação, diferente da dimérica, existe um alongamento de unidades, que se repetem tridimensionalmente e formam um padrão de crescimento, que pode ser observado na Figura 8.

Figura 8: Representação gráfica da interação C21-H21...O2 (esq) e de C3-H3...O3 (dir).



Para avaliar as interações ocorridas nessa molécula, além das análises realizadas pelo Mercury (McKINNON *et al.*, 2004) foi também obtida a superfície de Hirshfeld, com a finalidade de compreender a distribuição eletrônica pela representação gráfica, que é dada pelo Crystal Explorer (SPACKMAN *et al.*, 2021). Essa representação é alcançada pela utilização da técnica de função de densidade eletrônica e foi executada com o objetivo de se obter uma melhor visualização das interações presentes na molécula. A figura 9, apresenta a equiparação da superfície de Hirshfeld com o *Full Interactive Map*.

Figura 09: Equiparação da superfície de Hirshfeld com *Full Interactive Map*.

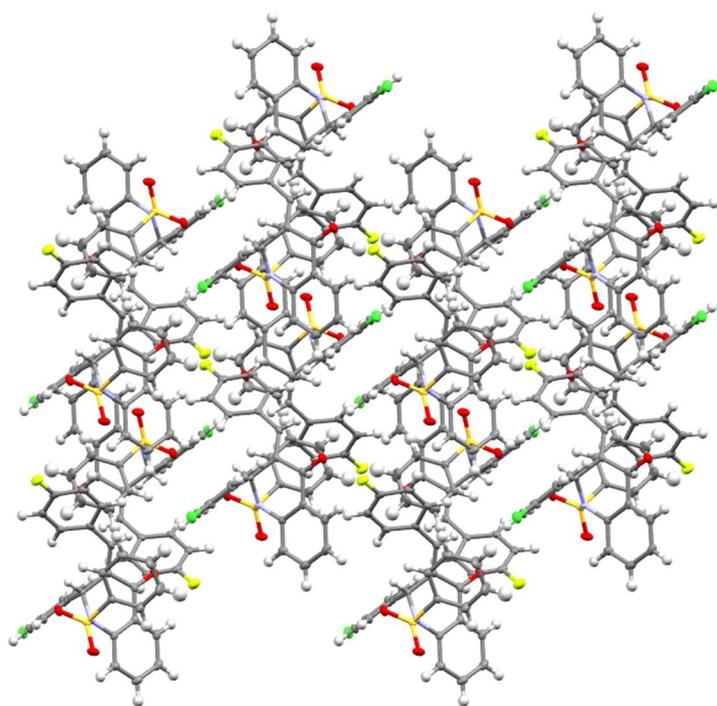


Na superfície à esquerda, estão destacados os contatos principais, existentes no composto. No mapa de interações intermoleculares e *hotspots*, o primeiro mapeamento tem nível de contorno inicial de 2,0 e opacidade 0,2; o segundo mapeamento tem nível de contorno inicial de 4,0 com opacidade 0,5 e o terceiro mapeamento com nível de contorno inicial de 6,0 e opacidade 0,8. No mapa, as regiões ao redor do halogênio, variam dependendo do elemento.

Conforme apresentado na figura 09, a região cloro fenil apresenta uma sequência em laranja que chega até o flúor, que tende a ser uma região aceitadora. Em contraste, a região próxima ao anel com a cetona e sulfonamida, mostram pequena ou nenhuma propensão aceitadora oposta ao halogênio, correlacionando-se com o comportamento desses locais serem sítios doadores de ligação de hidrogênio (WOOD *et al.*, 2013).

O empacotamento cristalino influencia diretamente diversas propriedades físicas, como densidade, ponto de fusão, dureza e condutividade térmica e elétrica. Compreender como as moléculas estão arranjadas em um cristal é essencial para prever e explicar essas propriedades, e ainda, pelo empacotamento cristalino, pode-se inferir informações sobre a estrutura molecular, como a posição dos átomos e as interações intermoleculares. A figura 10 apresenta o empacotamento cristalino da molécula.

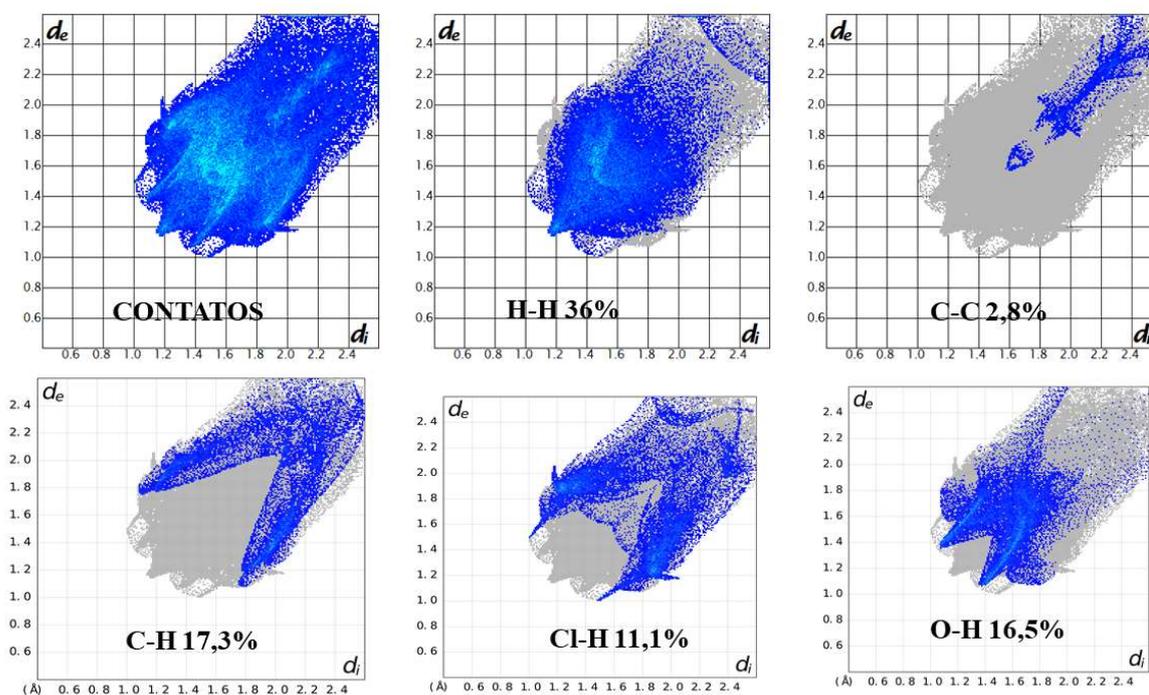
Figura 10: Empacotamento cristalino do tipo folha (*Sheet-packing*) da CFPD



A forma como as camadas se empilha afeta a densidade do material, sua resistência mecânica, sua condutividade elétrica e térmica, entre outras propriedades. Pela imagem, observa-se que as camadas são dispostas de forma alternada, formando um padrão tridimensional único para a CFPD, visto que cada estrutura cristalina possui um padrão tridimensional de empacotamento diferente, variando a depender da geometria de seus constituintes (DUNITZ, 2005).

Os *fingerprints* foram analisados para identificar as posições dos átomos na célula unitária da CFPD. A figura 11, apresenta os gráficos de *fingerprint* para o composto estudado. Eles referem-se, a padrões observados para cada interação da molécula. Essas imagens foram geradas pelo software Crystal Explorer (SPACKMAN et al., 2021) e através delas, é possível visualizar as interações intermoleculares para representar contatos curtos ou longos e a força relativa das interações. Na primeira parte da figura, à esquerda, se encontra a apresentação total dos contatos e na sequência, visualiza-se o percentual de cada interação, sendo 36% de interações do tipo H-H, sendo elas as interações mais frequentes, seguida de 17,3% do tipo C-H, 16,5% do tipo O-H, 11,1% do tipo Cl-H e 2,8% do tipo C-C, sendo que as interações que não envolvem hidrogênio, são caracterizadas por sua relativa fraqueza em termos energéticos quando analisadas por meio de fingerprints, revelando diferenças substanciais na intensidade das forças intermoleculares presentes em um sistema molecular (TAYLOR, 2014).

Figura 11: Fingerprint dos contatos existentes em CFPD.

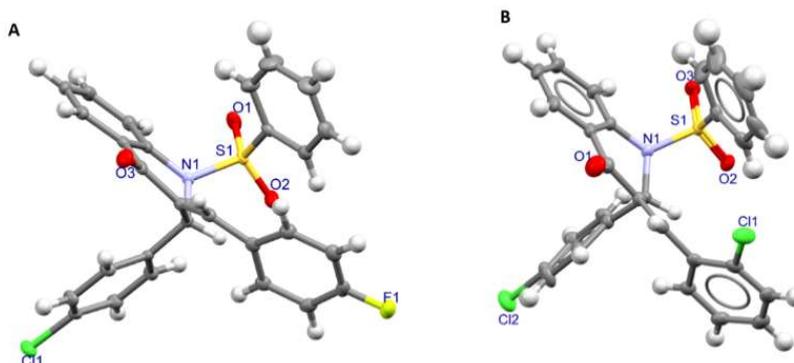


4.3 COMPARAÇÃO ESTRUTURAL ENTRE CFPD E JUJWOD

Existem diferenças entre as duas estruturas estudadas. Embora elas compartilhem o mesmo sistema cristalino, suas diferenças são evidentes nos parâmetros geométricos específicos, como comprimentos de ligação, ângulos de ligação e distâncias interatômicas,

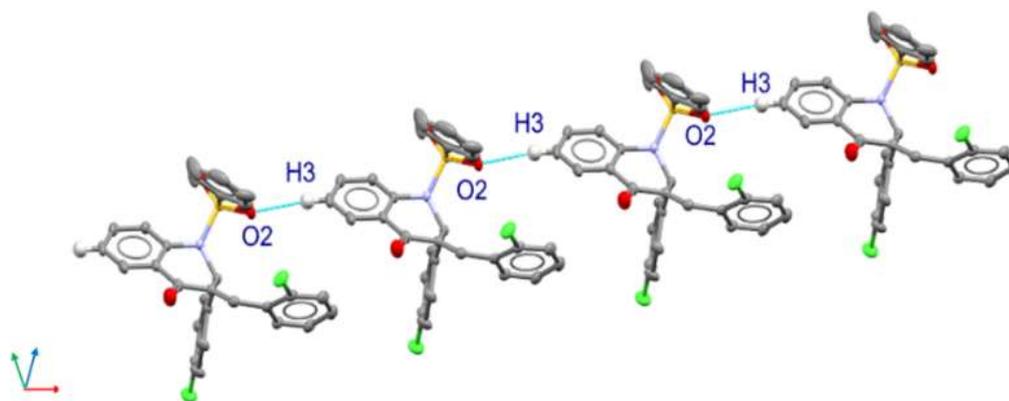
destacando variações significativas na disposição espacial dos átomos dentro das estruturas cristalinas. Além disso, a molécula JIJWOD apresenta apenas um contato intermolecular significativo, conforme destacado (VAZ, MICHELINI, *et al.*, 2020a). A Figura 12, apresenta as duas estruturas:

Figura 12: As duas moléculas comparadas: (A) molécula CFPD, (B) molécula JIJWOD. Os elipsoides de deslocamento são desenhados no nível de probabilidade de 50%.



A molécula JIJWOD já se encontra depositada na base de dados *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), sob o código 1994319, e o seu arquivo CIF pode ser baixado pelo Mercury (McKINNIN *et al.*, 2004), gratuitamente via *web*, o que possibilitou a análise cristalográfica da estrutura. A JIJWOD, também pertence ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$, e assume como parâmetros de rede: $a = 9.8048(4)$, $b = 14.2198(6)$ e $c = 17.2824(7)$, e $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 95.5520(10)$ e $\gamma = 90^\circ$. Diferente de CFPD, que possui dois contatos do tipo $C-H \cdots O$, a JIJWOD possui apenas 1 contato, entre $C6-H6 \cdots O2$, com as distâncias $d(D-H)$ de 0,95 Å, $d(D \cdots A)$ 3,3532 (1), $d(D-H \cdots A)$ ($^\circ$) 160 e tendo como código de simetria $-1+x,y,z$ (VAZ *et al.*, 2020). A Figura 13, apresenta a interação $C6-H6 \cdots O2$.

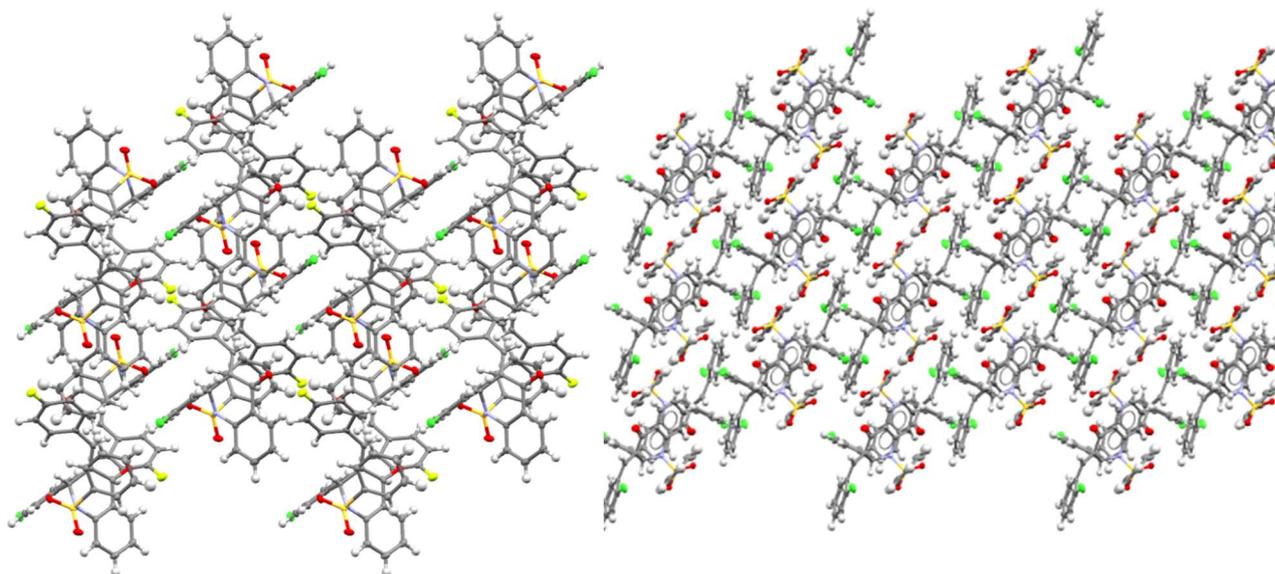
Figura 13: Contato existente na estrutura JIJWOD, mostrando crescimento em cadeia



Similar à interação que ocorre em CFPD, na JIJWOD tem-se um crescimento em cadeia, no entanto, ele se processa no eixo *a*. Assim, tem-se uma organização de forma repetitiva e ordenada, formando estruturas tridimensionais que se estendem continuamente na direção do eixo *a*. Isso ocorre devido às interações intermoleculares, e esse crescimento é crucial na formação e estabilização do monocristal e influencia suas propriedades físicas, químicas e mecânicas. Por exemplo, em um cristal que cresce em cadeia ao longo de um eixo, as moléculas se empilham de forma ordenada ao longo desse eixo, criando uma estrutura estendida na direção desse crescimento. Essa organização repetitiva entre C3-H3...O2 é uma característica fundamental das estruturas cristalinas e é estudada para entender como as propriedades dos materiais são influenciadas por sua estrutura cristalina.

Nesse composto, não houve interação do tipo dimérica, e o empacotamento cristalino é do tipo Υ (Υ packing) (CAMPBELL *et al.*, 2017) produziu um padrão tridimensional que pode ser comparado com a de CFPD na figura 14:

Figura 14: Comparação do Empacotamento Cristalino (tipo 3x3) da CFPD e da JUJWOD a direita do



A comparação do empacotamento cristalino é relevante para mostrar que uma simples mudança na posição de um átomo, neste caso um halogênio, ou ainda, uma pequena alteração estrutural, pode contribuir para uma alteração nos parâmetros físicos da molécula, bem como na sua atuação em sistemas biológicos. Além disso, o arranjo das moléculas em um cristal pode influenciar sua estabilidade e reatividade química. Compreender as diferenças no empacotamento pode fornecer insights sobre como as moléculas interagem em um ambiente cristalino (NAYAK *et al.*, 2012).

5 CONCLUSÃO

Por meio dos dados obtidos por difração de raios X de monocristal, foram avaliados os parâmetros geométricos, as interações intermoleculares e o arranjo supramolecular. O composto CFPD, é estabilizado por interações do tipo C—H \cdots O e tem seu empacotamento na forma de cadeias e dímero. Comparou-se ainda, a estrutura com uma similar já publicada sob o código JUJWOD, diferente apenas pela mudança da posição do halogênio em sua estrutura e assim como a CFPD, revelou seu empacotamento na forma de cadeiras, não apresentou dímeros e esse empacotamento, foi estabilizado também por interações C—H \cdots O.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, F. H. (2002). The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 58(3), 380-388. <https://doi.org/10.1107/S0108768102003890>
- ARAÚJO, E. P. de, & SILVA, K. L. F. (2021). Respostas morfoanatômicas de *Bowdichia virgilioides* (Fabaceae) à deriva de glifosato em agroecossistema do cerrado brasileiro. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, 12(7), 112–124. <https://doi.org/10.6008/cbpc2179-6858.2021.007.0011>.
- BANACH, M. (2023). Improved Assessment of Globularity of Protein Structures and the Ellipsoid Profile of the Biological Assemblies from the PDB. *Biomolecules*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/biom13020385>.
- BERNSTEIN, J. R.; I. G.; CRUICKSHANK D.; JURETSCHKE, H.; KATO, N.; SNYDER, R.; FIALA, J. & BUNGE, H. (1992.). **International Union of Crystallography Book Series IUCR Book Series Committee** (Vol. 2).
- BESARA, T.; RAMIREZ, D. C.; SUN, J.; FALB, N. W.; LAN, W.; WHALEN, J. B.; SINGH, D. J. & SIEGRIST, T. (2023). Locating anionic hydrogen in Ba₃(Yb,Lu)₂O₅H₂: A combined approach of X-ray diffraction, crystal chemistry, and DFT calculations. *Journal of Solid State Chemistry*, 321. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2023.123932>.
- BROWN, W. E.; Albin, D. E. Quantitative phase analysis using X-ray powder diffractometry. *Powder Diffraction*, v. 3, n. 2, p. 79-85, 1988.
- CAMPBELL, J.; Yang, J.; Day, G. (2017). Predicted energy-structure-function maps for the evaluation of small molecule organic semiconductors. *J. Mater. Chem. C*, v. 5. DOI: 10.1039/C7TC02553J.
- CANTRELL, C. L.; DAYAN, F. E. & DUKE, S. O. (2012). Natural products as sources for new pesticides. *Journal of Natural Products*, 75(6), 1231–1242. <https://doi.org/10.1021/np300024u>.
- CARVALHO DORES, E. F. G. de, & DE-LAMONICA-FREIRE, E. N. (1999). Contaminação do ambiente aquático por pesticidas. *Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente*, 9, 1–18. <https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/view/39598/24349>.
- CARVALHO, F. P. (2017). Pesticides, environment, and food safety. *Food and Energy Security*, 6(2), 48-60. doi: 10.1002/fes3.108.
- CASIDA, J. E. (2011). Pest toxicology: The primary mechanisms of pesticide action. *Chemical Research in Toxicology*, 24(10), 1459-1462. doi: 10.1021/tx200218n
- DA SILVA, R. F. (2020). A Difração de Raios X: uma Técnica de Investigação da Estrutura Cristalina de Materiais. <https://doi.org/https://doi.org/10.19142/rpq.v14i27.577>
- DINIZ, R.; FREITAS, J. T. J. & DINIZ, L. F. (2021). Aplicação da difração de raios X por monocristais na caracterização de insumos farmacêuticos ativos. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation*, 4(03), 92–129. <https://doi.org/10.30609/jeti.v4i03.13040>

DOLOMANOV, OLEG V.; E OUTROS. "OLEX2: uma solução completa de estrutura, refinamento e programa de análise." **Jornal de cristalografia aplicada** 42.2 (2009): 339-341.

DUARTE, V. S.; PAULA, R. L. G.; CUSTODIO, J. M. F.; D'OLIVEIRA, G. D. C.; BORGES, L. L.; PÉREZ, C. N.; PERJESI, P., OLIVER; A. G. & NAPOLITANO, H. B. (2022). A new quinolinone-chalcone hybrid with potential antibacterial and herbicidal properties using in silico approaches. **Journal of Molecular Modeling**, 28(6). <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05140-9>.

DUNITZ, J. D., & Gavezzotti, A. (2005). Crystal Packing Effects on Molecular Conformation. **Accounts of Chemical Research**, 38(7), 506-518. <https://doi.org/10.1021/ar040144j>

FARRUGIA, Louis J. "ORTEP-3 for Windows-a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI)." **Journal of Applied Crystallography** 30.5 (1997): 565-565.

GATFAOUI, S. et al. (2019). Hirshfeld Molecular Surface: A Visual Tool for Understanding Crystal Packing. **Química Nova**, v. 42, n. 5, p. 563-574.

GIACOVAZZO, C. et al. (2011). *Fundamentals of Crystallography*. Oxford: Oxford University Press.

GOTOH, Keishi; FINNEY, John L. Statistical geometrical approach to random packing density of equal spheres. **Nature**, v. 252, n. 5480, p. 202-205, 1974.

HALL, S. R. et al. (1991). The Crystallographic Information File (CIF): A New Standard Archive File for Crystallography. **Acta Crystallographica Section A**, v. 47, n. 6, p. 655-685.

HAHN, Th. *International Tables for Crystallography, Volume A: Space-Group Symmetry. Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, v. 58, n. 6, p. 447-458, 2002. DOI: 10.1107/S0108767302014358.

HAIBA, M. E.; AL-ABDULLAH, E. S.; AHMED, N. S.; GHABBOUR, H. A. & AWAD, H. M. (2019). Efficient and easy synthesis of new Benzo[h]chromene and Benzo[h]quinoline derivatives as a new class of cytotoxic agents. **Journal of Molecular Structure**, 1195, 702–711. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.081>

HEBBAR, N. U.; PATIL, A. R.; GUDIMANI, P.; SHASTRI, S. L.; SHASTRI, L. A.; JOSHI, S. D.; VOOTLA, S. K.; KHANAPURE, S.; SHETTAR, A. K. & SUNGAR, V. A. (2022). Click approach for synthesis of 3,4-dihydro-2(1H) quinolinone, coumarin moored 1,2,3-triazoles as inhibitor of mycobacteria tuberculosis H37RV, their antioxidant, cytotoxicity and in-silico studies. **Journal of Molecular Structure**, 1269. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133795>.

HOFMANN, P. (2013). *Introduction to Crystallography*. Springer Science & Business Media. ISBN: 978-3-642-36576-3.

JENKINS, R.; Snyder, R. L. (1996). *Introduction to X-ray powder diffractometry*. New York: John Wiley & Sons.

JESCHKE, P. (2010). The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 66(1), 10-27.

JESCHKE, Peter. Latest generation of halogen-containing pesticides. *Pest management science*, v. 73, n. 6, p. 1053-1066, 2017.

KENNARD, C. H. L. (1988). Essentials of crystallography by D. McKie and C. McKie. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 44(2), 233-234.

KITTEL, Charles. Introdução à Física do Estado Sólido, 5ª Edição. **Editora Guanabara Dois**, 1978.

KLUG, H. P. (1974). Principles of X-ray crystallography. **B. Gruber**. São Paulo: Edgard Blucher.

LI, X., Zhang, Y., Wang, J., Sun, H., Sun, W., & Wang, X. (2020). Quinolinone Derivatives as Potential Anticancer Agents: A Review. **Frontiers in Pharmacology**, 11, 547. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00547>

McKINNON, J. J.; SPACKMAN, M. A. & MITCHELL, A. S. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science** 60, (2004). <<https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>>

McKINNIN, L. et al. (2004). Mercury: Software for Crystallographic Data Analysis. **Journal of Crystallographic Software**, v. 39, n. 2, p. 234-245.

MACRAE, C. F. et al. (2020). Mapping Crystal Interactions: Hydrogen Bond Donors in Blue, Hydrogen Bond Acceptors in Red, and Hydrophobic Regions in Brown. **Journal of Crystallography**, v. 55, n. 3, p. 321-335.

MOREIRA, J. P., Marques, S. M., Almeida, J. S., & Oliveira, E. (2019). Dihydroquinolines: Synthesis, Reactivity, and Applications in Medicinal Chemistry. **Current Organic Chemistry**, 23(11), 1174-1204. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190604112440>

NAYAK, S. et al. (2012). Influence of Molecular Arrangement on the Stability and Chemical Reactivity of Crystals. **Journal of Crystallography**, v. 48, n. 4, p. 512-525.

PIVARCSIK, T.; DÖMÖTÖR, O.; MÉSZÁROS, J. P.; MAY, N. V.; SPENGLER, G.; CSUVIK, O. & ENYEDY, É. A. (2021). 8-Hydroxyquinoline-amino acid hybrids and their half-sandwich Rh and Ru complexes: Synthesis, anticancer activities, solution chemistry and interaction with biomolecules. **International Journal of Molecular Sciences**, 22(20), 11281.

PIVARCSIK, T.; TÓTH, G.; SZEMERÉDI, N.; BOGDANOV, A.; SPENGLER, G.; KLJUN, J.; KLADNIK, J.; TUREL, I. & ENYEDY, É. A. (2021). Comparison of solution chemical properties and biological activity of ruthenium complexes of selected β -diketone, 8-hydroxyquinoline and pyriothione ligands. **Pharmaceuticals**, 14(6). <https://doi.org/10.3390/ph14060518>.

PRINCE, E. International Tables for Crystallography Volume A: Space-group symmetry. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 62, n. 4, p. 100-102, 2006.

DOI: 10.1107/S0108767307043930.

RANI, A., JAIN; S. & DAS GAUTAM R. (2012). Investigation of Insecticidal Activity Of Some A,B-Unsaturated Carbonyl Compounds And Their Synergistic Combination With Natural Products Against Phenacoccus Solenopsis Tinsley. In **Journal of Plant Protection Research** (Vol. 52, Issue 1).

RANI, L.; THAPA, K.; KANOJIA, N.; SHARMA, N.; SINGH, S.; GREWAL, A. S.; SRIVASTAV, A. L. & KAUSHAL, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. In **Journal of Cleaner Production** (Vol. 283). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>

SAGAAMA, A. & ISSAOUI, N. (2020). Design, molecular docking analysis of an anti-inflammatory drug, computational analysis and intermolecular interactions energy studies of 1-benzothiophene-2-carboxylic acid. **Computational Biology and Chemistry**, 88. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107348>

SHELDRICK, G. M. (2018). Validating Geometric Parameters in the Cambridge Structural Database (CSD). **Cambridge: Cambridge University Press**.

SHELDRICK, G. M. (2018). SHELXS-2018/1. Program for the Solution of Crystal Structures. Gottingen: **University of Gottingen**.

SCHUT, M.; RODENBURG, J.; KLERKX, L.; VAN AST, A. & BASTIAANS, L. (2014). Systems approaches to innovation in crop protection. A systematic literature review. In **Crop Protection** (Vol. 56, pp. 98–108). <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2013.11.017>.

SHMUELI, U. Symmetry in Crystallography: Understanding the International Tables. **Oxford University Press**, 2016.

SILVA, J. R. (2021). Fundamentos de Cristalografia: Teoria e Aplicações. São Paulo: Editora ABC.

SPACKMAN, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. **CrystEngComm**, 11(1), 19-32.

SPARKS, T. C., & Nauen, R. (2015). IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, 121, 122-128. doi: 10.1016/j.pestbp.2014.11.014.

TAYLOR, R. (2014). Intermolecular Interactions Without Hydrogen Bonds: Weak Forces and Molecular Fingerprints. **Journal of Molecular Chemistry**, v. 65, n. 3, p. 201-215.

TUDI, M.; DANIEL RUAN H.; WANG, L.; LYU, J.; SADLER, R.; CONNELL, D.; PHUNG, D. T. (2021). Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1112. doi:10.3390/ijerph18031112.

VAZ, W. F.; D'OLIVEIRA, G. D. C.; PEREZ, C. N.; NEVES, B. J. & NAPOLITANO, H. B. (2020a). Machine learning prediction of the potential pesticide applicability of three

dihydroquinoline derivatives: Syntheses, crystal structures and physical properties. **Journal of Molecular Structure**, 1206. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127732>

VAZ, W. F.; D'OLIVEIRA; G. D. C.; PEREZ, C. N.; NEVES, B. J. & NAPOLITANO, H. B. (2020b). Machine learning prediction of the potential pesticide applicability of three dihydroquinoline derivatives: Syntheses, crystal structures and physical properties. **Journal of Molecular Structure**, 1206. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127732>

VAZ, W. F.; MICHELINI, L. J.; OLIVEIRA, G. A. R.; LIÃO, L. M.; PEREZ, C. N.; OLIVER, A. G. & NAPOLITANO, H. B. (2020). Structural comparison of five new halogenated dihydroquinoline-4(1H)-ones. **Journal of Molecular Structure**, 1219. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128559>

VAZ, W. F.; NEVES, B. J.; CUSTODIO, J. M. F.; SILVA, L. L.; D'OLIVEIRA; G. D. C.. LEMES, J. A.; LACERDA, B. F. C.; SANTOS, S. X.; PEREZ, C. N. & NAPOLITANO, H. B. (2021). In silico-driven identification and structural analysis of nitrodihydroquinolinone pesticide candidates with antifungal activity. **Journal of Molecular Structure**, 1226. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129326>

WANG, J.; MILLER, D. D. & LI, W. (2022). Molecular interactions at the colchicine binding site in tubulin: An X-ray crystallography perspective. In *Drug Discovery Today* (Vol. 27, Issue 3, pp. 759–776). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.12.001>

WOOD, A. et al. (2013). Correlation Between Chlorophenyl Group Regions and Hydrogen Bond Donor Sites. **Journal of Crystallography**, v. 40, n. 2, p. 145-158.

XU, M.; WAGERLE, T.; LONG, J. K.; LAHM, G. P.; BARRY, J. D. & SMITH, R. M. (2014). Insecticidal quinoline and isoquinoline isoxazolines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 24(16), 4026–4030. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.004>

ZANZOTTO, C. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press, 1996.

ZENKER, A.; CICERO, M. R.; PRESTINACI, F.; BOTTONI, P. & CARERE, M. (2014). Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. In **Journal of Environmental Management** (Vol. 133, pp. 378–387). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.12.017>.