

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

**ESTUDO CRISTALOGRAFICO DE UMA NOVA DIIDROQUINOLINA PARA O  
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGROQUÍMICOS**

Autor: Eder Veloso Machado  
Orientador: Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz

Rio Verde - Goiás  
Maio – 2024

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

**ESTUDO CRISTALOGRAFICO DE UMA NOVA DIIDROQUINOLINA PARA O  
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGROQUÍMICOS**

Autor: Eder Veloso Machado

Orientador: Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz

Dissertação apresentada como parte das exigências para qualificação no Programa de Pós-Graduação em Agroquímica do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Rio Verde - Área de concentração Agroquímica.

Rio Verde - Goiás

Maio – 2024

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

MM149e Machado, Eder  
ESTUDO CRISTALOGRAFICO DE UMA NOVA  
DIIDROQUINOLINA PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS  
AGROQUÍMICOS / Eder Machado; orientador Wesley Vaz. -  
- Rio Verde, 2024.  
55 p.

Dissertação (Mestrado em Stricto Sensu em  
Agroquímica) -- Instituto Federal Goiano, Campus Rio  
Verde, 2024.

1. agroquímicos. 2. monocristal. 3.  
dihidroquinolina.. I. 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

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tese (doutorado)                  | <input type="checkbox"/> Artigo científico              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Dissertação (mestrado) | <input type="checkbox"/> Capítulo de livro              |
| <input type="checkbox"/> Monografia (especialização)       | <input type="checkbox"/> Livro                          |
| <input type="checkbox"/> TCC (graduação)                   | <input type="checkbox"/> Trabalho apresentado em evento |

Produto técnico e educacional - Tipo:

Nome completo do autor:

Eder Veloso Machado

Matrícula:

2022102310340011

Título do trabalho:

ESTUDO CRISTALOGRAFICO DE UMA NOVA DIIDROQUINOLINA PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGROQUÍMICOS

### RESTRIÇÕES DE ACESSO AO DOCUMENTO

Documento confidencial:  Não  Sim, justifique:

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIF Goiano: 16 / 07 / 2024

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.

Rio Verde - Go

Local

16 / 07 / 2024

Data

*Eder Veloso Machado*

Assinatura do autor e/ou detentor dos direitos autorais

Documento assinado digitalmente

Ciente e de acordo:

gov.br

WESLEY FONSECA VAZ

Data: 16/07/2024 19:58:26-0300

Verifique em <https://validar.ifi.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 DIIDROQUINOLINA PARA O DESENVOLVIMENTO DE  
NOVOS AGROQUÍMICOS

Autor: Eder Veloso Machado  
Orientador: Wesley Fonseca Vaz

TITULAÇÃO: Mestre em Agroquímica – Área de Concentração Agroquímica

APROVADA em 31 de maio de 2024.

Profa. Dra. Lóide Oliveira Sallum  
Avaliadora externa  
Universidade Evangélica de Goiás

Dr. Danilo Augusto Silvestre  
Avaliador interno  
IF Goiano - Campus Rio Verde

Prof. Dr. Wesley Fonseca Vaz  
Presidente da banca  
IFMT - Campus Avançado de 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 11/06/2024 08:20:49.
- **Lóide Oliveira Sallum, Lóide Oliveira Sallum - Professor Avaliador de Banca - Instituto Federal Goiano (1)**, em 11/06/2024 10:05:45.
- **DANILO AUGUSTO SILVESTRE, 2023102343860001 - Discente**, em 09/08/2024 14:44:07.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 27/05/2024. 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: 603539

Código de Autenticação: 82d66d6587



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

É com grande alegria que concluí o mestrado no Programa de Agroquímica do IF Goiano - Campus Rio Verde. Neste momento especial, gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que contribuíram para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal ao longo desta jornada. Em especial, quero dedicar um agradecimento ao meu pai, amigo e herói, Altamiro José Machado. Minha dívida de gratidão com ele é incalculável. Dedico este mestrado a ele, em reconhecimento a todo o apoio que me deu, mesmo enfrentando condições adversas. Gostaria também de estender meus mais profundos agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido, que foi essencial para a realização deste estudo. O compromisso da CAPES em promover a formação qualificada de pesquisadores é verdadeiramente louvável e reconhecido. Não posso deixar de mencionar a relevância do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Agroquímica. Sua excelência acadêmica e compromisso com a pesquisa científica proporcionaram um ambiente estimulante e enriquecedor para o meu crescimento profissional. Agradeço a todos os docentes, pesquisadores e funcionários envolvidos pela dedicação e apoio ao longo deste percurso. Por fim, expressei minha profunda gratidão a todos aqueles cujo apoio e encorajamento foram fundamentais para superar desafios e alcançar este importante marco em minha trajetória acadêmica. Que este trabalho contribua de forma significativa para o avanço do conhecimento em Agroquímica e inspire futuras pesquisas na área.

Muito obrigado a todos!

## RESUMO

Esta dissertação tem como propósito a análise estrutural da (E)-2-(2-clorofenil)-3-(3-fluorobenzilideno)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (CFFD), um derivado quinolínico halogenado com cloro e flúor, utilizando recursos computacionais e cristalografia de raios X. Existe grande número de relatos na literatura científica que indicam bioatividade pesticida para moléculas desta classe. Este estudo preenche uma lacuna na compreensão das propriedades estruturais e interações intermoleculares que caracterizam o composto em análise, particularmente no contexto de sua aplicação no desenvolvimento de agroquímicos. Estudos anteriores não exploraram as interações moleculares e o empacotamento cristalino da CFFD. Desta forma, o objetivo foi realizar a elucidação estrutural da amostra cristalina para obter *insights* sobre as características físicas e químicas, interações intermoleculares e arranjo supramolecular. Além disso, realizou-se uma comparação entre a CFFD e outra molécula, denominada JUJWET, para identificar o impacto da mudança da posição do halogênio flúor, a única diferença entre as duas, na estrutura molecular. Parâmetros como características geométricas, interações intermoleculares e arranjo supramolecular foram analisados. Por meio da amostra difratada via difração de raios X e elucidação em *softwares* especializados, como Mercury-CSD, Olex2, WinGX e Cristal Explorer, detalhes intrínsecos do CFFD foram revelados com sucesso, destacando as ligações de hidrogênio, as interações do tipo C – H... $\pi$  e a importância dessas interações na estabilidade do cristal. A comparação com o composto JUJWET demonstrou como a substituição de halogênio influencia as propriedades estruturais das diidroquinolinas. A análise forneceu informações valiosas sobre as interações intermoleculares essenciais para a compreensão da funcionalidade molecular e para orientar o *design* de medicamentos. Em conclusão, a análise estrutural do CFFD contribuiu para a compreensão mais profunda das propriedades moleculares e interações intermoleculares, cruciais para potenciais aplicações no desenvolvimento de medicamentos e *design* de materiais.

**Palavras-chave:** *agroquímicos, monocristal, diidroquinolina.*

MACHADO, E. V. ESTUDO CRISTALOGRÁFICO DE UMA NOVA DIIDROQUINOLINA PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGROQUÍMICOS. 2024.

Defesa de dissertação apresentada ao Instituto Federal Goiano – Campus Rio Verde – GO, como parte das exigências da Pós-Graduação – Mestrado em Agroquímica.

Orientador: Dr. Wesley Fonseca Vaz.

## ABSTRACT

The purpose of this dissertation is the structural analysis of (*E*)-2-(2-chlorophenyl)-3-(3-fluorobenzylidene)-1-(phenylsulfonyl)-2,3-Dihydroquinolin-4(1*H*)-one (CFFD), an halogenated quinoline derivative containing chlorine and fluorine, using computational resources and X-ray crystallography. There are numerous scientific literature reports that indicate pesticide bioactivity for these molecules. This study addresses a gap in understanding the structural properties and intermolecular interactions that characterize the compound under analysis, particularly regarding its application in agrochemical development. Previous studies have not explored the molecular interactions and crystal packing of CFFD. The aim was to construct a structural elucidation of the crystalline sample to gain insights into its physical and chemical characteristics, intermolecular interactions, and supramolecular arrangement. Additionally, a comparison was made between CFFD and another molecule, called JUJWET, to identify the impact of changing the fluorine halogen position, the only difference between the two, on the molecular structure. Parameters such as geometric characteristics, intermolecular interactions, and supramolecular arrangement were analyzed. Using the sample diffracted via X-ray diffraction and elucidation in software such as Mercury-CSD, Olex2, WinGX, and Crystal Explorer, intrinsic details of CFFD were successfully revealed, highlighting hydrogen bonds, C-H... $\pi$ -type interactions, and the importance of these interactions in the crystal stability. The comparison with the JUJWET compound demonstrated how halogen substitution influences the structural properties of dihydroquinolines. The analysis provided valuable information about intermolecular interactions essential for understanding molecular functionality and guiding drug design. In conclusion, the structural analysis of CFFD contributes to a deeper understanding of its molecular properties and intermolecular interactions, essential for potential applications in drug development and materials design.

**Keyword:** *agrochemicals, single crystal, dihydroquinoline.*

## LISTA DE FIGURAS:

<b>Figura 1</b> - Estrutura química geral e bidimensional de uma quinolina (a) e de uma dihidroquinolina (b) semelhante a que foi usada neste trabalho.....	14
<b>Figura 2</b> - Esquema de síntese da CFFD.....	20
<b>Figura 3</b> - Superfícies de Hirshfeld di, de, normalizada, curvada, indexada e o <i>fingerprint</i> do composto de CFFD. Cores quentes indicam contatos mais intensos enquanto cores frias indicam contatos menos intensos (CHKOUNDALI <i>et al.</i> , 2024).....	21
<b>Figura 4</b> - Representação ORTEP para a estrutura da CFFD.....	22
<b>Figura 5</b> - Ângulos entre os planos dos anéis da CFFD.....	24
<b>Figura 6</b> - Em (a), temos o arranjo molecular promovido pelas interações C16-H16...O2, C10-H10...O2 e C6-H6...O3. Em (b), temos a estrutura dimérica formada pela interação C20-H20...O3.....	26
<b>Figura 7</b> - A superfície dnorm da CFFD. A região em azul indica contatos de baixa intensidade e em vermelho de alta intensidade. A seta é usada para indicar que a estrutura da esquerda foi girada em 180°, para melhor visualização dos contatos.....	27
<b>Figura 8</b> - A superfície de Hirshfeld do tipo shape index evidenciando a interação C – H... $\pi$ de CFFD.....	28
<b>Figura 9</b> - Gráficos de impressões digitais da HS da distância interna mais próxima (di) versus a distância externa mais próxima (de) para CFFD. As cores representam o número de pontos que compartilham o mesmo di, de coordenada (azul-claro: muitos; azul-escuro: poucos).....	29
<b>Figura 10</b> - Representação dos voids presentes no empacotamento da CFFD. Há 3.9% de espaço vazio dentro da célula unitária, totalizando 91.01 Å <sup>3</sup> .....	30
<b>Figura 11</b> - Mapeamento de interações intermoleculares e <i>hotspots</i> para o arranjo cristalino de CFFD. As regiões doadoras e receptoras de ligações de hidrogênio e regiões hidrofóbicas estão representadas pelas cores azul e vermelho, respectivamente.....	31
<b>Figura 12</b> - Estruturas moleculares bidimensionais da (a) CFFD e da (b) JUJWET.....	32
<b>Figura 13</b> - Sobreposição da estrutura CFFD (vermelha) com a primeira (azul), segunda (roxo) e terceira (ciano) molécula independente da unidade assimétrica, respectivamente do composto JUJWET.....	34
<b>Figura 14</b> - Ângulos entre os planos dos anéis aromáticos de: (A) molécula CFFD, (B) molécula JUJWET....	36
<b>Figura 15</b> - Representação dos voids presentes no empacotamento da CFFD (a) e JUJWET (b).....	37

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Dados cristalográficos e de refinamento da estrutura CFFD	23
<b>Tabela 2</b> - Ligações de hidrogênio da CFFD	25
<b>Tabela 3</b> - Dados cristalográficos e de refinamento da CFFD e JUJWET	33

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>CCDC</b>	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
<b>CCD</b>	Cromatografia de Camada Delgada
<b>CFFD</b>	( <i>E</i> )-2-(2-CLOROFENIL)-3-(3-FLUOROBENZILIDENO)-1-(FENILSULFONIL)-2,3-DIHIDROQUINOLIN-4(1H)-ONA
<b>CIF</b>	<i>Crystallographic Information File</i>
<b>CSD</b>	<i>Crystal Structure Database</i>
<b>JUJWET</b>	( <i>E</i> )-2-(2-chlorophenyl)-3-(2-fluorobenzylidene)-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one
<b>ORTEP</b>	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
<i>d<sub>e</sub></i>	distâncias de um ponto da Superfície de Hirshfeld até o núcleo mais próximo externo a superfície
<i>d<sub>i</sub></i>	distâncias de um ponto da Superfície de Hirshfeld até o núcleo mais próximo interno da superfície.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	11
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	12
3.1. Agroquímicos modernos .....	12
3.2. Aplicação de recursos computacionais para o desenvolvimento de Agroquímicos modernos .....	12
3.3. Dihidroquinolinas .....	14
3.4. Tópicos em cristalografia.....	15
3.5. Lei de Bragg e a difração de raios X em monocristais .....	16
3.6. Coleta e processamento e redução dos dados .....	17
3.7. Resolução e refinamento da estrutura .....	18
4. METODOLOGIA.....	19
4.1. Síntese e cristalização .....	19
4.2. Estudo cristalográfico .....	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
5.1. Estudo estrutural da CFFD.....	22
5.2. Comparação entre CFFD E JUJWET .....	32
5.3. Sobreposição entre CFFD e JUJWET .....	33
6. CONCLUSÃO.....	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

## 1. INTRODUÇÃO

Ao analisar o cenário atual do desenvolvimento e aplicação de defensivos, observa-se uma obsolescência progressiva nas formulações (MARQUES, 2020). Os principais fatores que provocam esse efeito são a resistência gerada por adaptação via mutação genética do organismo alvo, comum em ambientes com alta frequência de exposição às substâncias inibidoras (BRAS *et al.*, 2022; JØRGENSEN *et al.*, 2020). Gerando necessidade constante de aprimoramento do princípio ativo, tornando-o mais agressivo e tóxico, tanto para os organismos-alvo quanto para aqueles não alvo (HASHIMI M.; HASHIMI R. e RYAN, 2020).

Essa falta de assertividade decorre da ausência de seletividade biológica do princípio ativo aplicado, resultando em danos imediatos, como a morte de insetos polinizadores, de médio a longo prazo, como a degradação ambiental com efeito acumulativo, pelo depósito de elementos persistentes no processo de decomposição (DUSO, VAN LEEUWEN e POZZEBON, 2020; MERGA *et al.*, 2021). Este cenário coloca em risco a sobrevivência de espécies vegetais e animais, incluindo humanos (KHAYATNEZHAD e NASEHI, 2021). O ciclo autodestrutivo que se apresenta exige que o modelo de produção e desenvolvimento de pesticidas seja revisado e otimizado de acordo com parâmetros ecossustentáveis (DHULDHAJ, SINGH R. e SINGH V., 2023).

No recente tempo, o núcleo de quinolina tem reunido imensa atenção entre os químicos, bem como os biólogos, é um dos principais elementos de construção para muitos compostos que ocorrem naturalmente (CAI, *et al.*, 2024). Entre as importantes partes heterocíclicas de interesse biológico e farmacológico, o anel de quinolina é dotado de várias atividades (AGUIAR, *et al.*, 2024).

Nesse contexto, as diidroquinolinas, que são derivados quinolínicos hidrogenados, possuem indicadores favoráveis a diretrizes ecologicamente corretas. Elas são compostas por um núcleo alcaloide versátil (contendo um átomo de nitrogênio), originário de fontes naturais, como folhas e raízes, ou sintetizado em laboratório (LARGHI *et al.*, 2015). O núcleo de quinolina tem reunido imensa atenção entre os químicos, bem como os biólogos, é um dos principais elementos de construção para muitos compostos que ocorrem naturalmente (ESWARAN *et al.*, 2010). Entre as importantes partes heterocíclicas de interesse biológico e farmacológico, o anel de quinolina é dotado de várias atividades. Estudos sobre esse grupo químico têm demonstrado efeitos biológicos comprovados contra vírus, bactérias, insetos, fungos e ervas daninhas, entre outros macro e microrganismos, sugerindo um potencial farmacológico e agroquímico (KHAYATNEZHAD e NASEHI, 2021).

Exemplos recentes incluem o trabalho de KAUR e KUMAR (2021), que relataram que derivados de quinolina foram considerados potentes antivirais contra zika, enterovírus, vírus do herpes, HIV, ebola, hepatite C, SARS e MERS. ESWARAN *et al.* (2010) relatam a síntese de quatro derivados de quinolina, com atividade antibacteriana *in vitro* contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, além de atividade antituberculose contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e MDR-TB.

Em testes *in vitro*, MICHELINI (2020, p. 30), observou bioatividade citotóxica em células HepG2, enquanto AFZAL *et al.* (2015) destacaram a importância da estrutura de quinolina no desenvolvimento de medicamentos anticâncer, pois seus derivados mostraram excelentes resultados por diferentes mecanismos de ação, como inibição do crescimento por parada do ciclo celular, apoptose, inibição da angiogênese, interrupção da migração celular e modulação da responsividade do receptor nuclear (ILAKIYALAKSHMI e NAPOLEON, 2022).

No ramo da agroquímica, os pesticidas à base de quinolina têm ganhado relevância por oferecerem uma gama de possibilidades através de reações bioquímicas desejadas, aparentemente

causando menos danos do que os produtos agroquímicos tradicionais (MISRA *et al.*, 2012; NAVEED, 2016; YANG *et al.*, 2024). Para ação pesticida-inseticida, YANG *et al.* (2017) apresentaram atividades hormonais antijuvenis para 1,2-diidroquinolinas, enquanto ROSADO-SOLANO *et al.* (2019) relataram, por meio de um estudo *in silico*, a efetividade da triazolil quinolina sobre a Acetilcolinesterase (AChE) de *Electrophorus electricus*, mostrando características de inseticidas hidrofílicos, com bioatividade de inibidor misto (competitivo e não competitivo) sobre o sítio da AChE *in vivo*. Utilizando recursos computacionais, Vaz *et al.* (2020a) empregaram *machine learning* para prever ação pesticida-antiviral contra o vírus do mosaico do tabaco e ação antifúngica contra *Fusarium oxysporum* para derivados de diidroquinolina. Utilizando os mesmos recursos, ANANDHI e IYAPPARAJA (2024) relataram alta taxa de efetividade de compostos de diidroquinolina contra os mesmos protozoários, sendo que se constata efetividade de 90% para o vírus do mosaico do tabaco e 78% para o *Fusarium*.

Dessa forma, propõe-se realizar uma análise detalhada e comparativa sobre a diidroquinolina (E)-2-(2-clorofenil)-3-(3-fluorobenzilideno)-1-(fenilsulfonil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>3</sub>S), abreviada como CFFD. A estrutura da CFFD, é halogenada, contendo os átomos de cloro e flúor. Estruturas químicas fluoradas são extremamente relevantes na medicina e na agricultura (HAN *et al.*, 2021). A estrutura foi sintetizada por MICHELINI (2020, p. 30). Tese doutorado em Química-Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2020. e uma amostra cristalina desse composto foi cedida para a realização dos estudos cristalográficos. O cristal foi montado em um difratômetro de raios X de monocristal e procedeu-se à coleta do padrão de difração, que fica registrado em um arquivo com extensão .hkl (MELO, FUQUEN e ELLENA, 2018). Esse arquivo contém informações dos planos cristalográficos e as respectivas intensidades; informações essenciais para a análise estrutural da amostra (THOMPSON *et al.*, 2023).

Esse arquivo, juntamente com outros que são gerados durante o processo de coleta, podem ser trabalhados utilizando plataformas como o Olex2 ou WinGX, por exemplo (BRANNON *et al.*, 2020; LIMEIRA *et al.*, 2023). Depois que a estrutura é resolvida, refinada e validada dá-se sequência na análise estrutural com *softwares* desenvolvidos pela *Cambridge Structural Database* (CSD) (FERRENCE *et al.*, 2023). Esses programas permitem observar a conformidade do arranjo cristalino, como as partes estão dispostas no espaço, as proporções de distribuição para cada elemento em um mapa de densidade eletrônica e a configuração atômica. Uma vez que a resolução estrutural esteja clara e o modelo cristalográfico validado é feito então o depósito da estrutura no banco de dados de pequenas moléculas da CSD.

Para concluir, propõe-se o estudo da influência na estrutura cristalina quando da mudança de posição do átomo de flúor. Nesse sentido compararam-se as estruturas da CFFD com outra molécula, isômera, denominada JUIWET (VAZ *et al.*, 2020b). Foram estudados planos e ângulos formados pelos anéis, proporções de distribuição atômica, ligações de hidrogênio, mapa de interações intermoleculares e sobreposição estrutural.

## 2. OBJETIVOS

Realizar um estudo cristalográfico detalhado de uma diidroquinolina. Tal estudo visa determinar a estrutura tridimensional da molécula, bem como entender as propriedades cristalinas e as interações intermoleculares. A análise cristalográfica permitirá a caracterização precisa dos parâmetros da célula unitária, da simetria e das posições atômicas, fornecendo *insights* sobre a conformação molecular e possíveis implicações para a reatividade química e as

propriedades físicas da diidroquinolina. Compreender a estrutura cristalina dessa classe de compostos é fundamental para o desenvolvimento de novas aplicações em síntese orgânica e para a melhoria de propriedades biológicas.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. Agroquímicos modernos

A segurança dos agroquímicos em relação à saúde humana é preocupação crescente (ALSCHEMMARI *et al.*, 2021). Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos têm avaliado os efeitos a longo prazo da exposição a essas substâncias, resultando em regulamentações mais rigorosas (PAZ *et al.*, 2021). Atualmente, a regulação dos agroquímicos é crucial para garantir a segurança alimentar e ambiental (PHILLIPS, 2020). Normas mais rígidas, testes abrangentes e a proibição de substâncias prejudiciais têm moldado o panorama regulatório global (TROKHYMENKO *et al.*, 2022).

Uma mudança notável na indústria de agroquímicos é a crescente adoção de produtos biológicos (MORENO, 2017). Esses produtos incluem agentes microbianos, feromônios e extratos de plantas, proporcionando alternativas mais seguras e específicas para o controle de pragas e doenças (ABDOLLAHDOKHT *et al.*, 2022). A busca por práticas agrícolas sustentáveis tem levado ao desenvolvimento de novos produtos com menor impacto ambiental (RUSDIYANA, SUTRISNO e HARSONO, 2024).

O desafio de desenvolver produtos mais seletivos tem impulsionado a pesquisa por novos meios de aprimorar os defensivos agrícolas, preservando os pontos positivos dos já existentes (CHRISTIAENS *et al.*, 2020). Cerca de 96% dos pesticidas lançados no mercado contêm algum átomo do grupo dos halogênios (JESCHKE, 2010). Dentre estes, os nematicidas são os mais halogenados, seguidos por inseticidas/acaricidas, herbicidas e fungicidas, sendo evidente o predomínio de átomos de flúor (F) ou combinações de halogênios como cloro (Cl) e F (VAZ, 2021).

A exemplo de produtos pesticidas desse tipo, pode-se citar: Fostiazato, um nematicida fluorado; Clorofluazuron, caracterizado como inseticida e acaricida e contém tanto Cl quanto o F; Fluazifop-p-butyl, composto à base de F, aplicado como herbicida em culturas de milho e cana-de-açúcar; e Fluopyram, prescrito para uso fungicida e que também possui um halogênio de F (UMETSU e SHIRAI, 2020; SALEH *et al.*, 2022; CHERNAKILEFFER, SOSA-GOMEZ e ALMEIDA, 2022; ANIH *et al.*, 2024; RATHOD *et al.*, 2022).

Os agroquímicos modernos representam uma área dinâmica de pesquisa e desenvolvimento, destinada a enfrentar os desafios da agricultura contemporânea de maneira sustentável, segura e eficaz (LYKOGIANNI *et al.*, 2021). As tendências atuais indicam uma transição para abordagens mais precisas e eco-amigáveis, refletindo a crescente conscientização sobre a interconexão entre agricultura, saúde e meio ambiente (GOVONI *et al.*, 2019).

#### 3.2. Aplicação de recursos computacionais para o desenvolvimento de Agroquímicos modernos

O desenvolvimento de agroquímicos modernos, incluindo pesticidas e defensivos agrícolas, é um campo em constante evolução que tem se beneficiado significativamente do avanço dos recursos computacionais (NAYARISSERI e HOOD, 2018). A aplicação de técnicas computacionais, como *docking*, modelagem molecular, dinâmica molecular e inteligência

artificial, tem acelerado a descoberta e otimização de novos compostos, tornando o processo mais eficiente e menos dispendioso (JAVAID *et al.*, 2023).

O *docking* é uma ferramenta poderosa no *design* de novos agroquímicos, oferecendo abordagem eficiente e racional para a descoberta e desenvolvimento de compostos com alta eficácia e segurança (RODRIGUES e CARIDADE, 2022). Esta técnica permite prever a interação entre moléculas e alvos biológicos, como enzimas ou receptores em organismos indesejados na lavoura (FELICE *et al.*, 2023). Por exemplo, HEPNAROVA *et al.* (2022) utilizaram a técnica de ancoragem para prever os modos de ligação de quatorze compostos de heterodímeros 7-metoxicrino-texicrônicos, que demonstraram alta seletividade em avaliação *in vitro*.

Além do *docking*, a modelagem homóloga é outra técnica crucial. WANG *et al.* (2020) empregaram este método de bioinformática para prever o domínio conservado da proteína inseticida Sip1Aa de *Bacillus thuringiensis* (Bt), uma bactéria gram-positiva com alta atividade inseticida contra *Colaphellus bowringi* Baly, um inseto que causa danos principalmente em vegetais crucíferos.

NIRAJ, SAINI e KUMAR (2015) projetaram e desenvolveram modelos *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) usando *Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA) para prever a atividade inseticida de moléculas organofosforadas (OP) contra a proteína AChE alvo de *Musca domestica*. GAO *et al.* (2019) demonstraram, por meio de modelagem molecular, que a ciclodextrina poderia efetivamente formar complexos com clorotalonil (CHT), melhorando a atividade antifúngica em comparação com o CHT original.

A dinâmica molecular complementa a modelagem ao simular o comportamento de moléculas ao longo do tempo, permitindo a observação de interações e conformações moleculares em ambientes simulados. HAFIDI *et al.* (2022) investigaram a atividade antifúngica de dois surfactantes catiônicos à base de amino-álcoois contra diferentes espécies de *Candida*, utilizando ancoragem e simulação dinâmica molecular para analisar as interações durante a simulação, ajudando a refinar as propriedades químicas para maior eficácia e estabilidade.

A inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina têm revolucionado a pesquisa em agroquímicos. Essas técnicas analisam grandes volumes de dados para identificar padrões e prever a atividade biológica de novos compostos (CUI *et al.*, 2024). LI *et al.* (2024) propuseram uma nova abordagem para a avaliação da toxicidade ecológica, utilizando modelos pré-treinados de redes neurais profundas e um *autoencoder* variacional para otimizar o modelo, permitindo discriminar simultaneamente a toxicidade para as abelhas e a degradabilidade molecular.

JEONG, KIM e CHOI (2022) relataram que várias técnicas de toxicologia computacional, que predizem a toxicidade com base na estrutura de substâncias químicas, estão ganhando atenção. Eles discutiram sobre modelos de IA que foram implementados para prever aproximadamente 30 diferentes pontos finais de toxicidade usando mais de 20 bancos de dados de toxicidade. O uso de descritores moleculares, como o sistema de acesso molecular e as impressões digitais de conectividade estendida, é comum nesses modelos (ROGERS e HAHN, 2010; PROBST e REYMOND, 2018).

Entre as técnicas de aprendizado de máquina, o algoritmo *random forest* é o mais utilizado, enquanto nas técnicas de aprendizagem profunda, as redes neurais profundas são predominantes. O uso da IA no desenvolvimento de modelos de previsão de toxicidade é um

conceito inovador que ajudará a alcançar um consenso científico e atender às aplicações regulatórias (ADETUNJI *et al.*, 2022; SEGAL, 2004).

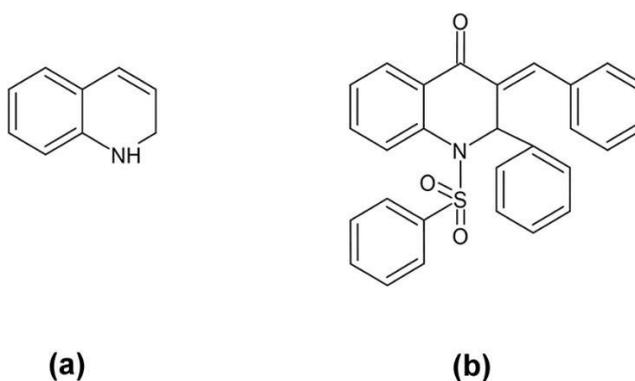
A aplicação desses recursos computacionais tem mostrado resultados práticos significativos e influenciado a participação crescente de empresas de Tecnologia da Informação (TI). Atualmente, a segunda maior fonte de tecnologia agrícola digital provém de empresas como IBM, Microsoft, Google e SAP, referências no ramo de TI (DEVI, 2011). Nos últimos anos, a IBM desenvolveu diversos serviços para o setor alimentício e agrícola, aplicando IA em sua Plataforma de Decisão Watson para Agricultura, que fornece informações de gerenciamento agrícola com base em dados sobre clima, solos, equipamentos, práticas de agricultores e imagens de satélites, drones e aeronaves (THATIPELLI e SUJATHA, 2021).

A IBM também fez parceria com a empresa de fertilizantes Yara para expandir os programas agrícolas internacionalmente, além de desenvolver serviços para apoiar cadeias de valor de alimentos usando *blockchain*, sensores e informações de mercado na plataforma IBM *Food Trust* (BIRNER, DAUM e PRAY, 2021).

Essas abordagens computacionais permitem a personalização de agroquímicos para condições específicas de cultivo, considerando fatores como clima, tipo de solo e espécies de pragas predominantes. Isso resulta em soluções mais eficazes e sustentáveis para a agricultura moderna (MITTLER e BLUMWALD, 2010). Esses avanços beneficiam não apenas a indústria agroquímica, mas contribuem para práticas agrícolas mais sustentáveis e eficientes, atendendo à crescente demanda por alimentos seguros e de alta qualidade (RAJ, APPADURAI e ATHIAPPAN, 2022).

### 3.3. Dihidroquinolinas

As dihidroquinolinas surgem da classe das quinolinas (1-aza-naftaleno ou benzo[ $\beta$ ]piridina), identificadas por um núcleo aromático heterocíclico contendo nitrogênio (Figura 1). Isso ocorre por meio de uma reação de redução, na qual há adição de hidrogênio (H<sub>2</sub>), resultando na redução do anel de piridina. Formando um anel saturado de hidrocarboneto (DUARTE *et al.*, 2022).



Fonte: própria do autor

**Figura 1-** Estrutura química geral e bidimensional de uma quinolina (a) e de uma dihidroquinolina (b) semelhante a que foi usada neste trabalho

As quinolinas são frequentemente encontradas em substâncias farmacologicamente ativas, exibindo ampla gama de atividades biológicas (WEYESA e MULUGETA, 2020). Desde o início de sua síntese, esses compostos têm sido explorados como estruturas básicas para o desenvolvimento de fármacos, por causa das propriedades químicas e atividades biológicas, tais como atividade antimalárica, antibacteriana, antifúngica, anti-helmíntica, cardiotônica, anticonvulsivante, anti-inflamatória e analgésica (VAZ, 2021). Isso significa que elas podem ser eficazes contra bactérias, fungos ou outros microrganismos nocivos, tanto para espécies animais quanto vegetais (MATADA, PATTANASHETTAR e YERNALE, 2021). Compostos com propriedades antimicrobianas são valiosos no desenvolvimento de agentes antibióticos (DESAI, KOTADIYA e TRIVEDI, 2014).

Pesquisas indicam que certas dihidroquinolinas podem ter propriedades antivirais, úteis no desenvolvimento de medicamentos para combater vírus específicos, como é o caso do HIV, que sofre inibição da enzima HIV-1 integrase por meio de agentes quinolínicos (CHOKKAR *et al.* 2019). Além disso, alguns estudos também relatam ação anticancerígena associada aos mesmos compostos (JIN *et al.*, 2020).

O meio agroquímico também pode se beneficiar das aplicações de pesticidas, que envolvem ação antifúngica, herbicida e inseticida (KOZYR e ROMANENKO, 2022). Algumas quinolinas podem atuar como reguladores de crescimento em plantas, influenciando processos como germinação, desenvolvimento radicular e floração; essa capacidade pode ser explorada para otimizar o crescimento de culturas vegetais (VOSTRIKOVA *et al.*, 2021).

Para compreender melhor as possibilidades de uso e aplicação dos cristais de dihidroquinolina, são empregadas tecnologias especializadas de acordo com os objetivos da análise, que podem incluir a determinação da estrutura cristalina, propriedades físicas, composição química, entre outros (MEDEMA, ROND e MOORE, 2021). Algumas das tecnologias comumente utilizadas para analisar compostos de dihidroquinolina incluem: Difração de Raios X (XRD), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia de Infravermelho (IR), Microscopia Óptica e Eletrônica, Análise Térmica, Cromatografia e Espectroscopia de Massas (ALI, CHIANG e SANTOS, 2022).

O banco de dados CSD, versão 2023.3, de dezembro de 2023, contém aproximadamente 20 estruturas semelhantes ao CFFD, cada uma com suas particularidades e similaridades químicas (LI *et al.*, 2020). Esses dados foram obtidos por meio de busca no *software* ConQuest (WERNER e SWIFT, 2020).

### 3.4. Tópicos em cristalografia

A cristalografia é uma disciplina científica crucial para a compreensão da estrutura atômica e molecular da matéria (BARENDS *et al.*, 2022). Ela proporciona abordagem sistemática para investigar os arranjos atômicos em sólidos cristalinos, desempenhando papel significativo em diversas áreas da ciência (AGIRRE *et al.*, 2023). Para compreender os princípios básicos da cristalografia, é essencial explorar conceitos fundamentais como rede cristalina e célula unitária (GARCIA *et al.*, 2020). A rede cristalina define o padrão tridimensional de repetição dos átomos em um cristal, enquanto a célula unitária é a menor porção dessa estrutura que, quando replicada, forma o cristal como um todo (KEEN, 2020).

Nesse contexto, o plano do cristal é descrito por três números inteiros,  $h$ ,  $k$  e  $l$ , conhecidos como índices de Miller, que são determinados pelos interceptos do plano com os eixos cristalográficos  $a$ ,  $b$  e  $c$ , respectivamente. A compreensão desses princípios é crucial para a interpretação adequada das informações obtidas por meio das técnicas cristalográficas

(NICHOLS *et al.*, 2020).

Dentre as diversas técnicas cristalográficas, a difração de raios X emerge como uma das mais amplamente utilizadas (SERDA *et al.*, 2017). A aplicação de raios X em uma amostra cristalina resulta em padrões de difração que podem ser analisados para determinar a estrutura atômica tridimensional (NAM, 2022). Além disso, a cristalografia de elétrons e a técnica de RMN são apetrechos valiosos que proporcionam *insights* sobre a organização atômica em diferentes escalas (FEITEN, 2022).

A cristalografia encontra aplicações em uma variedade de campos científicos. Na química, ela é essencial para elucidar estruturas moleculares complexas, permitindo a compreensão das propriedades químicas e físicas das substâncias (HODGKINSON, 2020). Na biologia estrutural, a cristalografia de proteínas desempenha papel vital na investigação de estruturas macromoleculares, contribuindo para o desenvolvimento de medicamentos e terapias (BRÄNDÉN e NEUTZE, 2021)

Apesar dos avanços significativos, a cristalografia enfrenta desafios, como a obtenção de cristais de alta qualidade e a análise de estruturas não cristalinas (MACCHI, 2020). No entanto, avanços recentes em técnicas de coleta de dados, métodos computacionais e abordagens experimentais têm impulsionado a resolução de estruturas mais complexas e desafiadoras (GEUE, WINPENNY e BARRAN, 2022).

A cristalografia é uma ferramenta poderosa para investigar a organização atômica e molecular da matéria (GRUENE *et al.*, 2021). Seus princípios fundamentais e técnicas avançadas possibilitam a aderência de resultados qualificados como de grande importância para várias disciplinas científicas, moldando o entendimento da química, biologia e física modernas (MAVEYRAUD e MOUREY, 2020). O contínuo aprimoramento das técnicas cristalográficas promete revelar ainda mais segredos sobre o mundo microscópico e ampliar o escopo de aplicações práticas em diversas áreas científicas (BOETTCHER *et al.*, 2022).

### 3.5. Lei de Bragg e a difração de raios X em monocristais

A Lei de Bragg, desenvolvida por William Henry Bragg e William Lawrence Bragg no início do século XX, representa um marco fundamental na compreensão da difração de raios X em materiais cristalinos (DING, LIU E LIN, 2024). Esta lei fornece as bases para a determinação das estruturas cristalinas por meio da difração de raios X, sendo especialmente crucial na análise de monocristais (XIE e LIU, 2023).

Ela estabelece que a difração construtiva ocorre quando os raios X incidentes em uma rede cristalina refletem de maneira coerente em planos cristalinos específicos (EXTREMERA *et al.*, 2020). A condição para a difração construtiva, definida por Bragg em 1912, é expressa na equação 1, em que  $d$  representa a distância entre os planos cristalinos,  $\theta$  é o ângulo de incidência,  $n$  é a ordem da reflexão e  $\lambda$  é o comprimento de onda dos raios X (TSENG, YOU e TSAI, 2020).

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (1)$$

A difração de raios X em monocristais pode ser realizada utilizando difratômetros de raios X em laboratório ou feixes de raios X síncrotron em instalações especializadas (PENG, *et al.*, 2021; OSMAN *et al.* 2023).

Experimentos de difração de alta resolução em monocristais são frequentemente utilizados para resolver estruturas complexas, como as de proteínas e materiais inorgânicos avançados (ORVILLE, 2020; HUMPHREYS, 2013). A aplicação da Lei de Bragg na difração de raios X em monocristais é vasta (OSCURATO *et al.* 2021).

Em química, a técnica é essencial para a determinação de estruturas moleculares precisas. Na física de materiais, ela contribui para o entendimento das propriedades eletrônicas e mecânicas de materiais cristalinos (LINDEN, 2020). Além disso, na biologia estrutural, a difração de raios X em monocristais é crucial para decifrar as estruturas tridimensionais de macromoléculas biológicas (GARCÍA-NAFRÍA e TATE, 2021).

Apesar dos sucessos, foi grande desafio obter monocristais de alta qualidade e a resolução de estruturas complexas (WAN *et al.*, 2020). No entanto, avanços em técnicas experimentais, métodos computacionais e fontes de raios X têm ampliado significativamente as capacidades da difração em monocristais (KANG *et al.*, 2022).

Essa abordagem analítica tem aplicações extensas e continua a contribuir significativamente para diversas disciplinas científicas (SEIBEL, KATO e LIMA, 2022). O aprimoramento contínuo das técnicas experimentais e analíticas promete desvendar ainda mais detalhes sobre as estruturas atômicas e moleculares, impulsionando o progresso na pesquisa científica e tecnológica (OJA e SUUBERG, 2020).

### 3.6. Coleta e processamento e redução dos dados

O processo que configura a coleta de dados tem como pilar a avaliação sobre as intensidades das ondas difratadas. Após um número considerado convencional, que fica perto de 10 a 20, um computador acoplado ao difratômetro calcula os parâmetros da melhor cela unitária e da matriz de orientação, baseando-se em reflexões centradas e indexadas (GRUENE *et al.*, 2021). Isso segue uma estratégia que resulta em um conjunto de dados completos e alta Multiplicidade Observada (*MoO*), que é melhor obtida através de um detector bidimensional. Com a matriz de orientação, um programa de coleta de dados é automaticamente iniciado, produzindo um conjunto de imagens, geralmente pelo método de rotação do cristal (BÜCKER, HOGAN-LAMARRE e MILLER, 2021).

Essas imagens, uma vez integradas e processadas, geram um conjunto de reflexões que fornecem tanto a direção *hkl* quanto a intensidade de cada feixe difratado (KERMANI, 2021). Esses números são determinados pelos interceptos do plano com os eixos cristalográficos *a*, *b* e *c*, respectivamente. A partir do padrão de distribuição das intensidades obtidas, é possível determinar os parâmetros da rede cristalina e a métrica necessária para obter os dados de simetria (MONTEIRO *et al.*, 2020).

O próximo passo é a redução dos dados, pois as intensidades das reflexões medidas por difração de raios X são influenciadas por vários fatores que dependem do arranjo experimental utilizado (BEILSTEN-EDMANDS, *et al.*, 2020). Assim, os módulos dos fatores de estrutura,  $|\mathbf{F}(\mathbf{h})|$ , são obtidos a partir das intensidades observadas experimentalmente, corrigidas por diversos fatores que as afetam. Este processo é realizado por programas que aplicam correções como Lorentz, polarização, absorção, extinção primária e secundária, determinando os valores de "incerteza padrão" ( $\sigma$ ) para cada reflexão (CHENG, 2020).

Dessa forma, os dados obtidos em um experimento de difração de raios X (DRX) são as intensidades espalhadas  $I_{hkl}$  em direções específicas, que podem ser relacionadas apenas à amplitude dos fatores de estrutura e, portanto, aos seus módulos, através da relação:

$$I_{hkl} = \frac{I_{in}}{\omega} K L_{hkl} p_{hkl} A_{hkl} e'^{hkl} (F_{hkl}) T_V^2 crist \quad (2)$$

Em que  $I_{in}$  identifica a intensidade do feixe incidente de raios X,  $\omega$  é a velocidade angular de rotação do cristal, e  $K$  é o fator de escala que converte os módulos dos fatores de estrutura em valores relativos para grandezas absolutas (AMLER, *et al.*, 2021). O fator de estrutura  $F_{hkl}$  de um máximo de difração é definido pela equação:

$$\frac{E_{esp(hkl)}}{E_{in} \mathbf{f}_e} \quad (3)$$

Isso permite concluir que esses fatores de estrutura  $F_{hkl}$  são grandezas relativas, normalizadas em relação ao produto  $E_{in} \mathbf{f}_e$ . (DAVIES, 2006; RAHMANI *et al.*, 2023). Portanto, para converter  $F_{hkl}$  em um valor absoluto, devem multiplicá-lo por  $E_{in}$  ( $I_{in} = E_{in}^2$ ) e por  $\mathbf{f}_e$ , termo que está embutido no fator de escala  $K$  ( $K = \mathbf{f}_e^2 N^2$ , em que  $N$  é o número total de celas unitárias dentro do volume  $V_{crist}$  do cristal) (KLOSTERMEIER e RUDOLPH, 2021).  $L_{hkl}$  é o fator de Lorentz, que corrige as diferentes oportunidades temporais e geométricas que diferentes pontos da rede recíproca têm para difratar, dependendo da intersecção com a esfera de Ewald ( $L_{hkl} = 1/\sin 2\theta$ ),  $p_{hkl}$  é o fator de polarização discutido anteriormente,  $A_{hkl}$  é o termo que corrige o efeito da absorção dos raios X e assume a forma de  $e^{-\mu x}$ , sendo  $\mu$  é o coeficiente de absorção linear do cristal e  $x$  é a trajetória total percorrida pelos feixes incidente e espalhado.  $e'_{hkl}$  corrige os efeitos de extinção primária (reflexões múltiplas por planos de Bragg fortemente espalhadores dos raios X) e secundária (decréscimo da radiação incidente dentro do cristal devido à difração por planos mais externos) e é função do número de planos perfeitamente paralelos dentro do cristal, entre outras variáveis (ILARI e SAVINO, 2008). Por fim, o quadrado do módulo presente na equação que corrige as intensidades dos máximos de difração de raios X considera o fator de estrutura já corrigido em função da temperatura, em que:

$$r^2 (F_{HKL})_{T=} \frac{\Sigma}{J} (\mathbf{f}_j)_T e^{2\pi(hxj+kyj+Izj)} \quad (4)$$

Na realidade, para processar as intensidades experimentais de difração de raios X (DRX), são utilizados programas como o HKL Denzo-Scalepack11. Além dos aspectos físicos e geométricos mencionados anteriormente, este *software* incorpora outros parâmetros ajustáveis no cálculo do fator de escala geral das reflexões obtidas por difratômetros com geometria Kappa (MONACO *et al.*, 2013; WINTER e MCAULEY, 2011).

### 3.7. Resolução e refinamento da estrutura

A fase de resolução e refinamento da estrutura é essencial para a interpretação detalhada e precisa dos resultados obtidos em experimentos de difração de raios X (SUZUKI *et al.*, 2023). Esta etapa envolve a determinação dos parâmetros da estrutura cristalina, permitindo a representação tridimensional dos átomos na célula unitária (GRATIAS e QUIQUANDON, 2023). Métodos de resolução são abordados, estratégias de refinamento e a importância dessas etapas na análise cristalográfica (DELABARRE e BRUNGER 2006; WICKSTRAND *et al.* 2020).

Métodos matemáticos são empregados na resolução da estrutura cristalina a partir dos dados difratados (AFONINE *et al.*, 2012; TALATAHARI *et al.*, 2021). A máxima verossimilhança e o método dos mínimos quadrados são amplamente utilizados para ajustar os modelos teóricos aos dados experimentais (JASKOLSKI, 2017; PAN, HAN e LU, 2020). Esses métodos buscam otimizar os parâmetros da estrutura, como as posições atômicas e os fatores de ocupação, minimizando as diferenças entre os dados observados e calculados (KLEEMISS *et al.*, 2021; SPEK, 2009).

O refinamento da estrutura é uma etapa iterativa que visa aprimorar a concordância entre os modelos teóricos e os dados experimentais. Inicialmente, parâmetros aproximados são utilizados, e o ajuste é repetido até que os parâmetros convirjam para valores que melhor descrevam os dados difratados (THOMAS, NATARAJAN e VAN DER VEN, 2021). Estratégias de refinamento incluem a incorporação de restrições geométricas, uso de informações a priori e consideração de fatores de correção, como absorção e desordem (PETER, 2021; KLEEMISS, PEYERIMHOFF e BODENSTEINER, 2024).

Desafios comuns incluem a necessidade de dados de alta qualidade, escolha adequada de modelos e consideração de erros experimentais (OZAKI *et al.*, 2020). A desordem atômica e a presença de solventes podem introduzir complexidades adicionais (SCHRIBER *et al.*, 2022). Estratégias avançadas, como o uso de técnicas bayesianas e métodos de simulação, são empregadas para lidar com esses desafios (KLAR *et al.*, 2023).

A resolução e refinamento da estrutura têm aplicações práticas em diversas áreas científicas (MILLÁN *et al.*, 2021). Na química, contribuem para o entendimento das propriedades químicas pela determinação precisa da geometria molecular (YANG *et al.*, 2022). Em biologia estrutural, permitem *insights* valiosos para o desenvolvimento de fármacos (MASRATI *et al.*, 2021). Em materiais, fornecem informações cruciais para entender propriedades elétricas, ópticas e mecânicas (DOU *et al.*, 2021).

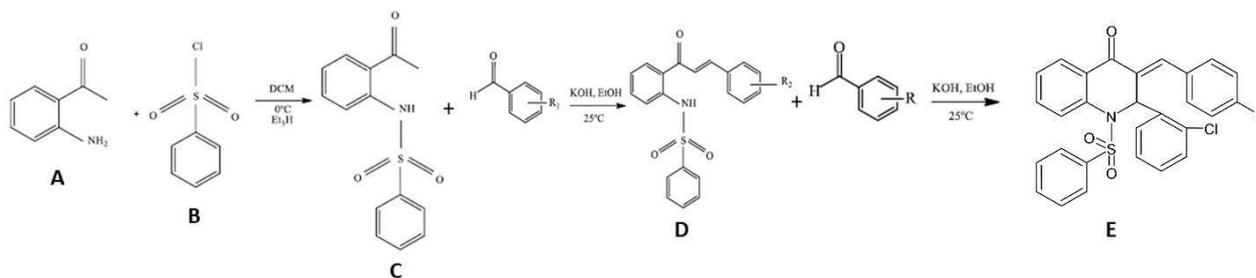
O processo não apenas fornece a descrição detalhada da disposição atômica, mas também contribui para o avanço do conhecimento científico (PLANA-RUIZ *et al.*, 2020). A compreensão das estruturas cristalinas possibilita o desenvolvimento de novos materiais, medicamentos mais eficazes e contribui para áreas emergentes da pesquisa (ROSAS-LEMUS *et al.*, 2020).

Em síntese, a etapa de resolução e refinamento da estrutura em experimentos de difração de raios X desempenha papel crucial na geração de conhecimento preciso e na aplicação prática dos resultados obtidos (SIMMONS *et al.*, 2022). O uso de métodos avançados e estratégias eficazes contribui para a robustez e relevância das descobertas cristalográficas (WLODAWER, DAUTER e JASKOLSKI, 2017).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Síntese e cristalização

A CFFD foi sintetizada, cristalizada e cedida para este estudo por MICHELINI (2020, p. 30). A rota sintética desenvolvida, Figura 2, teve como referência os trabalhos de: D'OLIVEIRA (2019), MICHELINI (2020, p. 30), KIM *et al.* (2009), BLACK, KUMAR e MITCHELL (2002), QUAN (2009).



Fonte: própria dos autores.

**Figura 2-** Esquema de síntese da CFFD

Inicialmente, obtém-se a 2-benzenossulfonamida-acetofenona (C) a partir da reação entre 2-aminoacetofenona (A) e cloreto de benzenossulfonila (B). Estes, foram adicionados a um balão de 500 ml: 0,50 mmol (7,885 mL) de cloreto de benzenossulfonila, 0,625 mmol (7,587 mL) de 2-aminoacetofenona, 0,625 mmol (8,662 mL) de trietilamina e 1,565 mmol (100 mL) de diclorometano. O sistema foi homogeneizado e mantido refrigerado por 5 dias. Após esse período, o precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com 50 ml de metanol e seco à temperatura ambiente, resultando em 55,12 g/mol. do composto, com rendimento de 63,77%. O precipitado obtido era um sólido cristalino branco. O composto C reagiu com 4- fluorobenzaldeído para formar a chalcona sulfonamida (D). Hidróxido de potássio (56,11 g/mol) foi dissolvido em 200 ml de etanol sob agitação constante. Em seguida, foram adicionados 55,12 g/mol do intermediário 2-benzenossulfonamida-acetofenona à solução, seguido por 140,57 g/mol de 4-clorobenzaldeído. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada em fase normal de sílica gel e alumina, utilizando hexano:acetato de etila (85:15) como fase móvel e luz UV (254 nm) para revelação.

Após a reação, HCl 37% foi adicionado em equivalência molar ao KOH, e a mistura foi vertida em 320 ml de água deionizada. A fase orgânica foi extraída com 80ml de diclorometano, filtrada sobre sulfato de sódio anidro e seca à temperatura ambiente, enquanto a fase aquosa foi descartada. O produto obtido era um sólido cristalino amarelo com pureza de 98,2%. Por fim, 180,09 g/mol da chalcona D foi dissolvida em 15 ml de uma solução básica de etanol contendo 0,1 mmol de KOH (56,11 g/mol). Após completa solubilização, foram adicionados 2 mmol de clorobenzaldeído, e os precipitados foram purificados por recristalização lenta em uma mistura de diclorometano e etanol, seguidos de secagem à temperatura ambiente.

## 4.2. Estudo cristalográfico

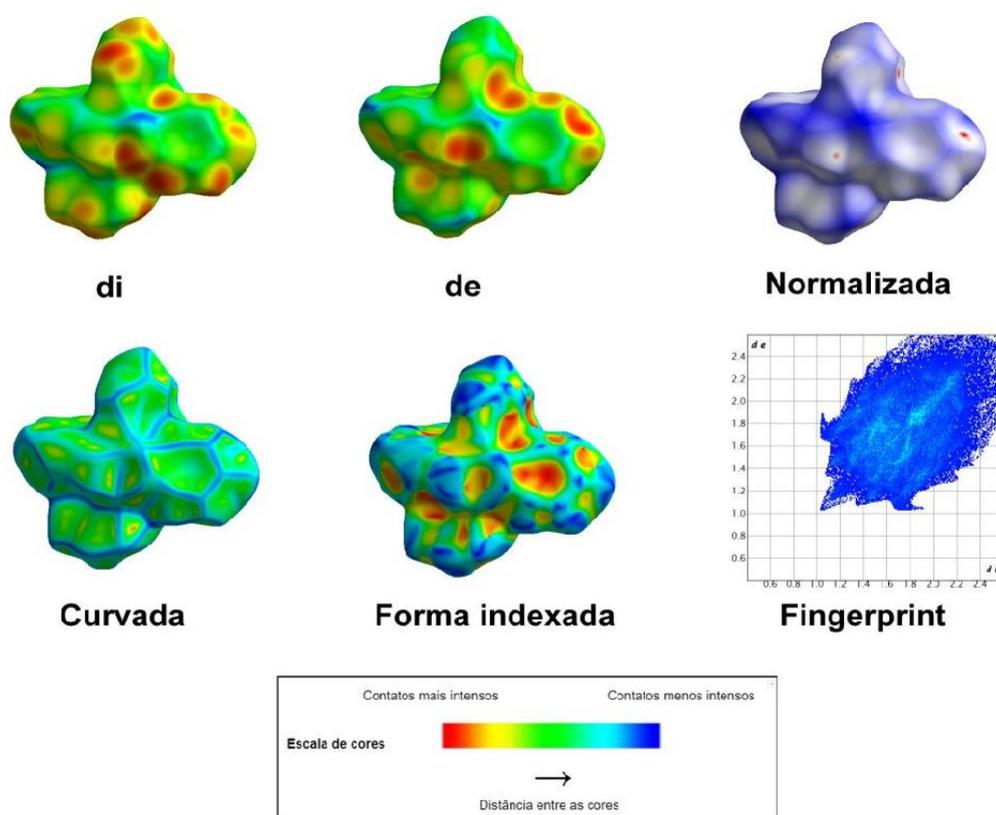
A resolução de uma estrutura cristalina inicia-se a partir de dados de difração de raios X, neste caso, da difração em monocristais. Antes de iniciar o refinamento, é realizada uma análise preliminar dos dados para garantir que não haja problemas significativos, como falhas de indexação ou contaminação da amostra (HANDING *et al.*, 2018).

Em seguida, define-se um modelo inicial para a estrutura, incluindo átomos, grupos moleculares e outros componentes estruturais. Após isso inicia-se o processo de refinamento em que se ajusta os parâmetros de refinamento de modo interativo, como fatores de escala, parâmetros de Biso (amplitude térmica isotrópica), entre outros (BALOOCHIYAN, BATYROV e OZTURK, 2022).

O *software* Olex2 é uma alternativa para tal tarefa (BOURHIS *et al.*, 2015). Ele permite que se ajuste vários parâmetros através de uma interface gráfica ou comandos específicos. Nele há uma revisão contínua em cada ciclo do refinamento, verificando-se a qualidade dos resultados (BRANNON *et al.*, 2020). Os detalhes desse processo assemelham-se a uma moldagem/lapidação unida a uma checagem que confirma os átomos e as posições esperadas para o composto (FUGEL *et al.*, 2018). Após resolver e refinar a estrutura é possível gerar relatórios que mostram os dados comprovando a consistência do refinamento (SINGH *et al.*, 2022).

A próxima etapa envolve a análise das interações intermoleculares, elas são fundamentais para o entendimento das características de padronização e organização tridimensionais do cristal. Sem elas esta singularidade cristalina não seria (LI *et al.*, 2020). Assim, os contatos específicos entre os átomos são responsáveis pelo empacotamento cristalino, o que permite a repetição nas três dimensões do espaço (MEYER, 2013).

A Superfície de Hirshfeld (HS), Figura 3, é uma representação gráfica da distribuição espacial das regiões de contato intermolecular em um dado composto (SGHYAR *et al.*, 2024). Ela é derivada das densidades eletrônicas promovidas por interações intermoleculares, e tem seu nome como uma homenagem ao químico teórico alemão Fritz Hirshfeld, que desenvolveu essa abordagem na década de 1970 (INAC *et al.*, 2024).



Fonte: própria dos autores.

**Figura 3-** Superfícies de Hirshfeld  $d_i$ ,  $d_e$ , normalizada, curvada, indexada e o *fingerprint* do composto de CFFD. Cores quentes indicam contatos mais intensos enquanto cores frias indicam contatos menos intensos (CHKOUNDALI *et al.*, 2024)

Na HS, a densidade eletrônica é calculada a partir da função de densidade eletrônica total de uma molécula e é usada para avaliar a contribuição de cada átomo à densidade eletrônica total (KURBANOVA *et al.*, 2024). Assim, ela é uma representação tridimensional que destaca regiões de acúmulo ou deficiência de densidade eletrônica na vizinhança de uma molécula. As regiões coloridas na superfície correspondem às diferentes interações intermoleculares, fornecendo informações sobre os contatos interatômicos (SGHYAR *et al.*, 2024). Tais cores na HS são atribuídas com base em uma escala que indica a natureza da interação, sendo as mais comuns o vermelho, o azul, e o branco (CHKOUNDALI *et al.*, 2024). Regiões em vermelho indicam onde há acúmulo de densidade eletrônica, sugerindo interações atrativas entre átomos. Já as regiões em azul indicam onde há deficiência de densidade eletrônica, indicando possíveis interações repulsivas, regiões de menor densidade eletrônica ou regiões hidrofóbicas (PINTO *et al.*, 2022).

Por fim, o branco indica regiões neutras, em que a densidade eletrônica não é significativamente afetada por interações intermoleculares (ALMASI, 2024). Além disso, essas cores também tem significado matemático; a região em azul é a distância entre os átomos que é maior que a soma dos raios de van der Waals, a região branca simboliza que a distância entre os átomos é próxima da soma dos raios de van der Waals e a região vermelha significa que a distância entre os átomos é menor que a soma dos raios de Van Der Waals, neste ponto ocorrem os contatos, ou seja, as interações (BECKWITT *et al.*, 2024; LIU e DU, 2024). No mapa de interação completo, as áreas em azul demarcam locais doadores de ligações de hidrogênio, as áreas em vermelho apontam aceitadores de ligações de hidrogênio e as áreas em laranja são partes hidrofóbicas da estrutura (PARVARINEZHAD e SALEHI, 2020). Além da superfície, há também a apresentação de gráficos de *fingerprint* nos quais as funções de distância  $d_i$  e  $d_e$  são plotadas em um gráfico bidimensional, com  $d_i$  na abscissa e  $d_e$  no eixo das ordenadas (DEMIRCIOĞLU *et al.*, 2019). Este gráfico é relevante na análise estrutural porque representa informações quantitativas e qualitativas, representando informações percentuais para cada átomo individualmente e demonstra interações intermoleculares (AL-JIBORI *et al.*, 2023; ASHFAQ *et al.*, 2022).

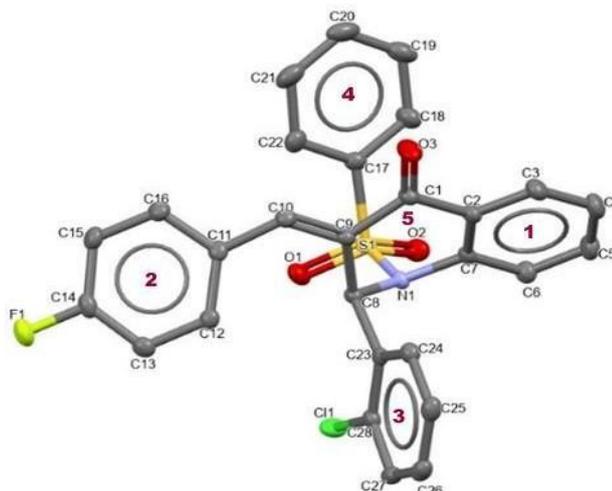
Outro aspecto cristalográfico abordado neste trabalho foi o intuito de avaliar o efeito da alternância na posição de halogênios nas diidroquinolinas, procurando moléculas estruturalmente semelhantes ao CFFD, depositadas no CSD para comparar a disposição atômica (TROFF *et al.*, 2013). A escolha foi feita depois de uma pesquisa no *software* ConQuest, que apresenta todas as estruturas armazenadas de acordo com o que se solicita através dos parâmetros de busca do programa (LEHTOLA e KARTTUNEN, 2022; KOJIĆ-PRODIĆ e MOLČANOV, 2015), os resultados da pesquisa retornaram estruturas com características similares a CFFD e dentre elas a JUJWET foi a que melhor se ajustou ao que se desejava para comparação, tendo um esqueleto exatamente igual ao CFFD, diferenciando apenas nas posições em que se encontra o átomo de F, sendo encontrado na posição *para* do CFFD e *orto* na JUJWET (VAZ *et al.*, 2020b). A organização espacial: distância de ligação, ângulo de ligação e arranjo cristalino, entre as duas estruturas foram comparadas.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Estudo estrutural da CFFD

A molécula (*E*)-2-(2-clorofenil)-3-(3-fluorobenzilideno)-1-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona,  $C_{28}H_{19}ClFNO_3S$ , (CFFD) apresenta na estrutura um anel 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona. A ele estão ligados 3 grupos: o sulfonylbenzeno (via N1), o metil-p-fluorbenzeno (via C2) e o m-clorobenzeno (via C1). Vide Figura 4.

Fonte: própria dos autores.



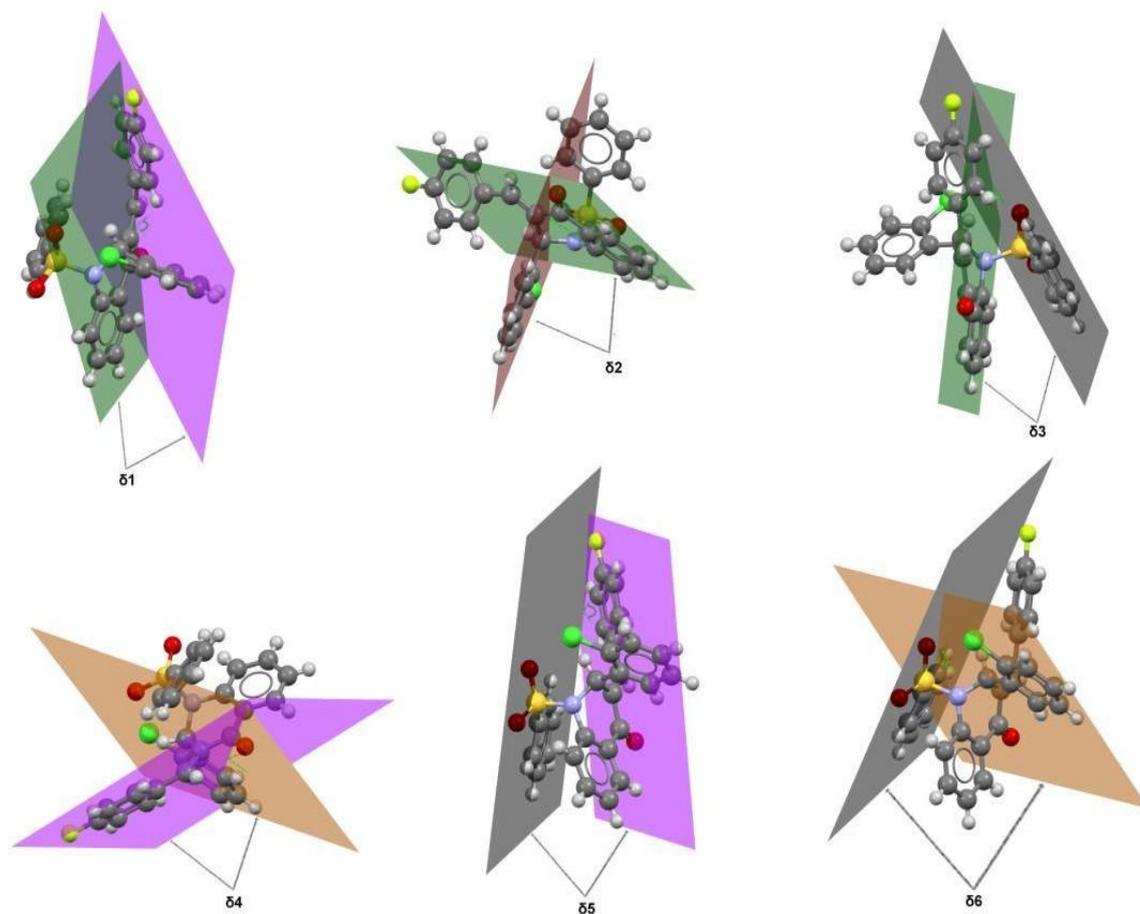
**Figura 4** - Representação ORTEP para a estrutura da CFFD.

Cristalograficamente, ela cristaliza-se em um sistema monoclinico e grupo espacial P21/n, apresentando uma molécula na unidade assimétrica e quatro unidades assimétricas na cela unitária. Pela análise estatística do Mogul, (MACRAE *et al.*, 2020), todas as distâncias de ligação, ângulos e ângulos diedrais estão dentro da normalidade. Os dados cristalográficos estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Dados cristalográficos e de refinamento da estrutura CFFD.

Fórmula empírica	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>3</sub> S
Massa molecular	503.985
Temperatura/K	120.03
Sistema de cristal	monoclinica
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /n
a/Å	8.1280(3)
b/Å	11.3730(4)
c/Å	25.5867(9)
α/°	90
β/°	96.248(1)
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	2351.18(15)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.424
μ/mm <sup>-1</sup>	0.291
F(000)	1041.7
Tamanho do cristal/mm <sup>3</sup>	0.312 × 0.263 × 0.134
Radiação	Mo Kα (λ = 0.71073)
Intervalo de 2θ para coleta de dados/°	3,202 a 5,6626
Intervalos de índice	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -29 ≤ l ≤ 34
Reflexões coletadas	41050
Reflexões independentes	5847 [R <sub>int</sub> = 0,0200, R <sub>sigma</sub> = 0,0208]
Dados/restrições/parâmetros	5847/0/316
Goodness-of-fit (Goof F <sup>2</sup> )	1.035
Índices R finais [I>=2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0,0322, wR <sub>2</sub> = 0,0769
Índices R finais [todos os dados]	R <sub>1</sub> = 0,0414, wR <sub>2</sub> = 0,0827
Maior diff. pico/buraco / e Å <sup>-3</sup>	0,37, -0,45

A estrutura da CFFD, mostra desvio significativo da planaridade, medido pelos planos dos anéis 1 e 2, esse valor é de 89,66°, diferente dos planos entre os anéis aromáticos 2 e 3, com angulação de δ<sub>4</sub> = 59,53°. Na Figura 5, tem: anel 1 (plano verde), anel 2 (plano violeta), anel 3 (plano marron) e anel 4 (plano preto). Assim, os ângulos indicados são: δ<sub>1</sub> = 56,39°, δ<sub>2</sub> = 79,94° δ<sub>3</sub> = 41,50°, δ<sub>4</sub> = 59,53°, δ<sub>5</sub> = 34,52° e δ<sub>6</sub> = 89,66°. O valor do ângulo δ<sub>1</sub>, evidência a não planaridade da porção chalcona.



Fonte: própria dos autores.

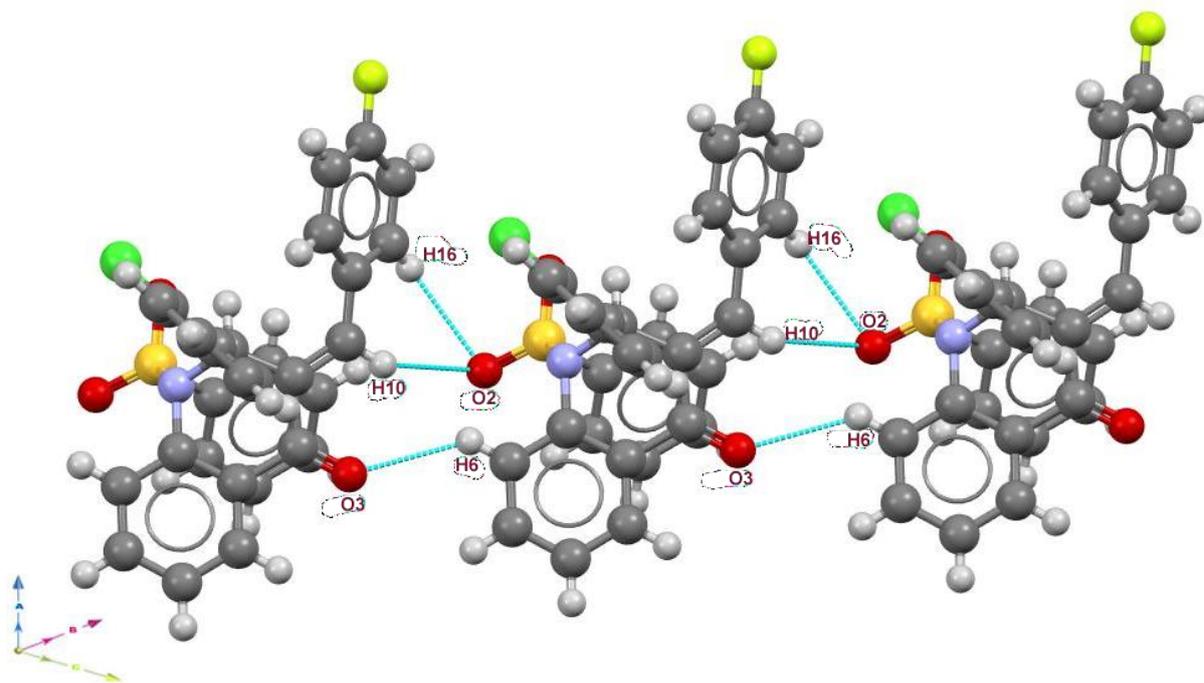
**Figura 5-** Ângulos entre os planos dos anéis da CFFD. Interações intermoleculares e SH

Compreender as interações moleculares no cristal de um dado composto é fundamental para entender a estabilidade, reatividade e empacotamento de moléculas que o compõem (TAHIR *et al.*, 2024). Os programas WinGX, Olex2 e Mercury, foram utilizados para análise; que evidenciou C-H  $\cdots$  O, C-H  $\cdots$  F e C-H  $\cdots$   $\pi$ , como sendo as principais interações responsáveis pela característica do cristal (BRITO *et al.*, 2015; GROOM *et al.* 2016). Desse modo, informações detalhadas sobre as interações intermoleculares presentes na CFFD podem ser encontradas na Tabela 2 constituída a partir de informações geradas pelo *software* WinGX, através da ferramenta *Calc Full* do Platon (ROMERO *et al.*, 2018; GOMEZ *et al.*, 2018). Ela lista as interações do tipo C-H...O, encontradas no arranjo cristalino da CFFD, em que D, A, H e d são, respectivamente, átomo doador, átomo aceitador, hidrogênio e distância.

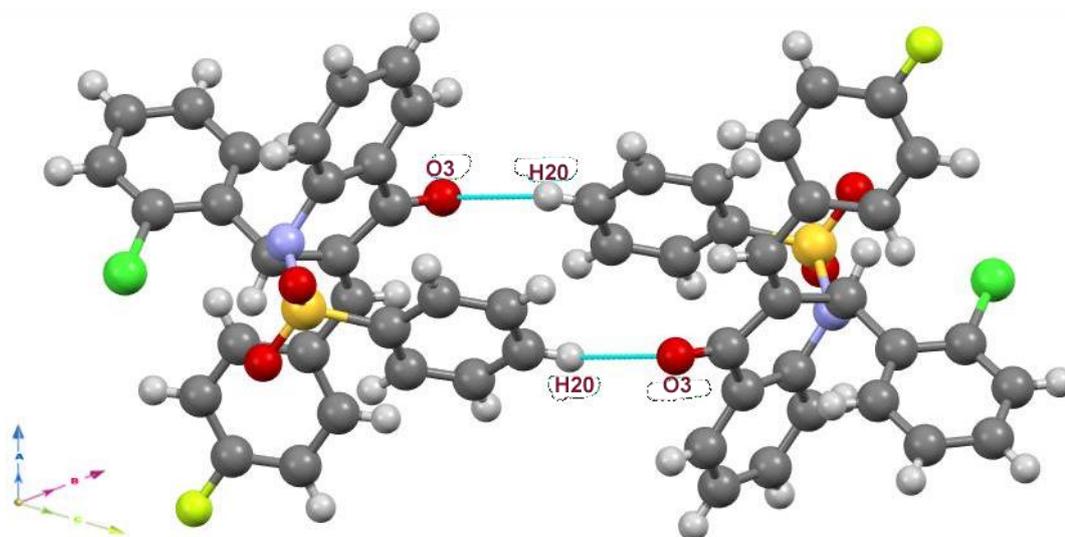
**Tabela 2** - Ligações de hidrogênio da CFFD.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	(D-H...A) (°)	Códigos de simetria
C16-H16...O2	0,95	2,67	3,47 (2)	143	-1+x, y, z
C10-H10...O2	0,95	2,68	3,51 (2)	146	-1+x, y, z
C20-H20...O3	0,95	2,65	3,33 (2)	128	1-x, -y, 1-z
C6-H6...O3	0,95	2,62	3,38 (2)	134	1+ x, y, z
C21-H21...F1	0,95	2,49	3,13 (2)	125	$\frac{1}{2}$ -x, $\frac{1}{2}$ +y, $\frac{1}{2}$ -z

A Figura 6 apresenta as interações moleculares C16-H16...O2, C10-H10...O2 e C6-H6...O3. Percebe-se que há crescimento cristalino ao longo do eixo *a*. Ela também apresenta o centro de inversão da molécula CFFD com um dímero constituído a partir da interação C20- H20...O3. A formação de um dímero com centro de inversão indica que o cristal contém um elemento de simetria que transforma cada molécula em sua imagem espelhada (PAN *et al.*, 2018; MOHASIN, *et al.*, 2024). Neste caso, é provável que o dímero seja simétrico, com cada molécula relacionada por uma operação de inversão (PAN *et al.*, 2015; CHU *et al.*, 2019). Esta simetria pode influenciar o empacotamento cristalino e a estrutura da rede (MEYER, 2013).



(a)

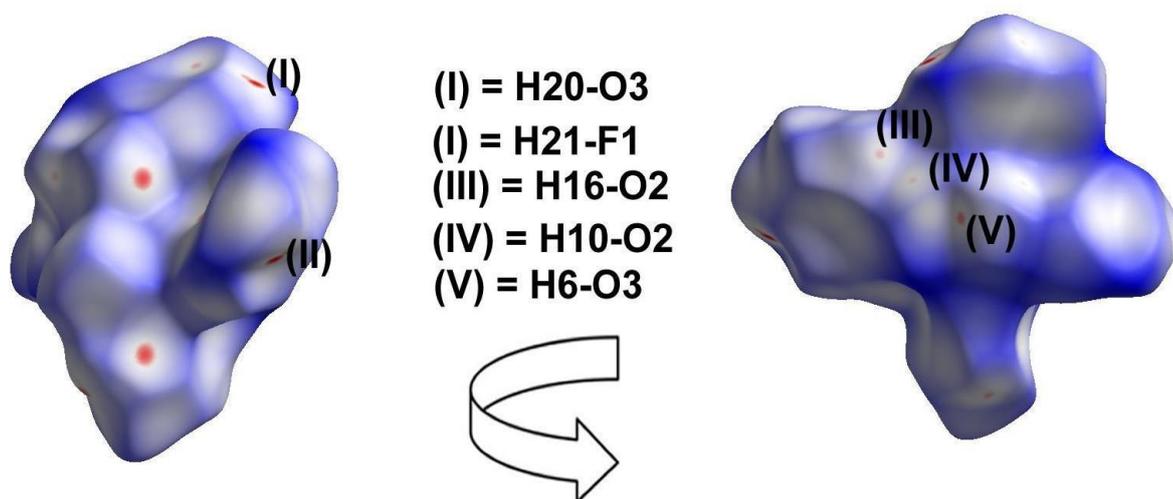


(b)

Fonte: própria dos autores.

**Figura 6** - Em (a), tem o arranjo molecular promovido pelas interações C16-H16...O2, C10-H10...O2 e C6-H6...O3. Em (b), tem a estrutura dimérica formada pela interação C20-H20...O3.

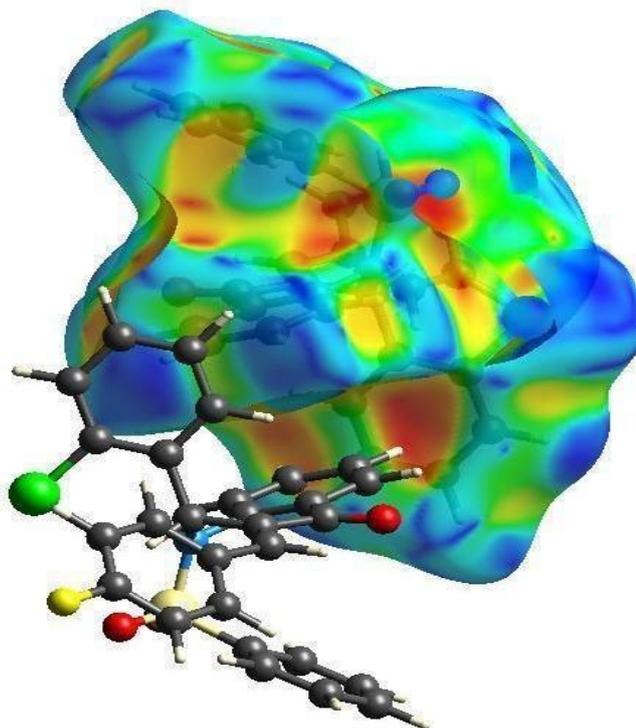
A superfície  $d_{\text{norm}}$  é uma ferramenta visual usada na análise de interações intermoleculares em cristais, baseada nas HS (AGUILAR-LLANOS *et al.*, 2023). Ela é gerada ao normalizar as distâncias dos pontos da superfície da molécula até os átomos vizinhos, tanto da própria molécula quanto das moléculas adjacentes, em relação aos respectivos raios de van der Waals (SUBRAMANIYAN *et al.*, 2023). O resultado é uma superfície que as interações são destacadas por uma escala de cores, facilita a identificação e a análise quantitativa das interações intermoleculares específicas presentes em uma estrutura cristalina (KARGAR *et al.*, 2022).



Fonte: própria dos autores.

**Figura 7** - A superfície  $d_{\text{norm}}$  da CFFD. A região em azul indica contatos de baixa intensidade e em vermelho de alta intensidade. A seta é usada para indicar que a estrutura da esquerda foi girada em  $180^\circ$ , para melhor visualização dos contatos.

Além destas interações o empacotamento da CFFD também apresenta as chamadas interações X-H...Cg ( $\pi$ -ring), Figura 8. Embora mais fracas, elas ainda desempenham papel para a compreensão do arranjo estrutural e dos padrões de ligação dentro dos cristais moleculares (WU, COLLINS e JAYARAMAN, 2024). Esta análise leva em conta que os átomos de hidrogênio estão próximos a anéis  $\pi$  aromáticos, com distância (H..Cg) inferior a  $3,0 \text{ \AA}$  (JAIME-ADÁN *et al.*, 2024). Além disso, o ângulo  $\gamma$  entre o vetor que liga o centro do anel  $\pi$  (Cg) e a posição do átomo de H, junto com a normal ao plano do anel  $\pi$  deve ser menor de  $40^\circ$ , garantindo a validade das interações (BANERJEE e BHARGAVA, 2024). O significado dessas interações vai além da mera análise geométrica. Compreender as interações entre átomos de hidrogênio e anéis aromáticos (DONOSHITA, 2024; MEIER, SEICHTER e MAZIK, 2024). Essas interações contribuem para a estrutura tridimensional geral e a rede de ligação, influenciando propriedades como estabilidade do cristal (MILEO *et al.* 2024). A determinação precisa desses parâmetros ajuda os pesquisadores a prever o comportamento molecular, projetar novos materiais e explorar as relações entre estrutura e função (ROJAS *et al.*, 2024).



Fonte: própria dos autores.

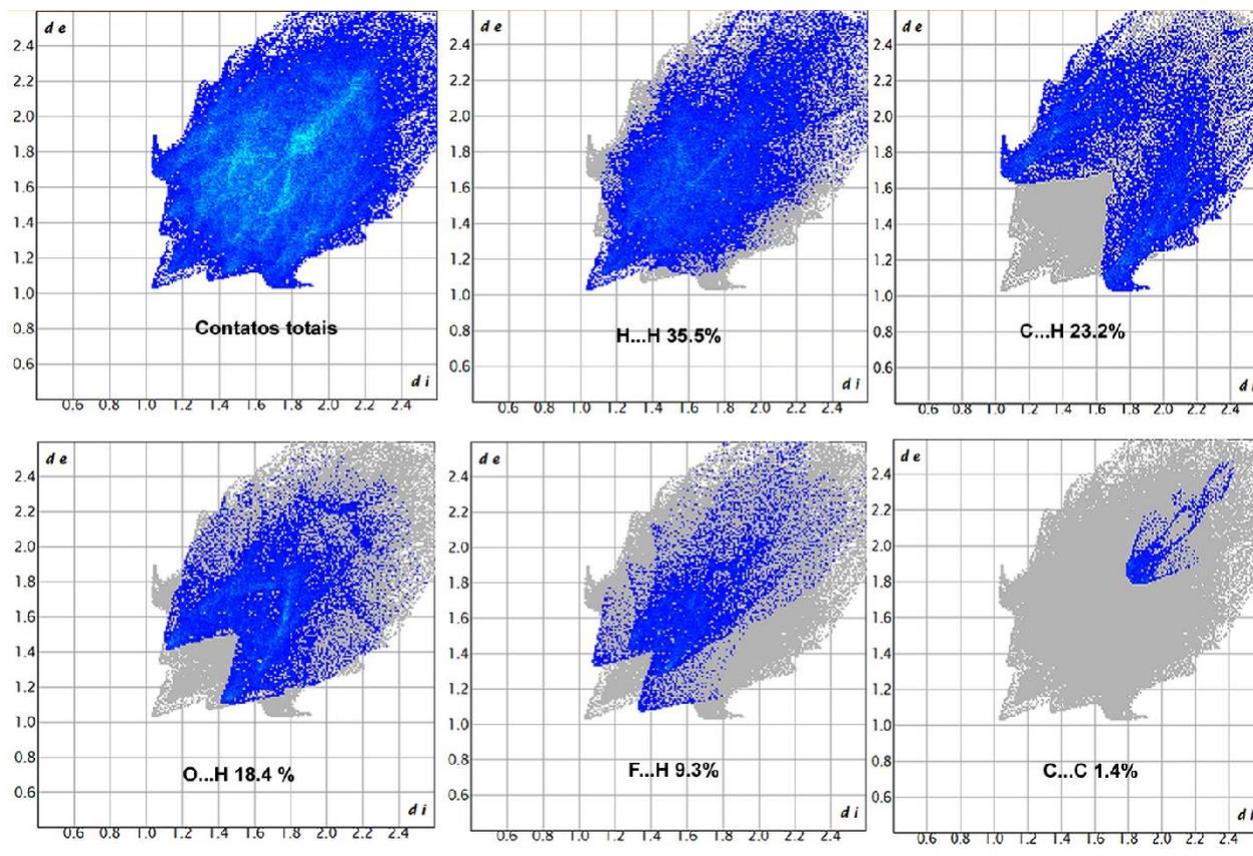
**Figura 8** - A superfície de Hirshfeld do tipo *shape index* evidenciando a interação C – H... $\pi$  de CFFD

As interações do tipo destacado na Figura 8 são percebidas por ampla depressão, em vermelho, na superfície acima do anel benzênico. O vermelho é usado para representar a região aceitadora, enquanto o azul representa a região doadora de contatos intermoleculares. A análise sobre a HS revela uma interação do tipo C-H-Pi ( $\pi$ ). Essa interação foi prevista pela ferramenta Platon (*Calc Full*). Interações desse tipo são caracterizadas por parâmetros geométricos e ângulos específicos. O átomo de hidrogênio H<sub>27</sub> (parte do resíduo H<sub>27</sub>) interage com o anel  $\pi$  Cg<sub>3</sub> (CUNHA *et al.*, 2017). A área sobre o  $\pi$ -ring Cg<sub>3</sub> é de aproximadamente 2655,01 Å<sup>2</sup>. A distância perpendicular entre H<sub>27</sub> e o plano de Cg<sub>3</sub> é 2,52 Å. O ângulo entre o vetor de H<sub>27</sub> ao centro de Cg<sub>3</sub> e a normal ao plano de Cg<sub>3</sub> é de aproximadamente -11,6118°. O ângulo entre a ligação X-H e o vetor de H<sub>27</sub> ao centro de Cg<sub>3</sub> é de 2,51°. A distância entre o átomo X (não explicitamente definido no trecho) e o centro de Cg<sub>3</sub> é de aproximadamente 4,77 Å. O ângulo entre a ligação X-H e o plano do anel  $\pi$  aromático (plano  $\pi$ ) é de 146°.

Considerando o átomo de hidrogênio H<sub>27</sub>, localizado no resíduo H<sub>27</sub>, interagindo com o anel  $\pi$  aromático Cg<sub>3</sub>, os valores calculados revelam que o átomo de hidrogênio está a aproximadamente 2,52 Å do plano de Cg<sub>3</sub>, formando um ângulo de cerca de -11,6118° entre o vetor que liga H<sub>27</sub> ao centro de Cg<sub>3</sub> e a normal ao plano de Cg<sub>3</sub>. O ângulo entre a ligação X-H do átomo de hidrogênio e o vetor para o centro do anel  $\pi$  é de aproximadamente 2,51°. Além disso, a distância entre um átomo não especificado X e o centro de Cg<sub>3</sub> é de aproximadamente 4,77 Å, enquanto a ligação X-H forma um ângulo de 146° com o plano do anel  $\pi$ . Esses valores fornecem coletivamente uma compreensão profunda do arranjo espacial e orientação do átomo de hidrogênio em relação ao anel  $\pi$  aromático.

Os *fingerprints* das HS são representações gráficas que permitem a análise detalhada das interações intermoleculares em cristais (MANZONI, FAHL e ZOBEL, 2024). Estas superfícies são geradas a partir da divisão de uma molécula dentro de um cristal, atribuindo a cada ponto do espaço a contribuição de densidade eletrônica da molécula em questão em comparação com a densidade eletrônica do cristal como um todo (SILIQI e SAVIANO, 2020).

Eles capturam as diferentes interações que ocorrem entre moléculas vizinhas, como ligações de hidrogênio, interações  $\pi - \pi$  e forças de van der Waals, e as representam em gráficos bidimensionais que mostram a frequência e a distância dessas interações (JIANG *et al.*, 2024). Os *fingerprints* da CFFD estão representados na Figura 9.



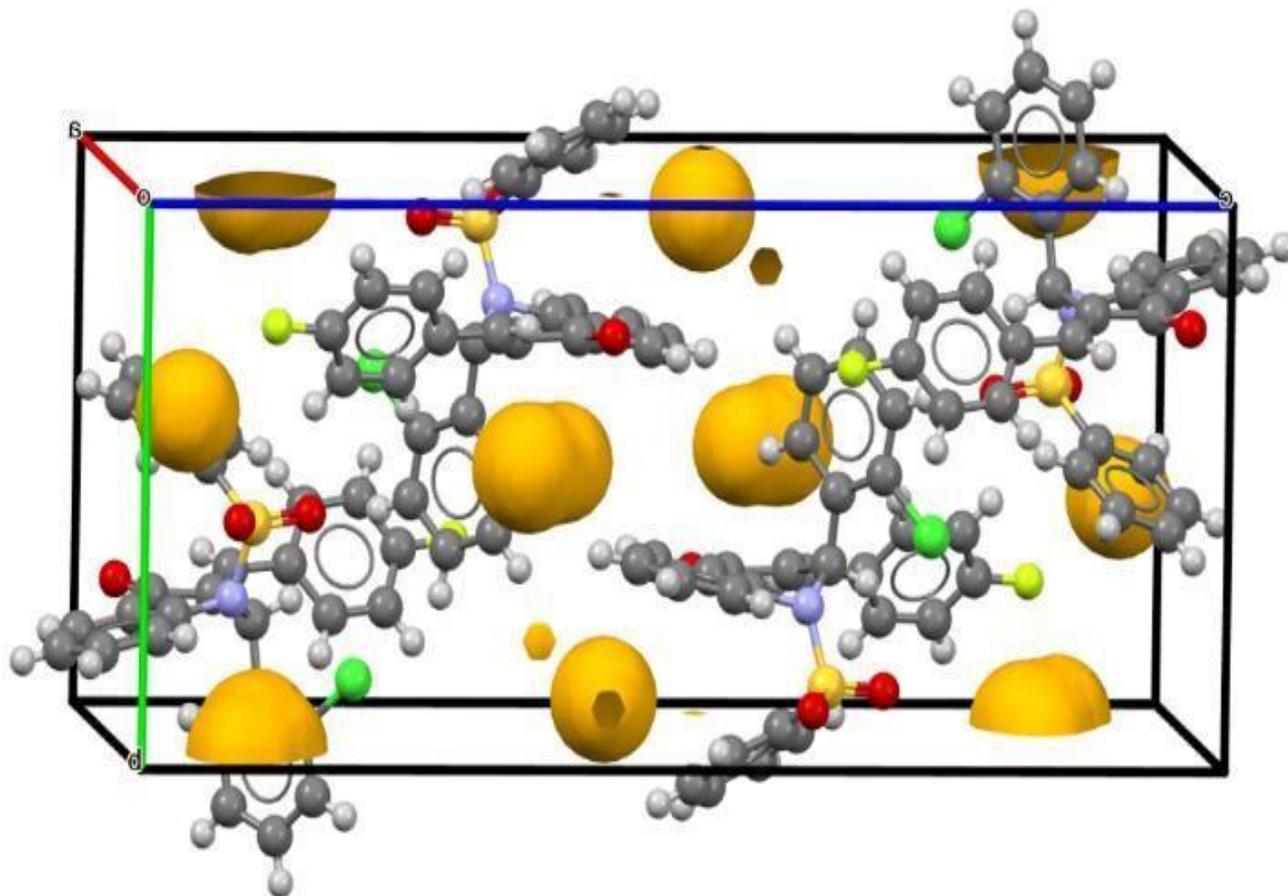
Fonte: própria dos autores.

**Figura 9** - Gráficos de impressões digitais da HS da distância interna mais próxima ( $d_i$ ) versus a distância externa mais próxima ( $d_e$ ) para CFFD. As cores representam o número de pontos que compartilham o mesmo  $d_i$ , de coordenada (azul-claro: muitos; azul-escuro: poucos).

A análise do empacotamento cristalino e das áreas vazias acessíveis ao solvente fornece informações valiosas sobre o arranjo das moléculas dentro da rede cristalina e o espaço livre disponível (HUSSAIN *et al.*, 2024).

Aqui estão alguns pontos-chave a serem considerados: Identificação e distribuição de espaços vazios: A identificação de múltiplas áreas vazias dentro da rede cristalina indica que existem espaços entre as moléculas na estrutura cristalina que não são ocupados por átomos (ZHAN *et al.*, 2024). A distribuição dos pontos com vácuo ao longo da rede reflete o arranjo geral do empacotamento (YAMAGUCHI, ARAI S. e ARAI N., 2024).

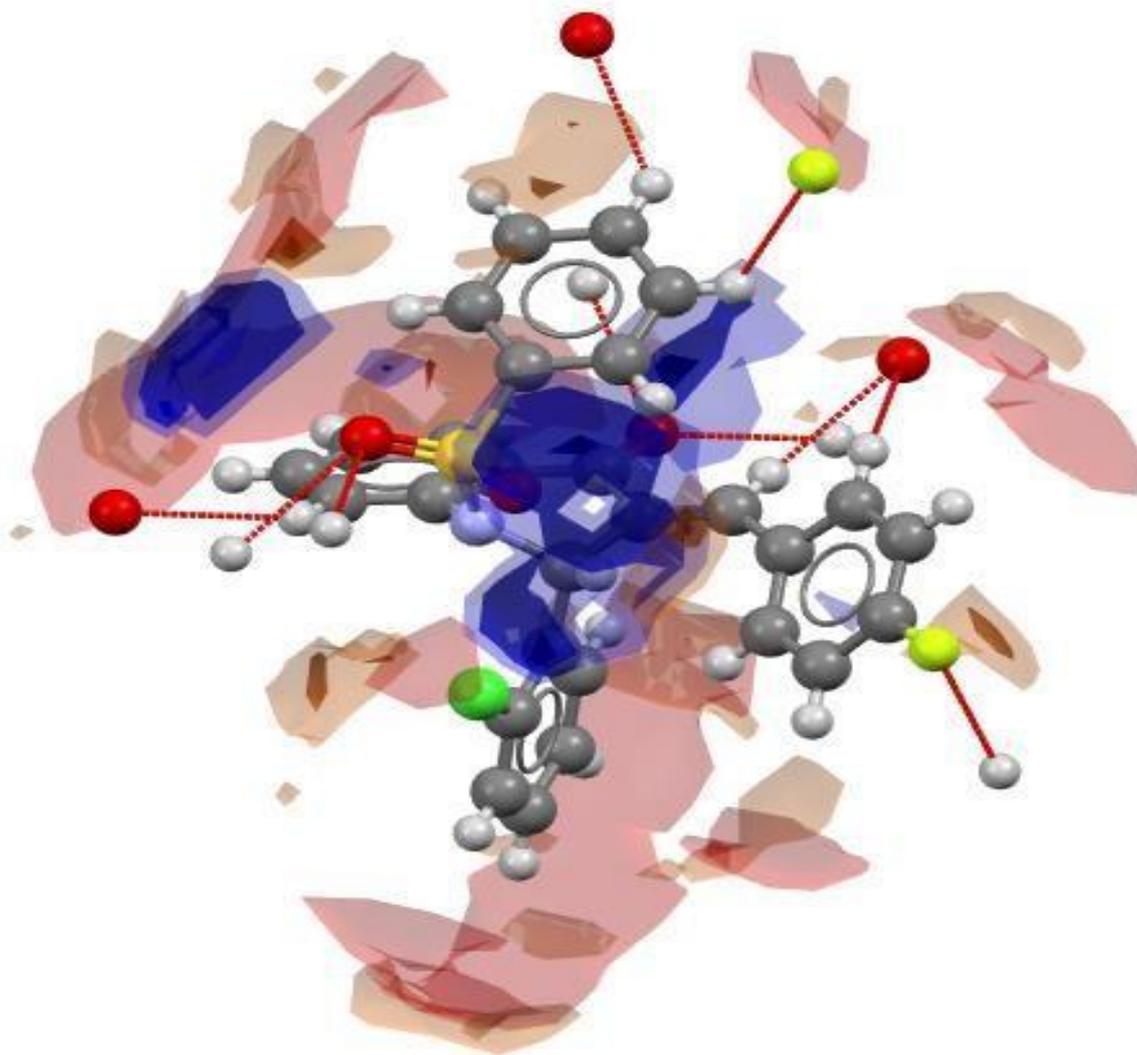
A percentagem de volume de cada área que não foi preenchida dentro do volume da célula unitária, Figura 10, dá uma ideia da quantidade de espaço que não está sendo ocupado, indicada por  $\text{Å}^3$  fornecendo informações sobre o tamanho de todas as partes configuradas, presença de potenciais interações intermoleculares ou moléculas vizinhas, desse modo tem-se influência sobre a geometria geral do empacotamento cristalino (HAZARIKA e CHAKRABORTY, 2024). Áreas sem nenhuma ocupação significativa com percentagens de volume maiores podem ter impacto considerável no empacotamento geral do cristal e são particularmente relevantes para a compreensão das interações hóspede-hospedeiro no cristal, como a inclusão de moléculas de solvente ou outras espécies hóspedes (GHORA *et al.*, 2024).



Fonte: própria dos autores.

**Figura 10** - Representação dos *voids* presentes no empacotamento da CFFD. Há 3,9% de espaço vazio dentro da célula unitária, totalizando  $91.01 \text{ \AA}^3$ .

Além de estabilizar o arranjo cristalino, as interações apresentadas na Tabela 2 são cruciais para a formação de espaços vagos, semelhante às formações micelares (GÖKTÜRK *et al.*, 2024). Esta afirmação encontra suporte na Figura 11, que apresenta um mapa de interação para um segmento da camada composto por quatro moléculas. A ferramenta *Full Interaction Maps*, destaca regiões distintas: locais doadores, receptores de ligações de hidrogênio e áreas hidrofóbicas, representadas pelo uso das cores azul e vermelho, respectivamente (STANZIONE, CHIKHALE e FRIGGERI, 2024). Cada interação é detalhada em três níveis de mapeamento, inicialmente definidos em níveis de contorno de 2,0, 4,0 e 6,0, que delineiam a extensão da probabilidade de interação; por exemplo, um nível de contorno de 2,0 significa que a superfície abrange regiões em que a densidade de contato é duas vezes maior que as expectativas aleatórias (MOLDOVAN e MALONEY, 2024). Além disso, esta representação visual mostra pontos de interação proeminentes – designados como “pontos de acesso” – que são marcados como pontos de dados flutuantes. Notavelmente, os espaços desocupados dentro da camada carecem de interações discerníveis (BALLABIO, JONES e PANAGOS, 2024).



Fonte: própria dos autores.

**Figura 11** - Mapeamento de interações intermoleculares e *hotspots* para o arranjo cristalino de CFFD. As regiões doadoras e receptoras de ligações de hidrogênio e regiões hidrofóbicas estão representadas pelas cores azul e vermelho, respectivamente.

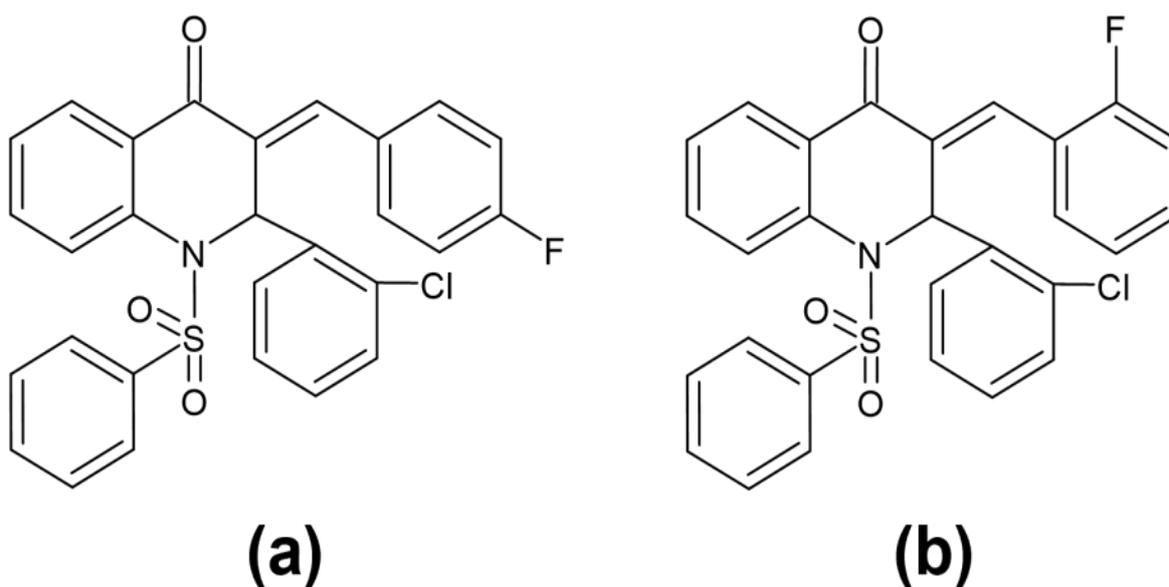
Contextualizando estes números no âmbito da análise molecular, entende-se que as interações identificadas e quantificadas têm implicações profundas. Interações fortes podem apontar para forças estabilizadoras essenciais ou potenciais locais de ligação, tornando-os centrais para a funcionalidade da molécula (ŞEN *et al.*, 2024). As pontuações de alinhamento são cruciais para determinar a compatibilidade de diferentes fragmentos moleculares, orientando *insights* sobre possíveis orientações de ligação e congruência estrutural. Além disso, as estatísticas dos mapas sublinham a qualidade e fiabilidade dos mapas de densidade, influenciando a credibilidade das análises e conclusões subsequentes (ETUI *et al.*, 2024).

Desse modo, percebe-se por fim que os números e as informações derivadas resultantes da análise sobre o mapeamento de interações intermoleculares e *hotspots*, dão vida às estruturas moleculares (FU *et al.*, 2024). Eles capacitam os pesquisadores a decifrar a intrincada linguagem das interações moleculares, orientando os avanços no *design* de medicamentos, na ciência dos materiais e na compreensão fundamental dos processos químicos, envolvendo hidrogénios e entre eles há uma linha tracejada em tom de azul-claro que representa a conexão entre os elementos. Os eixos: A, B e C, situados no canto inferior esquerdo, indicam a orientação dessa interação.

As ligações de hidrogênio são principalmente de natureza eletrostática e podem influenciar os modos vibracionais dentro da rede cristalina, afetando características como condutividade térmica e espectroscopia infravermelha (LACHGUAR *et al.*, 2024). O átomo de flúor eletronegativo atrai o átomo de hidrogênio carregado positivamente, levando à formação dessa interação (LIN *et al.*, 2024). A distância de 2,893 Å sugere que a interação é relativamente forte. O flúor é altamente eletronegativo, tornando-o um bom aceitador para esse tipo de ligação (YU *et al.*, 2024).

## 5.2. Comparação entre CFFD E JUJWET

A fim de compreender como a mudança do tipo de halogênio afeta a estrutura dessas dihidroquinolinas, realizaram uma comparação entre a CFFD e outro similar, denominado JUJWET, Figura 12, (CCDC NUMBER 1994317) (VAZ *et al.* 2020b). Estruturalmente elas diferem apenas na posição em que o átomo de F está localizado, variando de *orto* para *para*.



Fonte: própria dos autores.

**Figura 12** - Estruturas moleculares bidimensionais da (a) CFFD e da (b) JUJWET.

A JUJWET cristaliza-se no sistema cristalino triclinico e no grupo espacial P-1 e assume como parâmetros de rede:  $a/\text{Å}=7.9709$  (11),  $b/\text{Å}=21.980$  (3),  $c/\text{Å}=24.471$  (3), e  $\alpha^\circ=63.784$  (2),  $\beta^\circ=81.456$  (2),  $\gamma^\circ=82.227$  (2). Os dados cristalográficos da JUJWET são apresentados na tabela 1; nela apresenta-se novamente os dados da CFFD. O primeiro fato que chama a atenção é que na JUJWET há 3 moléculas independentes na unidade assimétrica, enquanto na CFFD há apenas 1. Percebe-se então que, nesse caso, a mudança do átomo de F para a posição *orto* leva a um sistema com menor simetria. Ela é uma medida da regularidade ou repetição da estrutura cristalina e sistema triclinico é o menos simétrico, pois não possui nenhum plano de simetria, eixo de rotação ou centro de inversão (HAO *et al.*, 2024). Enquanto isso, o sistema monoclinico possui um plano de simetria, tornando-o mais simétrico em comparação com o sistema triclinico (KANG, ZHANG e HU, 2017).

**Tabela 3** - Dados cristalográficos e de refinamento da CFFD e JUJWET

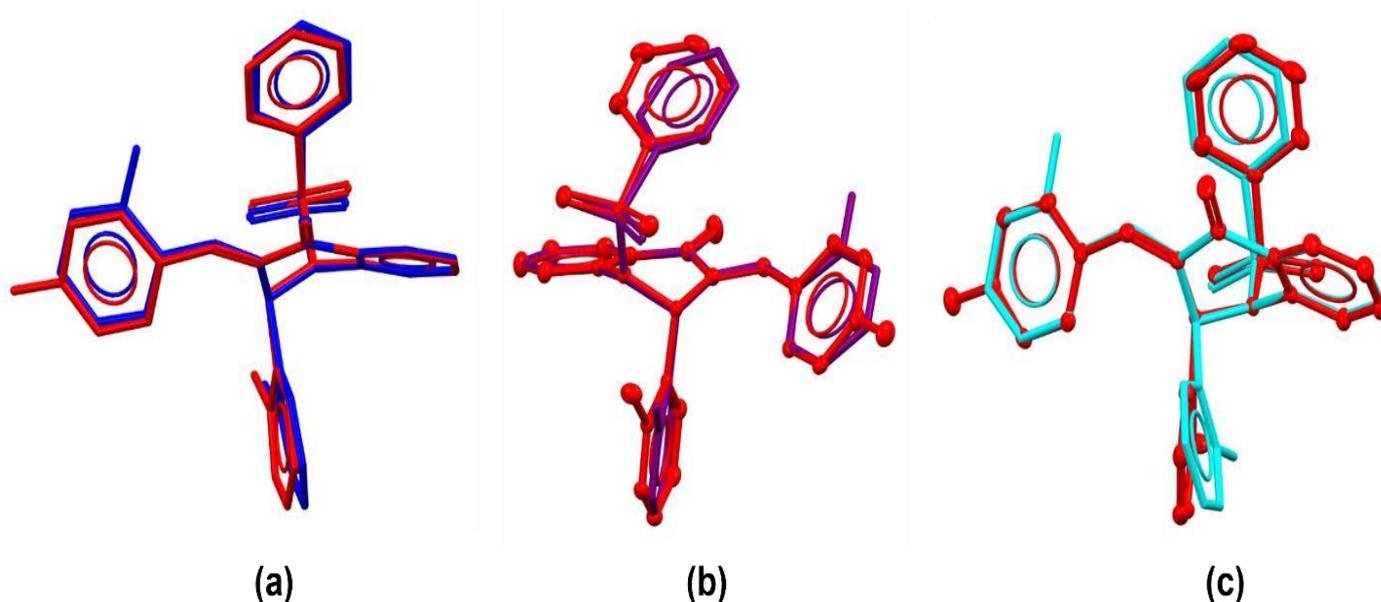
	CFFD	JUJWET
Fórmula empírica	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>3</sub> S	C <sub>28</sub> H <sub>19</sub> ClFNO <sub>3</sub> S
Massa molecular	503.985	503.985
Temperatura/K	120.03	120.03
Sistema de cristal	monoclínico	triclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P-1
a/Å	8.1280(3)	21.98
b/Å	11.3730(4)	24.471
c/Å	25.5867(9)	63.784
$\alpha$ /°	90	81.456
$\beta$ /°	96.248(1)	82.227
$\gamma$ /°	90	3791.9
Volume/Å <sup>3</sup>	2351.18(15)	3791.9 (9)
Z	4	6
$\rho_{\text{calc}}$ /cm <sup>3</sup>	1.424	1.324
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.291	0.27
F(000)	1041.7	1560.0
Tamanho do cristal/mm <sup>3</sup>	0.312 × 0.263 × 0.134	0.19 x 0.14 x 0.08
Radiação	Mo K $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)
Intervalo de 2 $\Theta$ para coleta de dados/°	3,202 a 5,6626	3.33 to 54.496
Intervalos de índice	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -29 ≤ l ≤ 34	-10 ≤ h ≤ 10, -28 ≤ k ≤ 28, -31 ≤ l ≤ 31
Reflexões coletadas	41050	16965
Reflexões independentes	5847 [R <sub>int</sub> = 0,0200, R <sub>sigma</sub> = 0,0208]	16965 [R <sub>int</sub> = 0.0460, R <sub>sigma</sub> = 0.0455]
Dados/restrições/parâmetros	5847/0/316	16965/0/946
Goodness-of-fit (Goof F <sup>2</sup> )	1.035	1.027
Índices R finais [I ≥ 2 $\sigma$ (I)]	R <sub>1</sub> = 0,0322, wR <sub>2</sub> = 0,0769	R <sub>1</sub> = 0.0404, wR <sub>2</sub> = 0.0875
Índices R finais [todos os dados]	R <sub>1</sub> = 0,0414, wR <sub>2</sub> = 0,0827	R <sub>1</sub> = 0.0669, wR <sub>2</sub> = 0.0962
Maior diff. pico/buraco / e Å <sup>-3</sup>	0,37, -0,45	0.33/-0.36

### 5.3. Sobreposição entre CFFD e JUJWET

O reconhecimento de semelhanças estruturais entre moléculas é uma questão importante (JAIME-ADÁN *et al.*, 2024). Nesse sentido é fundamental que, ao comparar estruturas, seja feita uma sobreposição (CORRIERO *et al.*, 2023). Esse procedimento visa encontrar a superposição ótima entre estruturas a serem comparadas (LIU e DU, 2024). Por

exemplo, a identificação de moléculas com uma geometria que se assemelha a uma determinada estrutura (por exemplo, um farmacóforo) é crucial para a descoberta de compostos com potencial aplicação biológica (MORADKHANI, NAGHIPOUR e TYULA, 2024).

Para a sobreposição entre as estruturas CFFD e JUJWET, ilustrado na Figura 13, utilizou-se os átomos: C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e C<sub>9</sub>-C<sub>2</sub>, contidos no anel 4 de cada estrutura. Assim obteve-se os valores *Root Mean Square* (RMS).



Fonte: própria dos autores.

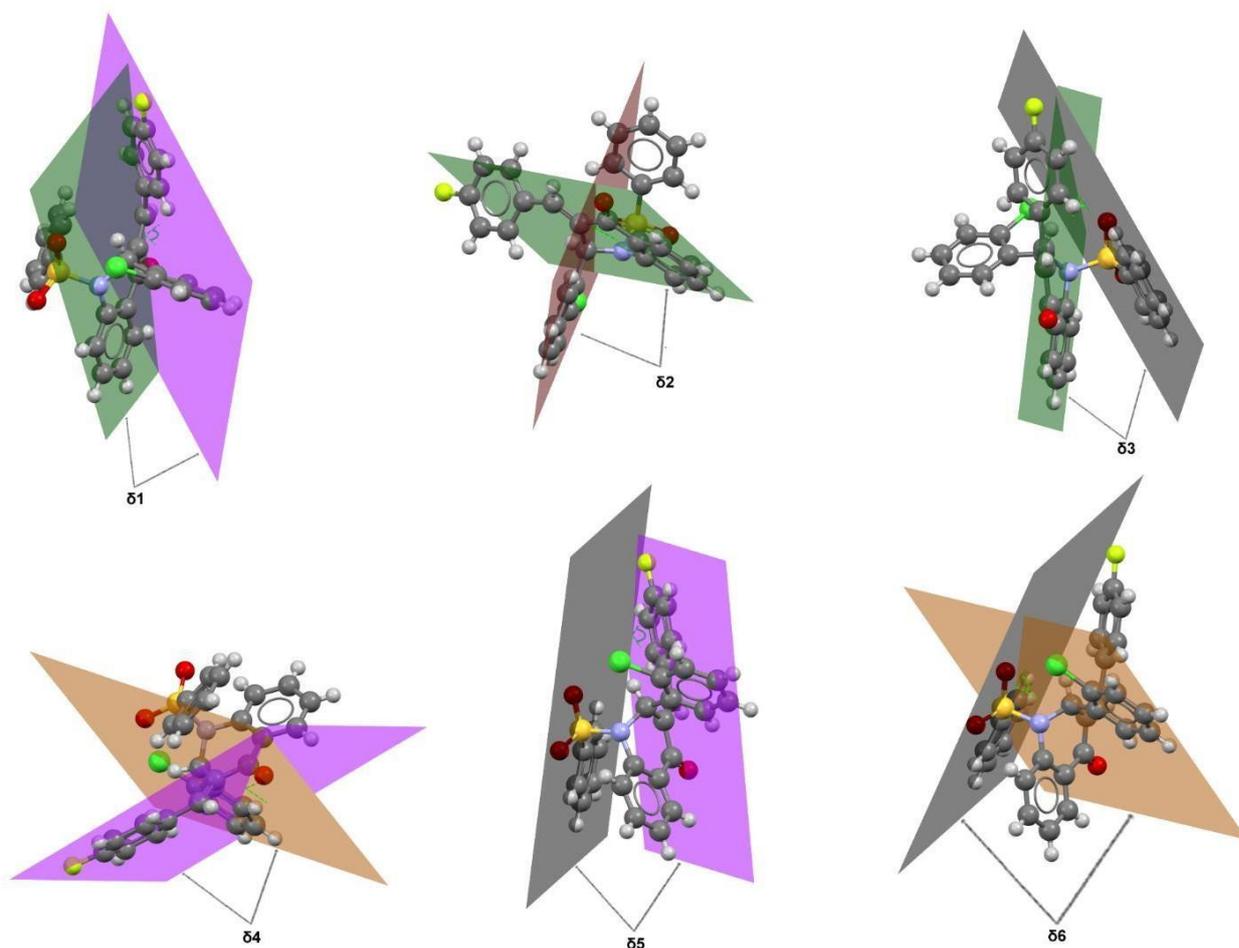
**Figura 13-** Sobreposição da estrutura CFFD (vermelha) com a primeira (azul), segunda (roxo) e terceira (ciano) molécula independente da unidade assimétrica, respectivamente do composto JUJWET

O RMS é uma métrica importante para avaliar a semelhança ou dissimilaridade entre estruturas moleculares (RENFRO *et al.*, 2024). Quanto menor o valor do RMS, mais semelhantes/próximas são as duas estruturas (TSUJI *et al.*, 2024). Um RMS próximo a zero indica uma sobreposição quase perfeita. Valores maiores indicam maior divergência entre as estruturas (ARAKAWA, 2024). Para a Figura 13a o RMS é de 0,0030, para 13b é 0,0012 e para 13c é 0,0019. Esses valores evidenciam uma diferença sutil entre as moléculas comparadas por conta da mudança de posição do átomo de F e que a segunda molécula independente da JUJWET é a mais similar, estruturalmente, com a CFFD.

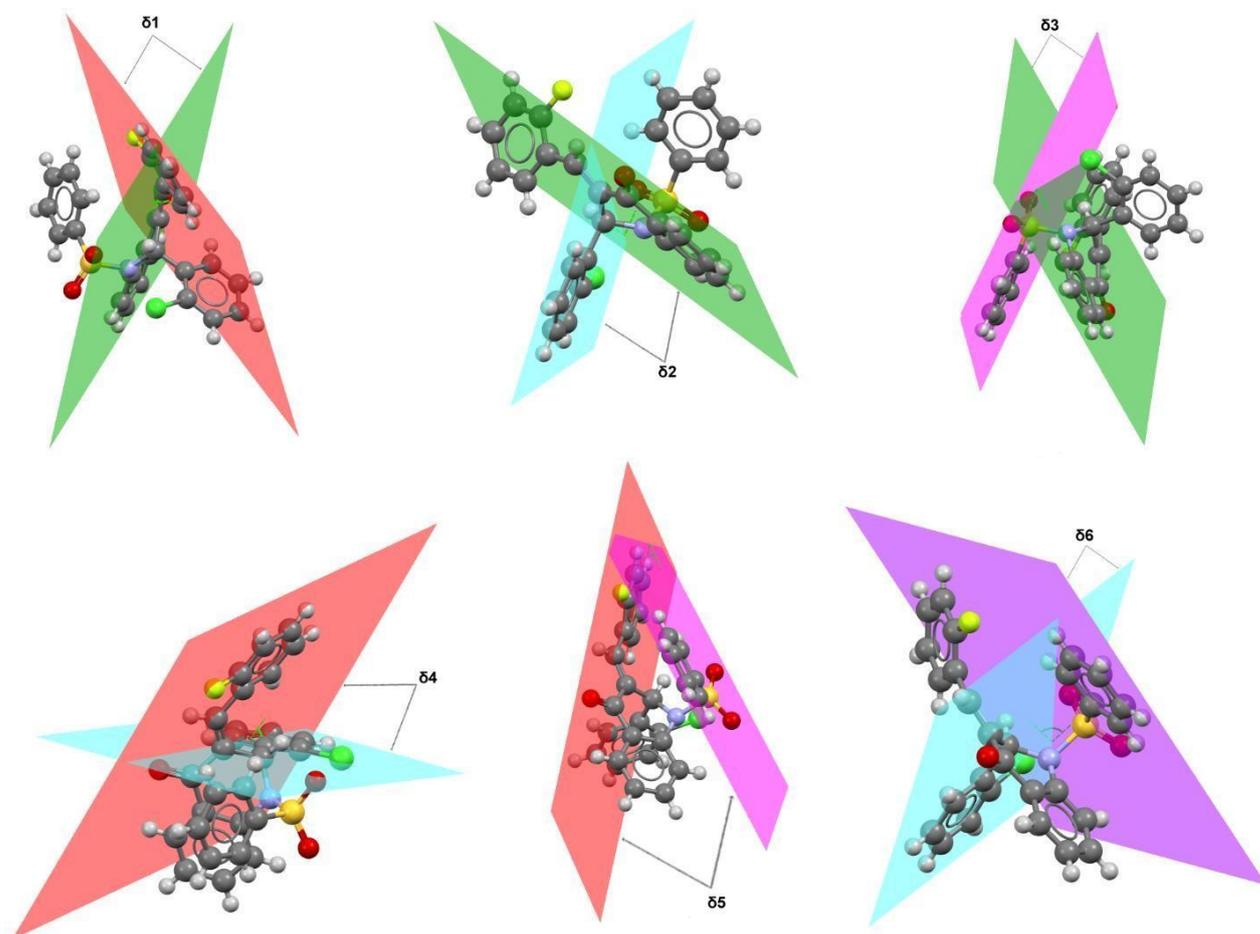
Como discutido por VAZ *et al.* (2020), o empacotamento molecular na cela unitária dos compostos JUJWET também é estabilizado por ligações de hidrogênio do tipo C-H...O e C-H...halogênio. Os contatos C5B-H5B...O3B, C18A-H18A...O2A e C19A-H19A...C11A<sub>1</sub> formam *c*<sup>1</sup> cadeias ao longo do eixo **a**. Já as interações C26B-H26B...O3 e C15-H15...O3A, levam o empacotamento cristalino ao longo do eixo **b**. Essas cadeias são unidas pelos contatos discretos: C14A-H14A...O2B, C14B-H14B...O2A, C27A-H27A...O1 e pelo eixo **b**, enquanto a interação C21-H21...O1A aumenta o empacotamento ao longo do eixo **c**. Em termos de *fingerprints*, percebe-se que essa mudança de posição do halogênio praticamente dobra, para JUJWET, a frequência de interações do tipo H-H (69,5% contra 35,5% na CFFD).

A Figura 14 traz os ângulos formados entre os planos dos anéis das moléculas CFFD (**A**) e JUJWET (**B**). Em **A**, há: o anel aromático 1 (plano verde), anel aromático 2 (plano violeta), anel aromático 3 (plano marrom) e anel aromático 4 (plano preto). Os ângulos indicados para **A** são:  $\delta_1 = 56,39^\circ$ ,  $\delta_2 = 79,94^\circ$ ,  $\delta_3 = 41,50^\circ$ ,  $\delta_4 = 59,53^\circ$ ,  $\delta_5 = 34,52^\circ$  e  $\delta_6$

= 89,66°. Em **B**, há: o anel aromático 1 (plano azul), anel aromático 2 (plano amarelo), anel aromático 3 (plano verde) e anel aromático 4 (plano vermelho). Os ângulos indicados para **B** são:  $\delta 1 = 58,77^\circ$ ;  $\delta 2 = 73,59^\circ$ ;  $\delta 3 = 47,45^\circ$ ;  $\delta 4 = 60,24^\circ$ ;  $\delta 5 = 34,36^\circ$ , e  $\delta 6 = 89,91^\circ$ .



(A)

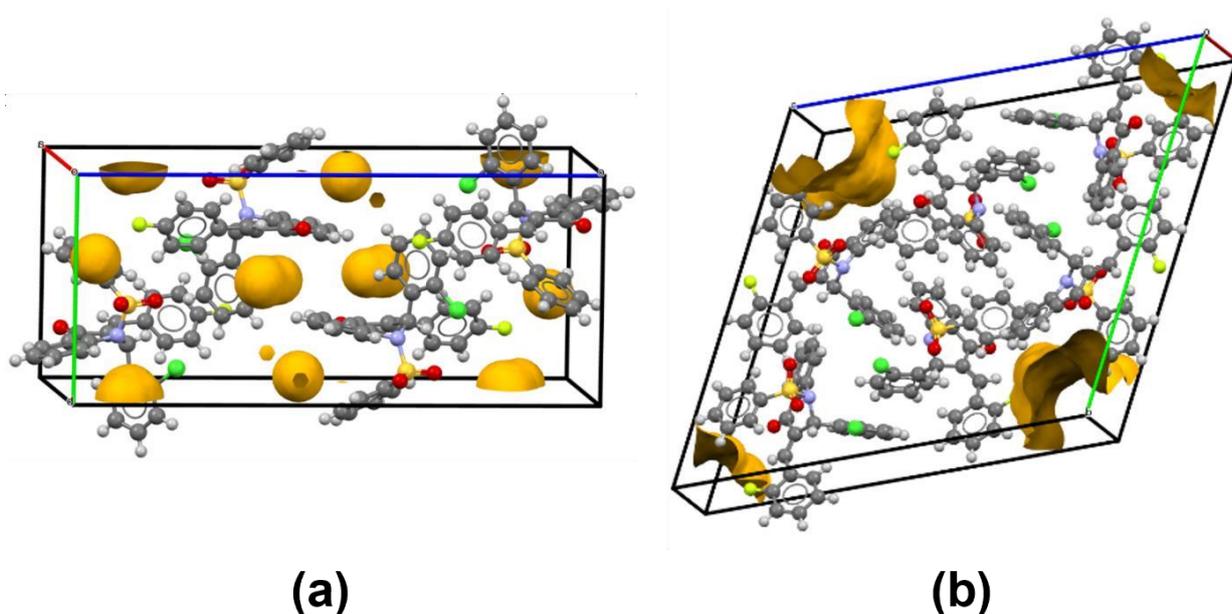


(B)

Fonte: própria dos autores.

**Figura 14** - Ângulos entre os planos dos anéis aromáticos de: (A) molécula CFFD, (B) molécula JUIWET.

Pode-se observar uma diferença significativa entre os espaços vazios das duas estruturas, Figura 15, enquanto o empacotamento da CFFD é de 3.9% de espaço vazio dentro da célula unitária, que totaliza  $91.01 \text{ \AA}^3$ , o *void* da JUIWET é de aproximadamente 11.3% da célula unitária, que correspondem a  $427.62 \text{ \AA}^3$ . As proporções do *void* indicam a possibilidade, ou não, da estrutura avaliada acomodar outro composto.



**Figura 15** - Representação dos *voids* presentes no empacotamento da CFFD (a) e JUJWET (b).

## 6. CONCLUSÃO

O estudo detalhado da estrutura cristalina da molécula CFFD e a comparação estrutural com a molécula JUJWET revelou informações importantes para compreensão das propriedades estruturais e potenciais aplicações. Iniciaram explorando a estrutura da CFFD, um composto que se cristaliza no grupo cristalino monoclinico e grupo espacial P21/n. A análise dos parâmetros de rede revelou um arranjo molecular organizado por interações intermoleculares do tipo C-H...O e C-H... $\pi$ . A superfície de Hirshfeld revelou padrões e quantificou as interações intermoleculares da estrutura, destacando regiões doadoras e aceitadoras que são essenciais para entender a conectividade entre as moléculas na rede cristalina. Além disso, a análise dos *voids* mostrou que aproximadamente 3.9% do volume da célula unitária da CFFD é composto por espaços vazios, o que pode indicar a presença de potenciais sítios de inclusão ou espaços para interações com moléculas de solvente ou outras espécies hóspedes.

Comparativamente, a JUJWET apresenta um sistema cristalino triclinico no grupo espacial P-1, refletindo uma estrutura menos simétrica em comparação com a CFFD. A sobreposição molecular entre CFFD e JUJWET revelou valores RMS baixos, indicando alta semelhança estrutural entre as moléculas; apesar da mudança na posição do átomo de flúor, que resulta em um sistema com menor simetria. Essa alteração afeta não apenas a simetria cristalográfica, mas também as interações intermoleculares predominantes, como evidenciado pela mudança na frequência e tipo de ligações de hidrogênio observadas nos *fingerprints* das superfícies de Hirshfeld. A diferença significativa no volume dos *voids* entre CFFD (3.9%) e JUJWET (11.3%) tem implicações importantes na capacidade de cada estrutura acomodar moléculas adicionais ou realizar interações específicas em um ambiente cristalino. O *void* expandido na estrutura da JUJWET sugere maior flexibilidade estrutural, potencialmente permitindo a inclusão de moléculas adicionais ou a adaptação a diferentes condições ambientais.

Por fim, o conhecimento detalhado dessas estruturas moleculares, gerado por esse estudo, é crucial para o design racional de novos compostos com propriedades específicas, como potenciais agentes terapêuticos ou materiais funcionais. Compreender as interações moleculares, as características do empacotamento cristalino e a flexibilidade estrutural abre caminho para a modificação controlada das propriedades físicas e químicas dos materiais, promovendo inovação e desenvolvimento de novos materiais com aplicações diversas na indústria e na pesquisa científica

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOLLAHDOKHT, Danial et al. Conventional agrochemicals towards nano-biopesticides: An overview on recent advances. **Chemical and biological technologies in agriculture**, v. 9, n. 1, p. 13, 2022.

ADETUNJI, Abigail Bola et al. House price prediction using random forest machine learning technique. **Procedia Computer Science**, v. 199, p. 806-813, 2022.

AFZAL, Obaid et al. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 871-910, 2015.

AFONINE, Pavel V. et al. Towards automated crystallographic structure refinement with phenix. refine. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 68, n. 4, p. 352-367, 2012.

AGUIAR, Antônio SN et al. Methoxylated Quinoline-Chalcones with Potential Pesticidal Activity: From Synthesis to Supramolecular Framework. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 3, p. e-20230142, 2024.

AGUILAR-LLANOS, Esteban et al. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Biological Activities of Schiff-Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine. **ACS omega**, v. 8, n. 45, p. 42632- 42646, 2023.

AGIRRE, Jon et al. The CCP4 suite: integrative software for macromolecular crystallography. **Acta Crystallographica Section D: Structural Biology**, v. 79, n. 6, p. 449-461, 2023.

ALI, Asif; CHIANG, Yi Wai; SANTOS, Rafael M. X-ray diffraction techniques for mineral characterization: A review for engineers of the fundamentals, applications, and research directions. **Minerals**, v. 12, n. 2, p. 205, 2022.

AL-JIBORI, Subhi A. et al. Synthesis, characterization, crystal structure, Hirshfeld surface analysis of Cd (II)-1, 2-benzisothiazol-3 (2H)-one complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1289, p. 135803, 2023.

ALMASI, Mohammad. Analyzing Intermolecular Interactions in 2-Methyl-1-pentanol and C4-C7 1-Alkanol Mixtures: Thermodynamic and Transport Investigations. **International Journal of Thermophysics**, v. 45, n. 4, p. 54, 2024.

ALSHEMMARI, Hassan et al. Pesticides driven pollution in Kuwait: The first evidence of environmental exposure to pesticides in soils and human health risk assessment. **Chemosphere**, v. 273, p. 129688, 2021.

AMLER, Michael RW et al. Klaus-Werner Tietze (1937–2019). **Journal of Applied and Regional Geology**[[this issue]. **Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Geowissenschaften**, v. 172, n. 4, p. 401-408, 2021.

ANANDHI, Ganesan; IYAPPARAJA, M. Systematic approaches to machine learning models for predicting pesticide toxicity. **Heliyon**, 2024.

ANIH, Lucy Nneka et al. Long term integrated biomarker responses in freshwater African catfish *Clarias gariepinus* exposed to a new brand of herbicide fluazifop-p-butyl. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 47, n. 1, p. 42-54, 2024.

ARAKAWA, Sota. Root mean squares of distance and geodesic between two constituent particles within fractal aggregates prepared by BCCA, DLA, and GSAW procedures. **Journal of the Physical Society of Japan**, v. 93, n. 2, p. 024401, 2024.

ASHFAQ, Muhammad et al. Synthesis, single-crystal exploration, hirshfeld surface analysis, and DFT investigation of the thiosemicarbazones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1262, p. 133088, 2022.

BALLABIO, Cristiano; JONES, Arwyn; PANAGOS, Panos. Cadmium in topsoils of the European Union—An analysis based on LUCAS topsoil database. **Science of the Total Environment**, v. 912, p. 168710, 2024.

BALOOCHIYAN, Abolfazl; BATYROV, Merdan; OZTURK, Hande. Accuracy limits of pair distribution function analysis in structural characterization of nanocrystalline powders by X-ray diffraction. **Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 527- 544, 2022.

BANERJEE, Subhadip; BHARGAVA, B. L. Effect of electronegative atoms on  $\pi$ - $\pi$  stacking and hydrogen bonding behavior in simple aromatic molecules—An Ab initio MD study. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 127, p. 108693, 2024.

BARENDTS, Thomas RM et al. Serial femtosecond crystallography. **Nature Reviews Methods Primers**, v. 2, n. 1, p. 59, 2022.

BECKWITT, David et al. X-ray Diffraction Investigation of Disorder in van der Waals Thin Films. **Bulletin of the American Physical Society**, 2024.

BEILSTEN-EDMANDS, James et al. Scaling diffraction data in the DIALS software package: algorithms and new approaches for multi-crystal scaling. **Acta Crystallographica Section D: Structural Biology**, v. 76, n. 4, p. 385-399, 2020.

BIRNER, Regina; DAUM, Thomas; PRAY, Carl. Who drives the digital revolution in agriculture? A review of supply-side trends, players and challenges. **Applied economic perspectives and policy**, v. 43, n. 4, p. 1260-1285, 2021.

BLACK, D. S. C.; KUMAR, N.; MITCHELL, P. S. R. Synthesis of pyrroloquinolines as indole analogues of flavonols. **The Journal of organic chemistry**, v. 67, n. 8, p. 2464–2473, 19 abr. 2002.

BOETTCHER, Igor et al. Crystallography of hyperbolic lattices. **Physical Review B**, v. 105, n. 12, p. 125118, 2022.

BOURHIS, Luc J. et al. The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment—Olex2 dissected. **Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances**, v. 71, n. 1, p. 59-75, 2015.

BRÄNDÉN, Gisela; NEUTZE, Richard. Advances and challenges in time-resolved macromolecular crystallography. **Science**, v. 373, n. 6558, p. eaba0954, 2021.

BRANNON, Jacob P. et al. Teaching crystallography by determining small molecule structures and 3-D printing: An inorganic chemistry laboratory module. **Journal of Chemical Education**, v. 97, n. 8, p. 2273-2279, 2020.

BRAS, Audrey et al. Pesticide resistance in arthropods: Ecology matters too. **Ecology Letters**, v. 25, n. 8, p. 1746-1759, 2022.

BRITO, Ivan et al. A non-centrosymmetric polymorph of 5-hydroxy-7-methoxy-2- phenylchroman-4-one. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 60, n. 1, p. 2864-2866, 2015.

BÜCKER, Robert; HOGAN-LAMARRE, Pascal; MILLER, RJ Dwayne. Serial Electron Diffraction Data Processing With diffractem and CrystFEL. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 624264, 2021.

CAI, Qingfeng et al. Quinoline Derivatives in Discovery and Development of Pesticides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2024.

CHENG, Robert KY. Towards an optimal sample delivery method for serial crystallography at XFEL. **Crystals**, v. 10, n. 3, p. 215, 2020.

CHERNAKI-LEFFER, A. M.; SOSA-GOMEZ, D. R.; ALMEIDA, L. M. SUSCEPTIBILITY OF ALPHITOBIOUS DIAPERINUS (PANZER)(COLEOPTERA: TENEBRIONIDAE) TO INSECT GROWTH REGULATOR (IGR). **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 73, p. 51-55, 2022.

CHKOUNDALI, Souad et al. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, conduction mechanism and electrical modulus study of the new organic–inorganic compound [C 8 H 10 NO] 2 HgBr 4. **RSC advances**, v. 14, n. 13, p. 8971-8980, 2024.

CHOKKAR, Nisha et al. A review on quinoline derived scaffolds as anti-hiv agents. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 19, n. 6, p. 510-526, 2019.

CHKOUNDALI, Souad et al. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, conduction mechanism and electrical modulus study of the new organic–inorganic compound [C 8 H 10 NO] 2 HgBr 4. **RSC advances**, v. 14, n. 13, p. 8971-8980, 2024.

CHRISTIAENS, Olivier et al. The use of nanocarriers to improve the efficiency of RNAi-based pesticides in agriculture. **Nanopesticides: from research and development to mechanisms of action and sustainable use in agriculture**, p. 49-68, 2020.

CHU, Xue-Mei et al. Quinoline and quinolone dimers and their biological activities: An overview. **European journal of medicinal chemistry**, v. 161, p. 101-117, 2019.

CORRIERO, Nicola et al. CrystalMELA: a new crystallographic machine learning platform for crystal system determination. **Journal of Applied Crystallography**, v. 56, n. 2, p. 409-419, 2023.

DAVIES, R. J. A new batch-processing data-reduction application for X-ray diffraction data. **Journal of applied crystallography**, v. 39, n. 2, p. 267-272, 2006.

DELABARRE, Byron; BRUNGER, Axel T. Considerations for the refinement of low-resolution crystal structures. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 62, n. 8, p. 923-932, 2006.

DEMIRCIOĞLU, Zeynep et al. Spectroscopic, XRD, Hirshfeld surface and DFT approach (chemical activity, ECT, NBO, FFA, NLO, MEP, NPA& MPA) of (E)-4-bromo-2-[(4-bromophenylimino)methyl]-6-ethoxyphenol. **Journal of Molecular Structure**, v. 1191, p. 129- 137, 2019.

DESAI, N. C.; KOTADIYA, G. M.; TRIVEDI, A. R. Studies on molecular properties prediction, antitubercular and antimicrobial activities of novel quinoline based pyrimidine motifs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 14, p. 3126-3130, 2014.

DEVI, Uma T. A study on stress management and coping strategies with reference to IT companies. **Journal of information technology and economic development**, v. 2, n. 2, p. 30, 2011.

DHULDHAJ, Umesh Pravin; SINGH, Rishikesh; SINGH, Vipin Kumar. Pesticide contamination in agro-ecosystems: toxicity, impacts, and bio-based management strategies. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 30, n. 4, p. 9243-9270, 2023.

DIAS, Pablo Gutemberg Moreira et al. Efeito Estrutural do Substituente Metil no Derivado de Chalcona (E)-1-(fenil)-3-(4-butilfenil) prop-2-ona. 2023.

DING, Yulong; LIU, Huan-Wen; LIN, Pengzhi. Quantitative Expression of the Modified Bragg's Law for Bragg resonances of water waves excited by five types of artificial bars. **Physics of Fluids**, v. 36, n. 4, 2024.

D'Oliveira, G. D. C. Síntese de análogos de chalcona híbridos com quinolinona a partir de chalconas em uma útima etapa reacional e estudo das suas atividades antitumorais. (Universidade Federal de Goiás, 2019).

DONOSHITA, Masaki. Various stacking patterns of two-dimensional molecular assemblies in hydrogen-bonded cocrystals: Insight into competitive intermolecular interactions and control of stacking patterns. In: **Design of Crystal Structures Using Hydrogen Bonds on Molecular- Layered Cocrystals and Proton–Electron Mixed Conductor**. Singapore: Springer Nature Singapore. p. 45-76. 2024.

DOU, Jin-Hu et al. Atomically precise single-crystal structures of electrically conducting 2D metal–organic frameworks. **Nature Materials**, v. 20, n. 2, p. 222-228, 2021.

DUARTE, Vitor S. et al. A new quinolinone-chalcone hybrid with potential antibacterial and herbicidal properties using in silico approaches. **Journal of Molecular Modeling**, v. 28, n. 6, p. 176, 2022.

DUSO, Carlo; VAN LEEUWEN, Thomas; POZZEBON, Alberto. Improving the compatibility of pesticides and predatory mites: recent findings on physiological and ecological selectivity. **Current opinion in insect science**, v. 39, p. 63-68, 2020.

ESWARAN, Sumesh et al. New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3374- 3383, 2010.

ETUI, Imelda M. D. et al. Artisanal and small-scale gold mining and biodiversity: a global literature review. **Ecotoxicology**, p. 1-21, 2024.

EXTREMERA, Jamil et al. Virtual and augmented reality environments to learn the fundamentals of crystallography. **Crystals**, v. 10, n. 6, p. 456, 2020.

FATAMA, José Antonio López. Influencia de los aspectos culturales en el uso de agroquímicos en cultivo de arroz, Distrito de San Rafael, Provincia de Bellavista 2021. 2021.

FEITEN, Mirian Cristina. A determinação de estruturas tridimensionais de enzimas pela cristalografia de raios-X. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 9, n. 2, 2022.

FELICE, Rosa et al. A perspective on sustainable computational chemistry software development and integration. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 19, n. 20, p. 7056-7076, 2023.

FERRENCE, Gregory M. et al. CSD communications of the Cambridge Structural Database. **IUCrJ**, v. 10, n. 1, p. 6-15, 2023.

FU, Xiao et al. Anthropogenic short-lived halogens increase human exposure to mercury contamination due to enhanced mercury oxidation over continents. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 121, n. 12, p. e2315058121, 2024.

FUGEL, Malte et al. Probing the accuracy and precision of Hirshfeld atom refinement with HART interfaced with Olex2. **IUCrJ**, v. 5, n. 1, p. 32-44, 2018.

GAO, Shuang et al. Physicochemical properties and fungicidal activity of inclusion complexes of fungicide chlorothalonil with  $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 293, p. 111513, 2019.

GARCIA, Leandro Borges et al. O estudo da geometria espacial motivado pela cristalografia. 2020. GARCÍA-NAFRÍA, Javier; TATE, Christopher G. Structure determination of GPCRs: cryo-EM compared with X-ray crystallography. **Biochemical Society Transactions**, v. 49, n. 5, p. 2345- 2355, 2021.

GEUE, Niklas; WINPENNY, Richard EP; BARRAN, Perdita E. Structural characterisation methods for supramolecular chemistry that go beyond crystallography. **Chemical Society Reviews**, v. 51, n. 1, p. 8-27, 2022.

GHORA, Madhubrata et al. Molecular Packing Topology and Interactions to Decipher Mechanical Compliances in Dicyano-distyrylbenzene Derivatives. **Chemistry—A European Journal**, p. e202401023, 2024.

GÖKTÜRK, T. et al. Serendipitous Synthesis of an Octahedral Ni (II) Complex: Single Crystal Structure, Hirshfeld Surface and Voids Analysis. **Journal of Structural Chemistry**, v. 65, n. 1, p. 15-27, 2024.

GOMEZ, Germán Ernesto et al. Exploring physical and chemical properties in new multifunctional indium-, bismuth-, and zinc-based 1D and 2D coordination polymers. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 6, p. 1808-1818, 2018.

GOVONI, Bruna et al. Análise da exposição direta e indireta à compostos agroquímicos: biomonitoramento da saúde humana. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 9, p. 15668- 15674, 2019.

GRATIAS, Denis; QUIQUANDON, Marianne. Cristallographie: les quasicristaux et Yves Meyer. **Yves Meyer, Selecta**, 2023.

GROOM, Colin R. et al. The Cambridge structural database. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171-179, 2016.

GRUENE, Tim et al. Establishing electron diffraction in chemical crystallography. **Nature Reviews Chemistry**, v. 5, n. 9, p. 660-668, 2021.

HAFIDI, Zakaria et al. Antifungal activity of amino-alcohols based cationic surfactants and in silico, homology modeling, docking and molecular dynamics studies against lanosterol 14- $\alpha$ - demethylase enzyme. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 40, n. 17, p. 7762- 7778, 2022.

HAN, Jianlin et al. Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 8, p. 4678-4742, 2021.

HANDING, Katarzyna B. et al. Characterizing metal-binding sites in proteins with X-ray crystallography. **Nature protocols**, v. 13, n. 5, p. 1062-1090, 2018.

HAO, He et al. Chiral Stacking Identification of Two-Dimensional Triclinic Crystals Enabled by Machine Learning. **ACS nano**, 2024.

HASHIMI, Mohammad Hanif; HASHIMI, Rahmatullah; RYAN, Qasimullah. Toxic effects of pesticides on humans, plants, animals, pollinators and beneficial organisms. **Asian plant research journal**, v. 5, n. 4, p. 37-47, 2020.

HAZARIKA, Manash Protim; CHAKRABORTY, Somendra Nath. Understanding melting of Ti crystals with spherical voids from molecular dynamics simulations. **Journal of Applied Physics**, v. 135, n. 7, 2024.

HEPNAROVA, Vendula et al. Non-covalent acetylcholinesterase inhibitors: In vitro screening and molecular modeling for novel selective insecticides. **Toxicology in Vitro**, v. 85, p. 105463, 2022.

HODGKINSON, Paul. NMR crystallography of molecular organics. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 118, p. 10-53, 2020.

HUMPHREYS, C. J. The significance of Bragg's law in electron diffraction and microscopy, and Bragg's second law. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 69, n. 1, p. 45-50, 2013.

HUSSAIN, Mohammed Althaf et al. Preparation and Characterization of High-Density Polyethylene with Alternating Lamellar Stems Using Molecular Dynamics Simulations. **Polymers**, v. 16, n. 2, p. 304, 2024.

ILAKIYALAKSHMI, Mohan; NAPOLEON, Ayyakannu Arumugam. Review on recent development of quinoline for anticancer activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 11, p. 104168, 2022.

ILARI, Andrea; SAVINO, Carmelinda. Protein structure determination by x-ray crystallography. **Bioinformatics: Data, Sequence Analysis and Evolution**, p. 63-87, 2008.

INAC, Hasan et al. Synthesis, spectroscopic characterizations, single crystal XRD, supramolecular assembly inspection via hirshfeld surface analysis, and DFT study of a hydroxy functionalized schiff base Cu (II) complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1295, p. 136751, 2024.

JAIME-ADÁN, Everardo et al. Competition of Hydrogen Bonds, Halogen Bonds, and  $\pi$ - $\pi$  Interactions in Crystal Structures. Exploring the Effect of One Atom Substitution. **Crystal Growth & Design**, 2024.

JASKOLSKI, Mariusz. Structure refinement at atomic resolution. **Protein Crystallography: Methods and Protocols**, p. 549-563, 2017.

JAVAID, Mohd et al. Understanding the potential applications of Artificial Intelligence in Agriculture Sector. **Advanced Agrochem**, v. 2, n. 1, p. 15-30, 2023.

JEONG, Jaeseong; KIM, Donghyeon; CHOI, Jinhee. Application of ToxCast/Tox21 data for toxicity mechanism-based evaluation and prioritization of environmental chemicals: Perspective and limitations. **Toxicology In Vitro**, v. 84, p. 105451, 2022.

JESCHKE, Peter. The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. **Pest Management Science: formerly Pesticide Science**, v. 66, n. 1, p. 10-27, 2010.

JIANG, Zhicheng et al. Mechanochromism and mechanical deformation of organic crystals: tunable packing structure for achieving luminescence reversibility and elasticity. **Science China Materials**, v. 67, n. 1, p. 232-241, 2024.

JIN, Guofan et al. Optimization of activity localization of quinoline derivatives: Design, synthesis, and dual evaluation of biological activity for potential antitumor and antibacterial agents. **Bioorganic chemistry**, v. 99, p. 103837, 2020.

JØRGENSEN, Peter Søgaaard et al. Coevolutionary governance of antibiotic and pesticide resistance. **Trends in ecology & evolution**, v. 35, n. 6, p. 484-494, 2020.

KANG, Chengjun et al. Growing single crystals of two-dimensional covalent organic frameworks enabled by intermediate tracing study. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1370, 2022.

KANG, Zhenghui; ZHANG, Dan; HU, Wenhao. Regio- and diastereoselective three-component reactions via trapping of ammonium ylides with N-alkylquinolinium salts: synthesis of multisubstituted tetra- and dihydroquinoline derivatives. **Organic letters**, v. 19, n. 14, p. 3783- 3786, 2017.

KARGAR, Hadi et al. Theoretical studies, Hirshfeld surface analysis, and crystal structure determination of a newly synthesized benzothiazole copper (II) complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1261, p. 132905, 2022.

KAUR, Ramandeep; KUMAR, Kapil. Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 215, p. 113220, 2021.

KEEN, David A. Total scattering and the pair distribution function in crystallography. **Crystallography Reviews**, v. 26, n. 3, p. 143-201, 2020.

KERMANI, Ali A. A guide to membrane protein X-ray crystallography. **The FEBS journal**, v. 288, n. 20, p. 5788-5804, 2021.

KIM, J. H. et al. Development of New and Selective Trypanosoma cruzi trans-Sialidase Inhibitors from Sulfonamide Chalcones and Their Derivatives. **ChemBioChem**, v. 10, n. 15, p. 2475–2479, 12 out. 2009.

KHAYATNEZHAD, Majid; NASEHI, Fatemeh. Industrial pesticides and a methods assessment for the reduction of associated risks: a Review. **Advancements in Life Sciences**, v. 8, n. 2, p. 202- 210, 2021.

KLAR, Paul B. et al. Accurate structure models and absolute configuration determination using dynamical effects in continuous-rotation 3D electron diffraction data. **Nature Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 848-855, 2023.

KLEEMISS, Florian; PEYERIMHOFF, Norbert; BODENSTEINER, Michael. Refinement of X- ray and electron diffraction crystal structures using analytical Fourier transforms of Slater-type atomic wavefunctions in Olex2. **Journal of Applied Crystallography**, v. 57, n. 1, p. 161-174, 2024.

KLEEMISS, Florian et al. Accurate crystal structures and chemical properties from NoSpherA2. **Chemical Science**, v. 12, n. 5, p. 1675-1692, 2021.

KLOSTERMEIER, Dagmar; RUDOLPH, Markus G. Röntgenstrukturanalyse. In: **Bioanalytik**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. p. 611-639. 2021.

KOJIĆ-PRODIĆ, Biserka; MOLČANOV, Krešimir. Fiftieth Anniversary of the Cambridge Structural Database and Thirty Years of Its Use in Croatia. **Kemija u Industriji**, v. 64, 2015.

KOZYR, A.; ROMANENKO, Y. Cytotoxic activity of 7-R-4-substituted quinoline. **Reports of Vinnytsia National Medical University**, v. 26, n. 3, p. 359-364, 2022.

KURBANOVA, M. et al. A Hydrazone Derivative: Synthesis, Crystal Structure, Supramolecular Assembly Exploration by Hirshfeld Surface Analysis and Computational Study. **Journal of Structural Chemistry**, v. 65, n. 1, p. 92-106, 2024.

LACHGUAR, Abdelhak et al. Cooperative activation of carbon–hydrogen bonds by heterobimetallic systems. **Dalton Transactions**, v. 53, n. 4, p. 1393-1409, 2024.

LARGHI, Enrique et al. Neocryptolepine: A promising indoloisoquinoline alkaloid with interesting biological activity. Evaluation of the drug and its most relevant analogs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 17, p. 1683-1707, 2015.

LEHTOLA, Susi; KARTTUNEN, Antti J. Free and open source software for computational chemistry education. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 12, n. 5, p. e1610, 2022.

LI, Aurelia et al. Enabling efficient exploration of metal–organic frameworks in the Cambridge Structural Database. **CrystEngComm**, v. 22, n. 43, p. 7152-7161, 2020.

LIMEIRA, Jônatas Leoncio Pereira et al. Determinação estrutural por difração de raios-X de dois compostos de rutênio complexados com os ligantes 2, 2-bipiridina e 1, 3-bis (difenilfosfina) butano. 2023.

LIN, Lingtong et al. Hydrogen Bonds Induced Ultralong Stability of Conductive  $\pi$ -d Conjugated FeCo<sub>3</sub> (DDA) 2 with High OER Activity. **Advanced Materials**, p. 2402388, 2024.

LINDEN, Anthony. Obtaining the best results: aspects of data collection, model finalization and interpretation of results in small-molecule crystal-structure determination. **Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications**, v. 76, n. 6, p. 765-775, 2020.

LIU, Fang; DU, Likai. Decoding dominant interaction patterns in halogenated dimers: A journey from halogen bonding to Van der Waals interactions. **Computational and Theoretical Chemistry**, p. 114513, 2024.

LYKOGIANNI, Maira et al. Do pesticides promote or hinder sustainability in agriculture? The challenge of sustainable use of pesticides in modern agriculture. **Science of the Total Environment**, v. 795, p. 148625, 2021.

MACCHI, Piero. The connubium between crystallography and quantum mechanics. **Crystallography Reviews**, v. 26, n. 4, p. 209-268, 2020.

MACRAE, Clare F. et al. Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. **Journal of applied crystallography**, v. 53, n. 1, p. 226-235, 2020.

MANZONI, Fabio; FAHL, Benjamin; ZOBEL, Mirijam. Improved Structural Description of Different  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Materials Using Disordered  $\delta$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Phase via X-ray Pair Distribution Function Analysis. **Catalysts (2073-4344)**, v. 14, n. 4, 2024.

MARQUES, Luiz. Waste and Industrial Intoxication. **Capitalism and Environmental Collapse**, p. 97-129, 2020.

MASRATI, Gal et al. Integrative structural biology in the era of accurate structure prediction. **Journal of Molecular Biology**, v. 433, n. 20, p. 167127, 2021.

MATADA, Basavarajaiah Suliphuldevara; PATTANASHETTAR, Raviraj; YERNALE, Nagesh Gunavanthrao. A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 32, p. 115973, 2021.

MAVEYRAUD, Laurent; MOUREY, Lionel. Protein X-ray crystallography and drug discovery. **Molecules**, v. 25, n. 5, p. 1030, 2020.

MEDEMA, Marnix H.; ROND, Tristan; MOORE, Bradley S. Mining genomes to illuminate the specialized chemistry of life. **Nature Reviews Genetics**, v. 22, n. 9, p. 553-571, 2021.

MEIER, Eric; SEICHTER, Wilhelm; MAZIK, Monika. Combination of Hydrogen and Halogen Bonds in the Crystal Structures of 5-Halogeno-1 H-isatin-3-oximes: Involvement of the Oxime Functionality in Halogen Bonding. **Molecules**, v. 29, n. 5, p. 1174, 2024.

MELO, D. V.; FUQUEN, R. Moreno; ELLENA, Javier. Determinación estructural por difracción de rayos x de monocristal de fenilbenzamidias y estudios complementarios. **Libro de Resúmenes**, 2018.

MERGA, Lemessa B. et al. Biological and chemical monitoring of the ecological risks of pesticides in Lake Ziway, Ethiopia. **Chemosphere**, v. 266, p. 129214, 2021.

MEYER, Alexandre Robison. Interações intermoleculares e topologia molecular no empacotamento cristalino de 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis. 2013.

MICHELINI, Lidiane Jorge et al. SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL, AVALIAÇÃO ANTITUMORAL E ANTIFÚNGICA DE QUINOLINONAS DERIVADAS DE CHALCONAS SULFONAMIDAS. 2020. Tese doutorado em Química-Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2020.

MILEO, Paulo GM et al. Nanoscale analysis of plastic contaminants migration in packaging materials and potential leaching into model food systems. 2024.

MILLÁN, Claudia et al. Assessing the utility of CASP14 models for molecular replacement. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 89, n. 12, p. 1752-1769, 2021.

MISRA, H. S.; RAJPUROHIT, Y. S.; KHAIRNAR, N. P. Pyrroloquinoline-quinone and its versatile roles in biological processes. **Journal of biosciences**, v. 37, p. 313-325, 2012.

MITTLER, Ron; BLUMWALD, Eduardo. Genetic engineering for modern agriculture: challenges and perspectives. **Annual review of plant biology**, v. 61, n. 1, p. 443-462, 2010.

MOHASIN, Md et al. A Review on Synthesis and Biological Applications of Quinoline Derivative as Fused Aromatic Compounds. **Polycyclic Aromatic Compounds**, p. 1-30, 2024.

MONACO, Stéphanie et al. Automatic processing of macromolecular crystallography X-ray diffraction data at the ESRF. **Journal of applied crystallography**, v. 46, n. 3, p. 804-810, 2013.

MONTEIRO, Diana CF et al. 3D-MiXD: 3D-printed X-ray-compatible microfluidic devices for rapid, low-consumption serial synchrotron crystallography data collection in flow. **IUCrJ**, v. 7, n. 2, p. 207-219, 2020.

- MOLDOVAN, Alexandru A.; MALONEY, Andrew GP. Surface Analysis— From Crystal Structures to Particle Properties. **Crystal Growth & Design**, 2024.
- MORADKHANI, Mohammadmehdi; NAGHIPOUR, Ali; TYULA, Yunes Abbasi. Ab initio investigation of the competition of pnictogen, halogen, and hydrogen bonds resulting from the interactions between cyanophosphine and hypohalous acids. **Journal of Molecular Modeling**, v. 30, n. 1, p. 15, 2024.
- MORENO, Niurka Meneses. Agrohomeopatía como alternativa a los agroquímicos. **Revista Médica de Homeopatía**, v. 10, n. 1, p. 9-13, 2017.
- NAM, Ki Hyun. Processing of Multicrystal Diffraction Patterns in Macromolecular Crystallography Using Serial Crystallography Programs. **Crystals**, v. 12, n. 1, p. 103, 2022.
- NAVEED, M. et al. The life history of pyrroloquinoline quinone (PQQ): a versatile molecule with novel impacts on living systems. **Mol Biol**, v. 1, p. 29-46, 2016.
- NAYARISSERI, Anuraj; HOOD, Elizabeth A. Advancement in microbial cheminformatics. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 18, n. 29, p. 2459-2461, 2018.
- NICHOLS, Charlie et al. Mining the PDB for tractable cases where X-ray crystallography combined with fragment screens can be used to systematically design protein–protein inhibitors: two test cases illustrated by IL1 $\beta$ -IL1R and p38 $\alpha$ -TAB1 complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 14, p. 7559-7568, 2020.
- NIRAJ, Ravi Ranjan Kumar; SAINI, Vandana; KUMAR, Ajit. QSAR analyses of organophosphates for insecticidal activity and its in-silico validation using molecular docking study. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 886-894, 2015.
- OJA, Vahur; SUUBERG, Eric M. Oil shale processing, chemistry, and technology. **Fossil Energy**, p. 47-83, 2020.
- ORVILLE, Allen M. Recent results in time resolved serial femtosecond crystallography at XFELs. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 65, p. 193-208, 2020.
- OSMAN, A. I. et al. Machine learning and computational chemistry to improve biochar fertilizers: a review. **Environmental Chemistry Letters** 2023 21:6, v. 21, n. 6, p. 3159–3244, 17 ago. 2023.
- OZAKI, Yoshihiko et al. Automated crystal structure analysis based on blackbox optimisation. **npj Computational Materials**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2020.
- OSCURATO, Stefano L. et al. Large-Scale Multiplexed Azopolymer Gratings with Engineered Diffraction Behavior. **Advanced Materials Interfaces**, v. 8, n. 21, p. 2101375, 2021.
- PAN, Chen; HAN, Yafeng; LU, Jiping. Design and optimization of lattice structures: A review. **Applied Sciences**, v. 10, n. 18, p. 6374, 2020.

PAN, Jianjun et al. Structural and mechanical properties of cardiolipin lipid bilayers determined using neutron spin echo, small angle neutron and X-ray scattering, and molecular dynamics simulations. **Soft matter**, v. 11, n. 1, p. 130-138, 2015.

PAN, Min-Hsiung et al. Antiobesity molecular mechanisms of action: Resveratrol and pterostilbene. **BioFactors**, v. 44, n. 1, p. 50-60, 2018.

PARVARINEZHAD, Sakineh; SALEHI, Mehdi. Synthesis, characterization, crystal structures, Hirshfeld surface analysis and DFT computational studies of new Schiff Bases derived from Phenylhydrazine. **Journal of Molecular Structure**, v. 1222, p. 128780, 2020.

PAZ, Regiane Elvira Riquena Barbosa da et al. Desafios decoloniais à prática da agricultura orgânica no município de Dourados/MS face à hegemonia no uso de agroquímicos. 2021.

PENG, Jiali et al. Crystallization of CsPbBr<sub>3</sub> single crystals in water for X-ray detection. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1531, 2021.

PEREIRA, Ramalho Jair Felipe Garcia; AMARAL SOBRINHO, Nelson Moura Brasil; XAVIER, Ary Carlos Velloso. Contaminação da microbacia de Caetés com metais pesados pelo uso de agroquímicos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, v. 35, n. 1, p. 1-10, 2000.

PETER, Zugenmaier. Order in cellulose: Historical review of crystal structure research on cellulose. **Carbohydrate polymers**, v. 254, p. 117417, 2021.

PICCIRILLO, Erika; AMARAL, Antonia Tavares do. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. **Química Nova**, v. 41, p. 662-677, 2018.

PINTO, Camila Batista et al. Ligações químicas em complexos de metais de transição: estrutura e densidade eletrônica em cristais. 2022.

PIRAS, CRISTIANO. Il ruolo della Spettroscopia NMR allo stato solido in Cristallografia. 2022.

PHILLIPS, Matthew William Archer. Agrochemical industry development, trends in R&D and the impact of regulation. **Pest management science**, v. 76, n. 10, p. 3348-3356, 2020.

PLANA-RUIZ, S. et al. Fast-ADT: A fast and automated electron diffraction tomography setup for structure determination and refinement. **Ultramicroscopy**, v. 211, p. 112951, 2020.

PROBST, Daniel; REYMOND, Jean-Louis. A probabilistic molecular fingerprint for big data settings. **Journal of cheminformatics**, v. 10, p. 1-12, 2018.

QUAN, Z., Wei, Q. & Ma, D. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry General and Green Synthesis of dihydropyrimidinones in Water. 2230–2239 (2009).

RAJ, E. Fantin Irudaya; APPADURAI, M.; ATHIAPPAN, K. Precision farming in modern agriculture. In: **Smart Agriculture Automation Using Advanced Technologies: Data Analytics and Machine Learning, Cloud Architecture, Automation and IoT**. Singapore: Springer Singapore, p. 61-87. 2022.

RAHMANI, Vahid et al. Data reduction for X-ray serial crystallography using machine learning. **Journal of applied crystallography**, v. 56, n. 1, p. 200-213, 2023.

RATHOD, Paresh H. et al. The fate of fluopyram in the soil–water–plant ecosystem: A review. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 260, n. 1, p. 1, 2022.

RENFRO, Brent et al. An Analytical Derivation of the Signal-in-Space Root-Mean-Square User Range Error. **NAVIGATION: Journal of the Institute of Navigation**, v. 71, n. 1, 2024.

RODRIGUES, Sérgio Paulo Jorge; CARIDADE, Pedro. História da química computacional e do uso dos computadores em química. **História da Ciência e Ensino: construindo interfaces**, v. 25, p. 140-153, 2022.

ROGERS, David; HAHN, Mathew. Extended-connectivity fingerprints. **Journal of chemical information and modeling**, v. 50, n. 5, p. 742-754, 2010.

ROJAS, Adrián et al. Supercritical fluid and cocrystallization technologies for designing antimicrobial food packaging PLA nanocomposite foams loaded with eugenol cocrystals with prolonged release. **Chemical Engineering Journal**, v. 481, p. 148407, 2024.

ROMERO, Elkin L. et al. Structural, spectroscopic, and theoretical analysis of a molecular system based on 2-((2-(4-chlorophenylhydrazono) methyl) quinolone. **Revista Colombiana de Química**, v. 47, n. 2, p. 63-72, 2018.

ROSADO-SOLANO, D. et al. Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Computational Studies of 7-Chloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline Derivatives: Search for New Controlling Agents against Spodoptera frugiperda (Lepidoptera: Noctuidae) Larvae. 2019.

ROSAS-LEMUS, Monica et al. The crystal structure of nsp10-nsp16 heterodimer from SARS- CoV-2 in complex with S-adenosylmethionine. **BioRxiv**, 2020.

RUSDIYANA, Eksa; SUTRISNO, Eko; HARSONO, Iwan. A Bibliometric Review of Sustainable Agriculture in Rural Development. **West Science Interdisciplinary Studies**, v. 2, n. 03, p. 630- 637, 2024.

SALEH, Azzam et al. The efficacy of fosthiazate, fluopyram, and paecilomyces lilacinus against field population of globodera rostochiensis. **Nematropica**, v. 52, n. 1, 2022.

SEIBEL, Neusa Fátima; KATO, Talita; LIMA, Andrielly Rosa. Importância da difração de raios X e colorimetria em alimentos. **VERRUCK, S. Avanços em ciência e tecnologia de alimentos. Editora Científica Digital**, v. 6, p. 219-235, 2022.

SCHRIBER, Elyse A. et al. Chemical crystallography by serial femtosecond X-ray diffraction. **Nature**, v. 601, n. 7893, p. 360-365, 2022.

SEGAL, Mark R. Machine learning benchmarks and random forest regression. 2004.

ŞEN, Nilgün et al. Synthesis, structure characterization, Hirshfeld surface analysis, and computational studies of 3-nitro-1, 2, 4-triazol-5-one (NTO): acridine. **Structural Chemistry**, p. 1-15, 2024.

SERDA et al. Análise de textura cristalográfica por difração de raios X em aços IF com diferentes adições de titânio, nióbio e fósforo. **Uniwersytet śląski**, v. 7, n. 1, p. 343–354, 2017.

SGHYAR, Riham et al. Newly synthesized based Schiff of phenylferrocene: molecular and crystal structures, Density Functional Theory calculations, Hirshfeld surface analyses, and improved molecular docking data. **Journal of Molecular Structure**, p. 138747, 2024.

SILIQI, Dritan; SAVIANO, Michele. BIOCRIсталLOGRAFIA: PASSATO, PRESENTE E FUTURO NEL DRUG DISCOVERY. 2020.

SILVA, Paola Jacque De Souza Nascimento Da et al. Determinação da estrutura tridimensional por difração de raios-X da Brazilian Klebsiella Carbapenemase-BKC-1. 2019.

SIMMONS, Chad R. et al. The influence of Holliday junction sequence and dynamics on DNA crystal self-assembly. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 3112, 2022.

SINGH, Mulveer et al. Novel supramolecular co-crystal of 3-aminobenzoic acid with 4-acetyl- pyridine: Synthesis, X-ray structure, DFT and Hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1262, p. 133061, 2022.

SIQUEIRA, Daniel Josengler de. Síntese e caracterização de um novo complexo de cobre (II) com ligante carbazato. 2022.

SGHYAR, Riham et al. Newly synthesized based Schiff of phenylferrocene: molecular and crystal structures, Density Functional Theory calculations, Hirshfeld surface analyses, and improved molecular docking data. **Journal of Molecular Structure**, p. 138747, 2024.

SOUZA, Rafael Aparecido Carvalho et al. Estudos das superfícies de Hirshfeld, docking molecular e análise de parâmetros farmacocinéticos de ADME de complexos de Níquel (II) com tiossemicarbazonas. 2022.

SPEK, Anthony L. Structure validation in chemical crystallography. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 65, n. 2, p. 148-155, 2009.

STANZIONE, Francesca; CHIKHALE, Rupesh; FRIGGERI, Laura. Cambridge Structural Database (CSD)–Drug Discovery Through Data Mining & Knowledge-Based Tools. **Computational Drug Discovery: Methods and Applications**, v. 2, p. 419-440, 2024.

SUBRAMANIYAN, Ramkumar et al. Microwave assisted synthesis, vibrational spectra, Hirshfeld surface and interaction energy, DFT, topology, in silico ADMET and molecular docking studies of 1, 2-bis (4-methoxybenzylidene) hydrazine. **Journal of Molecular Structure**, v. 1278, p. 134946, 2023.

SUZUKI, Kazuto et al. Ein Verbindung-I-Analogon deckt die vorübergehende aktive Spezies eines Zytochrom-P450-Enzymes auf: Einblick in die Stereoselektivität P450-katalysierter Oxidationen. **Angewandte Chemie**, v. 135, n. 13, p. e202215706, 2023.

TALATAHARI, Siamak et al. Crystal structure algorithm (CryStAl): a metaheuristic optimization method. **IEEE Access**, v. 9, p. 71244-71261, 2021.

TSENG, I.-Fan; YOU, Chi-Shian; TSAI, Chia-Cheng. Bragg reflections of oblique water waves by periodic surface-piercing and submerged breakwaters. **Journal of Marine Science and Engineering**, v. 8, n. 7, p. 522, 2020.

TSUJI, Ryutaro et al. Nucleon form factors in  $N_f = 2+1$  lattice QCD at the physical point: Finite lattice spacing effect on the root-mean-square radii. **Physical Review D**, v. 109, n. 9, p. 094505, 2024.

TAHIR, Muhammad Nawaz et al. One-dimensional polymer of copper with salicylic acid and pyridine linkers: Synthesis, characterizations, solid state assembly investigation by hirshfeld surface analysis, and computational studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1297, p. 136956, 2024.

THATIPELLI, Prathyusha; SUJATHA, R. Smart agricultural robot with real-time data analysis using IBM Watson cloud platform. In: **Advances in Clean Energy Technologies: Select Proceedings of ICET 2020**. Springer Singapore. p. 415-427. 2021.

THOMAS, John C.; NATARAJAN, Anirudh Raju; VAN DER VEN, Anton. Comparing crystal structures with symmetry and geometry. **npj Computational Materials**, v. 7, n. 1, p. 164, 2021.

THOMPSON, Amy J. et al. CX-ASAP: a high-throughput tool for the serial refinement and analysis of crystallographic data collected under varying conditions. **Journal of Applied Crystallography**, v. 56, n. 2, p. 558-564, 2023.

TROFF, Ralf W. et al. Alternative motifs for halogen bonding. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 9, p. 1617-1637, 2013.

TROKHYMENKO, Ganna G. et al. Study of harmful effects of pesticides, especially seed producers, on the components of agrocenosis. **Ecological Engineering & Environmental Technology**, v. 23, 2022.

UMETSU, Noriharu; SHIRAI, Yuichi. Development of novel pesticides in the 21st century. **Journal of Pesticide Science**, v. 45, n. 2, p. 54-74, 2020.

VAZ, Wesley Fonseca et al. Desenvolvimento de materiais cristalinos para aplicações agroquímicas: dihidroquinolinas com potencial fungicida e caracterização de produtos de degradação de s-triazinas. 2021.

VAZ, Wesley F. et al. Machine learning prediction of the potential pesticide applicability of three dihydroquinoline derivatives: Syntheses, crystal structures and physical properties. **Journal of Molecular Structure**, v. 1206, p. 127732, 2020a.

VAZ, Wesley F. et al. Structural comparison of five new halogenated dihydroquinoline-4 (1H)- ones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1219, p. 128559, 2020b.

VOSTRIKOVA, Tatiana V. et al. Use of new compounds of the quinoline series as growth and yield stimulants of agricultural crop. **Periodico Tche Quimica**, v. 18, n. 38, 2021.

XIE, Jian-Jian; LIU, Huan-Wen. Analytical study of Bragg resonances by a finite periodic array of congruent trapezoidal bars or trenches on a sloping seabed. **Applied Mathematical Modelling**, v. 119, p. 717-735, 2023.

YAMAGUCHI, Akihiro; ARAI, Satoshi; ARAI, Noriyoshi. Design strategy for blends of biodegradable polyester and thermoplastic starch based on a molecular dynamics study of the phase-separated interface. **Carbohydrate Polymers**, p. 122005, 2024.

YANG, Guobin et al. A one pot three-component reaction for the preparation of dihydroquinolines with two different ketones and aromatic amines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 48, p. 10167-10171, 2017.

YANG, Taimin et al. Single-crystal structure determination of nanosized metal–organic frameworks by three-dimensional electron diffraction. **Nature Protocols**, v. 17, n. 10, p. 2389- 2413, 2022.

YANG, Yunfeng et al. Application and Progress of Machine Learning in Pesticide Hazard and Risk Assessment. **Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 2-16, 2024.

YU, Deyou et al. Electronic structure modulation of iron sites with fluorine coordination enables ultra-effective H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> activation. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 2241, 2024.

WAN, Yuejuan et al. Efficient organic light-emitting transistors based on high-quality ambipolar single crystals. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 12, n. 39, p. 43976-43983, 2020.

WANG, Jing et al. In silico Structure–Based Investigation of Key Residues of Insecticidal Activity of Sip1Aa Protein. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 984, 2020.

WERNER, Jen E.; SWIFT, Jennifer A. Data mining the Cambridge Structural Database for hydrate–anhydrate pairs with SMILES strings. **CrystEngComm**, v. 22, n. 43, p. 7290-7297, 2020.

WEYESA, Abdanne; MULUGETA, Endale. Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. **RSC advances**, v. 10, n. 35, p. 20784-20793, 2020.

WICKSTRAND, Cecilia et al. A tool for visualizing protein motions in time-resolved crystallography. **Structural dynamics**, v. 7, n. 2, 2020.

WINTER, Graeme; MCAULEY, Katherine E. Automated data collection for macromolecular crystallography. **Methods**, v. 55, n. 1, p. 81-93, 2011.

WLODAWER, Alexander; DAUTER, Zbigniew; JASKOLSKI, Mariusz. Protein crystallography. **Methods in Molecular Biology**, v. 1607, p. 595-610, 2017.

WU, Zijie; COLLINS, Audrey M.; JAYARAMAN, Arthi. Understanding Self-Assembly and Molecular Packing in Methylcellulose Aqueous Solutions Using Multiscale Modeling and Simulations. **Biomacromolecules**, 2024.

ZHAN, Ke et al. Impact of thermomechanical reprocessing on multilayer plastic packaging blend. **Polymer Degradation and Stability**, p. 110710, 2024.

ZHANG, Xiaojuan et al. Cationic Pd (II)-catalyzed arylyative cyclization of N-(2-formylaryl) alkynamides: An efficient route to 2-quinolinones. **Tetrahedron**, v. 73, n. 12, p. 1541-1550, 2017.