

Aplicação do método semiempírico RM1 (Recife Model 1) e do Software MOPAC para a descrição teórica da estrutura eletrônica do Xanthohumol (2',4',6',4-tetrahidroxi-3'-prenil-chalcona)

Application of the Semiempirical RM1 method (Recife Model 1) and the MOPAC Software for the theoretical description of the electronic structure of Xanthohumol (2',4',6',4-tetrahydroxy-3'-prenyl-chalcone)

Rebeca Oliveira Golçalves¹, Beatriz Pereira do Nascimento¹ e Rodrigo Veiga Tenório de Albuquerque^{1*}

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Ciências e Tecnologias (DCT),
Jequié-Ba, Brasil. 45200-000.

*E-mail: rvtalbuquerque@uesb.edu.br

Resumo

Neste trabalho, as propriedades eletrônicas do xanthohumol foram obtidas usando cálculos quânticos computacionais e o método semiempírico RM1. Foram calculadas diversas propriedades tais como: modos vibracionais na região do infravermelho, a superfície de potencial eletrostático, a morfologia dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO e a análise da densidade eletrônica populacional de cada átomo constituinte da molécula estudada. Os resultados mostraram que a geometria molecular otimizada levou à obtenção de espectros vibracionais com bandas características às quais puderam ser correlacionadas com as observadas experimentalmente. A morfologia dos orbitais HOMO/LUMO, o mapa de potencial eletrostático e a análise populacional, usando o modelo de Mulliken, mostraram que a molécula apresenta regiões suscetíveis a ataques eletrofílicos e nucleofílicos bem caracterizados, sendo que a densidade eletrônica está bastante localizada nos átomos de oxigênio do grupo carbonila, seguido pelos átomos de oxigênio dos grupos hidroxila. Por outro lado, observou-se que os átomos de hidrogênio em toda a molécula possuem déficit de elétrons, acompanhados pelos átomos de carbono que estão ligados aos átomos de oxigênio. Por outro lado, o restante dos átomos de carbono presente na molécula possui excesso de carga negativa localizada. Nesse contexto, o método semiempírico RM1 mostrou-se bastante apropriado para a descrição teórica da molécula do xanthohumol.

Palavras-chave: Química Quântica Computacional, Método Semiempírico RM1, xanthohumol.

Abstract

In this paper, the electronic properties of xanthohumol were obtained by using computational quantum calculations and the semiempirical method RM1. Several properties were calculated, such as: vibrational modes in the infrared region, the electrostatic potential surface, the morphology of the HOMO / LUMO boundary orbital and the electronic population analysis of each atom that constitutes the studied molecule. The results showed that the optimized molecular geometry led to the obtaining of vibrational spectra with characteristic bands which could be correlated with those observed

experimentally. The morphology of the HOMO / LUMO orbitals, the electrostatic potential map and population analysis, using the Mulliken model, showed that the molecule presents regions susceptible to well-characterized electrophilic and nucleophilic attacks, with the electronic density being quite localized in the atoms of oxygen of the carbonyl group, followed by the oxygen atoms of the hydroxyl groups. On the other hand, it was observed that the hydrogen atoms in the entire molecule have a deficit of electrons, accompanied by the carbon atoms that are linked to the oxygen atoms. On the other hand, the rest of the carbon atoms present in the molecule have a localized excess of negative charge. In this context, the RM1 semiempirical method proved to be quite appropriate for the theoretical description of the xanthohumol molecule.

Keywords: Computational Quantum Chemistry, RM1 Semiempirical Method, xanthohumol.

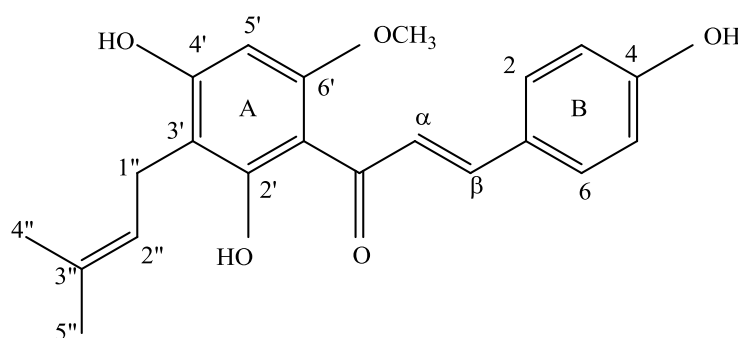
Introdução

O desenvolvimento técnico e científico experimentado pela humanidade, principalmente no século XX, mostrou que a Química é, em sua essência, governada por uma série de princípios alicerçados nas ideias da mecânica quântica. Dessa forma, a rápida evolução tanto da capacidade de processamento dos computadores, bem como o desenvolvimento de diversos métodos computacionais, permitiu a compreensão e a previsão de propriedades de sistemas cada vez mais complexos, sejam em nível molecular ou atômico [1,2]. Por volta da década de 1920, os primeiros métodos computacionais foram sendo desenvolvidos visando, principalmente, a resolução das equações de onda de sistemas polieletrônicos. Esses métodos foram sendo conhecidos como métodos *ab initio* (do início), sendo o método *ab initio* mais simples e difundido o Método Hartree-Fock. Os métodos *ab initio* ganharam grande notoriedade no que se refere ao cálculo de diversas propriedades atômicas e moleculares em sistemas com grande simplicidade tais como: geometrias moleculares, energias, frequências vibracionais, espectros eletromagnéticos, potenciais de ionização e afinidades eletrônicas, além de momentum dipolar [3,4]. No entanto, os métodos *ab initio* possuem algumas desvantagens como o elevado “custo computacional”, pois demandam, na maioria das vezes, de grande alocação de recursos computacionais como espaço em disco e alocação de memória, sendo na maioria das vezes tediosos e inacessíveis.

Nesse contexto, visando superar essas dificuldades, por volta da década de 1950 algumas ideias iniciais para o desenvolvimento de novos métodos computacionais, os quais pudessem ser mais rápidos e tivessem a precisão adequada no tratamento quântico-matemático para diversos problemas reais começaram a ganhar corpo. Esses métodos anos depois viriam a ser conhecidos como métodos semiempíricos de estrutura eletrônica, pois na sua essência utilizam diversas simplificações baseadas em dados experimentais ou mesmo dados obtidos por diversos métodos de cálculos mais avançados e precisos [5]. Os métodos semiempíricos têm a sua raiz nos modelos propostos por Hückel em 1931 visando o tratamento de moléculas planares contendo conjugações do tipo π , seguido pelo trabalho de Hoffmann em 1963, o qual estendeu os conceitos para sistemas não-planares e em 1965 Pople et al., introduziram o primeiro formalismo quântico para o método semiempírico que consistia na consideração da antissimetria da função de onda para os elétrons de valência, sendo essa abordagem conhecida como CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*), o qual foi evoluindo para diversos outros tipos de formalismos tais como: INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*), ZINDO (Zerner's INDO), NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) e por fim o MNDO (*Modified Neglect of Differential Overlap*). Em 1985, o método AM1 (Austin Model 1) é apresentado à comunidade científica, o qual se torna um dos modelos mais extensivamente usados, pois garante uma boa relação entre custo computacional e precisão. Alguns anos depois, os métodos PM3 e PM6 são desenvolvidos e tornam-se também bastante utilizados no meio científico. Recentemente, grupos de pesquisas nacionais desenvolveram parcerias para o desenvolvimento de um novo método semiempírico a partir da reparametrização do modelo AM1, o qual foi chamado de método RM1

(Recife Model 1) o qual, ao longo dos anos tem ganhado robustez e grande aplicabilidade para a obtenção de diversas propriedades nos mais variados tipos de sistemas químicos, tais como fármacos principalmente [6,7]

O xanthohumol (XN), Figura 1, é um composto flavonoide, e o prenilado chalcona mais abundante encontrado nas glândulas de lupulina do lúpulo (*Humulus lupulus* L.). O lúpulo tem domínio na indústria cervejeira, conferindo amargor e sabor à cerveja, sendo assim, a principal fonte dietética de xanthohumol e afins prenilflavonóides [8]. A isomerização do xanthohumol dá origem a sua flavona correspondente iso-xanthohumol, já o seu homólogo desmetilxanto-humol pode ser convertido em uma mistura de 6-prenilnaringenina e 8-prenilnaringenina. Estes cinco flavonóides prenilados constituem um conjunto de compostos altamente bioativos [9,10].



Esquema 1: Estrutura química da molécula do xanthohumol.

Nos últimos anos, por conta da ampla gama de potenciais, o xanthohumol e outras chalconas preniladas tem sido fonte de inúmeras investigações. Foram encontradas atividades anti-proliferativas potentes de xanthohumol e 6-prenilnaringenina para as células de câncer de próstata PC-3 e DU145. Estudos sugerem que o xanthohumol é eficaz contra o HIV-1 além de ter sido patenteado como um medicamento para tratamento da osteoporose [10,11]. Enquanto o Xanthohumol foi caracterizado como agente quimiopreventivo do câncer, o 8-prenilnaringenina, um produto de isomerização do desmetilxanto-humol, é conhecido como o fitoestrogênio mais potente isolado até hoje [12]. O prenilflavonóide Xanthohumol também mostrou atividade antiproliferativa no câncer, linhas celulares derivadas de câncer de mama humano, câncer de cólon e câncer de ovário in vitro, além de apresentar atividade antioxidante na inibição da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade [13,14]. Nesse contexto, nesse trabalho foi avaliado o desempenho do método semiempírico RM1 para a caracterização das propriedades eletrônicas da molécula do Xanthohumol (2',4',6',4-tetrahidroxi-3'-prenil-chalcona).

Método Computacional

Neste trabalho, todos os cálculos foram realizados usando o software MOLPAC-2016 [15] em um computador pessoal HP (*Hewlett-Packard*) equipado com processador de 2 núcleos CORE i5VPRO e 6Gb de memória RAM. Em uma primeira etapa, foi construído o arquivo de entrada, ou seja, a estrutura molecular da molécula do xanthohumol em 3D, considerando a disposição espacial de todos os átomos constituintes em um sistema de coordenadas cartesianas (xyz) a partir do SOFTWARE AVOGADRO. Após essa etapa, foi realizado um cálculo de otimização da disposição espacial desses átomos visando à obtenção de uma estrutura molecular com menor energia de interação eletrônica (*ground state*). A partir dessa estrutura obtida, foi realizado um novo cálculo visando à obtenção dos modos de frequências vibracionais com a intenção de se verificar se a estrutura obtida na primeira etapa possuía realmente um mínimo energético, o que pode ser verificado pela ausência de modos vibracionais com frequências negativas (frequências imaginárias). Nesse trabalho, foram calculadas

diversas propriedades eletrônicas tais como: (i) as energias dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO, (ii) a superfície de potencial eletrostático (ESP), e (iii) as cargas atômicas via análise populacional de Mulliken. Em todos os casos, foi aplicado o método semiempírico de estrutura eletrônica usando o Hamiltoniano relativo ao modelo RM1 (Recife Model 1). Para a visualização das propriedades moleculares calculadas foram utilizados os softwares Jmol [16] e MoCalc2012 [17], ambos de código aberto.

Resultados e Discussão

A Figura 2 apresenta a estrutura molecular do xanthohumol otimizada a partir da aplicação do Hamiltoniano RM1 com os átomos constituintes enumerados. A disposição espacial dos átomos mostrou que os grupos hidroxila presentes no anel benzênico “tipo A” foi assimétrica, com o átomo H10 o qual se encontra ligado ao átomo de O8 com uma disposição em direção ao grupo prenil. Por outro lado, o átomo de H9, ligado ao O7, apresentou uma disposição afastando-se do grupo prenil, fato que pode estar relacionado à diminuição da interação eletrônica (forças de repulsão) entre as nuvens do oxigênio do grupo hidroxila e o grupo carbonila (C = O) dos átomos C11 – O12. Pode ser observado também que o anel benzênico do tipo B sofreu uma torção, de cerca de $41,5^\circ$, em relação ao plano no qual estão presentes a insaturação do tipo sp^2 para os átomos de carbono C13 e C14. Observa-se também que o anel benzênico do tipo A também se deslocou em cerca de $58,2^\circ$ em relação ao mesmo plano. Observou-se também que o grupo prenil, por ser bastante volumoso, desloca-se no sentido contrário à molécula visando a minimizar repulsões eletrônicas que possam aumentar a energia molecular.

A Figura 3 apresenta o mapa de potencial eletrostático para a molécula estudada. A densidade eletrônica da molécula é representada por uma superfície gerada em torno da molécula apresentando um gradiente de cores em que temos as regiões com alta densidade eletrônica representadas por uma coloração avermelhada e a região com coloração azulada representando as regiões com baixa densidade eletrônica. Nesse contexto, os cálculos mostraram que o grupo carbonila é o ponto da molécula com maior densidade eletrônica, seguido pelos átomos de oxigênio nos grupos hidroxila indicando, com isso, ser esse região da molécula bastante suscetível ao ataque de compostos/espécies eletrofílicas. Por outro lado, observa-se que os átomos de hidrogênio possuem uma baixa densidade eletrônica, principalmente nos grupos hidroxila e ao redor dos anéis aromáticos.

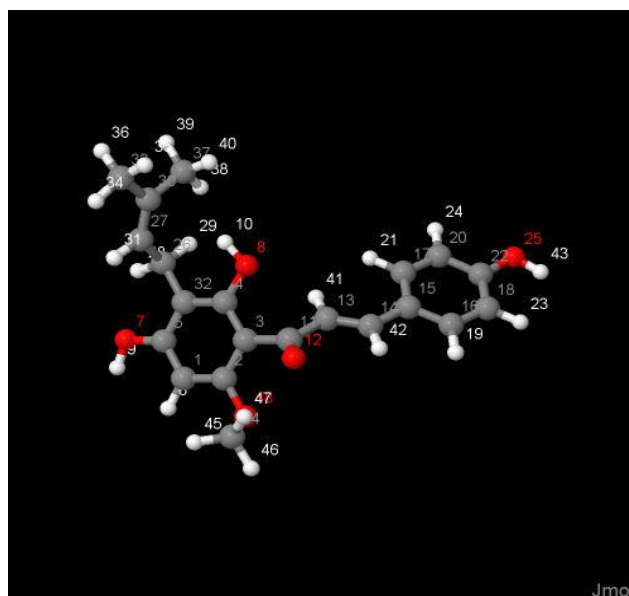


Figura 2: Estrutura molecular otimizada, com os átomos numerados, para a molécula do xanthohumol usando o método de cálculo RM1, obtido a partir do software Jmol.

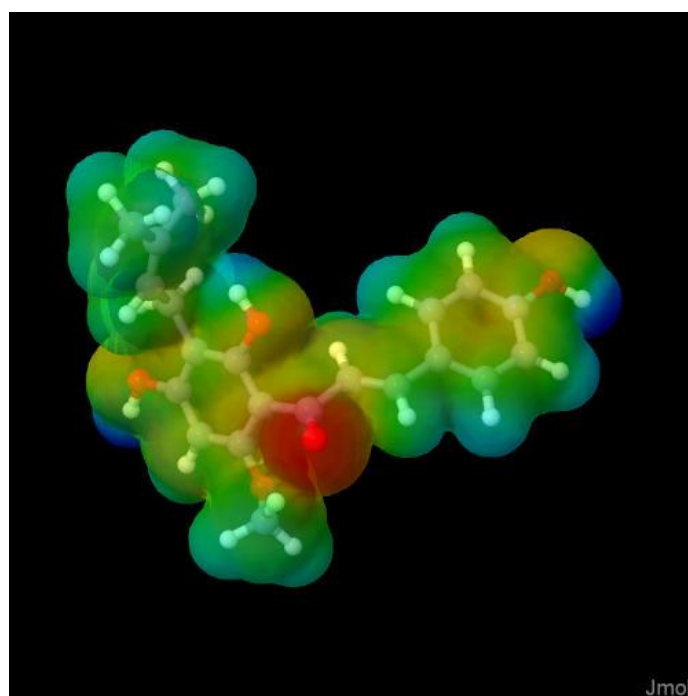


Figura 3: Mapa de potencial eletrostático calculado para a molécula do xanthohumol, obtido a partir do software Jmol.

A Figura 4 apresenta o espectro contendo os modos vibracionais calculados na região do infravermelho do espectro eletromagnético e a Tabela 01 apresenta as frequências vibracionais mais intensas para a molécula do Xanthohumol.



Figura 4: Espectro vibracional na região do infravermelho calculado para a molécula do Xanthohumol usando o Hamiltoniano RM1, obtido pelo software MoCalc2012.

A comparação das bandas vibracionais calculadas pelo método RM1 podem ser comparadas com valores experimentais como apresentado no trabalho de Arczewska *et al.*, 2013 [18]. É bastante conhecido na literatura que os métodos teóricos para os cálculos de frequências vibracionais tendem a obter bandas deslocadas para regiões com maiores números de ondas. Essas distorções são originadas pelas aproximações presentes no método semiempírico e a ausência dos métodos de correlação eletrônica e dos modos anarmônicos vibracionais [19,20]. Dessa forma, considerando os modos vibracionais com maiores intensidades no espectro obtido, podemos destacar as três bandas presentes em 978, 1060 e 1183 cm^{-1} , as quais estão relacionadas aos modos de estiramento *trans* do grupo $\text{HC}=\text{CH}-$, vibrações características da molécula de benzeno substituída e estiramentos de ligações simples carbono-carbono (C-C) e carbono oxigênio (C-O), respectivamente. Observou-se também bandas características de modos de torção em 1380 e 1474 cm^{-1} , relacionadas aos grupos (O-H) e (C-C), respectivamente. Os modos vibracionais do grupo carbonila podem ser vistos em cerca de 1680 cm^{-1} e, na região de maior frequência, 3091 e 3296 cm^{-1} , os modos característicos dos grupos CH_2/CH_3 e o grupo hidroxila (OH), respectivamente.

O perfil morfológico dos orbitais eletrônicos em uma molécula desempenha papel fundamental na elucidação da localização dos sítios reativos em uma molécula os quais possam sofrer ataques eletrofílicos ou nucleofílicos, pois nessas regiões são encontrados os elétrons de maior energia em uma molécula. Espécies eletrofílicas tendem a “atacar” uma molécula na região onde a densidade eletrônica originada pelo orbital HOMO (orbital ocupado com energia mais alta) é mais forte. Por outro lado, espécies nucleofílicas tendem a interagir em regiões da molécula onde o orbital LUMO (orbital desocupado de menor energia) é mais forte [4,21]. Nesse contexto, a Figura 05 apresenta os perfis dos orbitais HOMO e LUMO para a molécula do Xanthohumol.

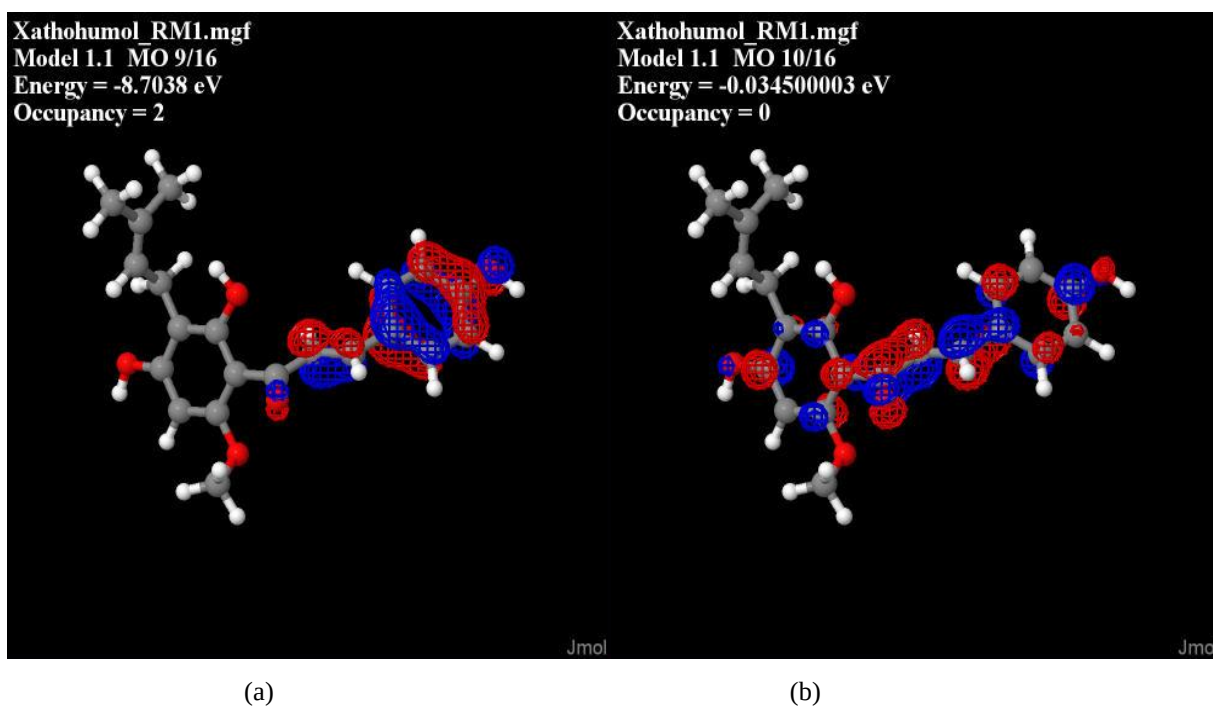


Figura 5: Perfil dos orbitais de fronteira HOMO (a) e LUMO (b) da molécula do xanthohumol.

Os resultados mostraram que a densidade eletrônica do orbital HOMO está dispersa parte no anel benzênico “B”, ao longo das ligações insaturadas, parte nos carbonos α e β do grupo $\text{HC}=\text{CH}-$ e uma parte localizada no átomo de oxigênio do grupo hidroxila (O25). Por outro lado, a topologia do orbital LUMO mostra que ataques nucleofílicos são mais prováveis ao longo dos átomos de carbono nos anéis aromáticos e ao longo dos átomos de carbono C11-C13 e C14-C15.

A análise populacional de Mulliken é um método bastante difundido para a determinação das cargas atômicas parciais em uma determinada molécula. Como é bastante conhecido, cada elemento químico tem uma capacidade diferente de atrair o par eletrônico proveniente de uma ligação química, gerando assim, a deformação da nuvem eletrônica oriunda da formação do orbital molecular. Podem ser extraídas diversas informações de grande relevância sobre a estrutura eletrônica da molécula em determinadas posições da molécula em estudo, mas deve-se sempre levar em consideração que os resultados obtidos podem ser fortemente dependentes dos métodos de cálculos utilizados [22].

A Tabela 1 mostra os resultados da análise populacional de Mulliken para a molécula do xanthohumol. Deve-se salientar que os resultados apresentam somente os elétrons pertencentes à camada de valência, visto que o método semiempírico de estrutura eletrônica, visando a simplicidade dos cálculos, desconsidera os elétrons mais internos (elétrons do *core*). Dessa forma, os átomos de carbono, oxigênio e hidrogênio possuem, no estado fundamental e quando não ligados, 4 elétrons, 6 elétrons e 1 elétron na camada de valência, respectivamente.

Tabela 1. Análise eletrônica populacional (η) considerando o modelo de Mulliken e o método RM1.

Átomo	(η)	Átomo	(η)	Átomo	(η)
C1	4,406	C17	4,074	C33	4,263
C2	3,725	C18	4,294	H34	0,896
C3	4,324	H19	0,838	H35	0,895
C4	3,756	C20	4,224	H36	0,893
C5	3,752	H21	0,831	C37	4,272
H6	0,799	C22	3,855	H38	0,899
O7	6,318	H23	0,827	H39	0,886
O8	6,328	H24	0,809	H40	0,893
H9	0,738	O25	6,318	H41	0,806
H10	0,721	C26	4,107	H42	0,822
C11	3,555	C27	4,232	H43	0,747
O12	6,361	H28	0,856	C44	4,116
C13	4,303	H29	0,895	H45	0,919
C14	4,043	C30	4,082	H46	0,877
C15	4,136	H31	0,827	H47	0,880
C16	4,059	C32	4,260	O48	6,285

Foi possível observar que os átomos de carbono presentes nos anéis aromáticos “A” e “B” possuem um aumento da densidade eletrônica oriunda das ligações duplas em hibridização do tipo sp^2 . No entanto, os átomos de carbono ligados aos grupos hidroxila (C4, C5 e C22) sofreram uma diminuição das suas densidades eletrônicas devido à presença da ligação com os átomos de oxigênio (O7, O8 e O25), os quais possuem maior capacidade de distorcer a nuvem eletrônica da ligação química C-O, ficando, dessa forma, com um excesso de densidade eletrônica. Efeito semelhante ocorre com o carbono (C2), ligado ao oxigênio (O48), mas nesse caso observou-se que a presença do grupo metil (CH_3) não permite que o átomo de oxigênio venha a ter uma densidade eletrônica tão alta quanto os átomos de oxigênio dos grupos hidroxila. Os resultados mostraram que o átomo de oxigênio da carbonila (O12) possui a maior densidade populacional, indicando, com isso, que essa região da molécula é a mais suscetível à ataques eletrofílicos o que está de acordo com os resultados apresentados pelo mapa de potencial eletrostático (Figura 03). Quando observamos o comportamento das densidades populacionais para os átomos de hidrogênio, verificamos que a interação desses átomos com átomos de carbono e oxigênio, levam, em todos os casos, à diminuição da densidade eletrônica devido aos valores serem sempre menores do que 1,000. Destacada também o fato de que os átomos de hidrogênio ligados a átomos de oxigênio sofrerem uma maior deficiência eletrônica, fato que está de acordo com a maior eletronegatividade dos átomos de oxigênio, frente aos átomos de carbono.

Considerações Finais

Os resultados obtidos mostraram que o método semiempírico, usando o Hamiltoniano RM1, foi apropriado para obter diversas propriedades eletrônicas e estruturais para a molécula do xanthohumol. As propriedades eletrônicas calculadas (superfície de potencial eletrostático (ESP)) e a análise populacional de Mulliken, bem como as características vibracionais mostraram estar em boa concordância com as propriedades experimentais catalogadas para compostos análogos. Nesse contexto, o método semiempírico de estrutura eletrônica e o software MOPAC (Molecular Orbital Package) são excelentes ferramentas de cálculo para a caracterização das propriedades quântico-moleculares de moléculas conhecidas, bem como a previsão de diversas propriedades de outros compostos que eventualmente sejam desconhecidos ou em fase de desenvolvimento.

Referências

- [1] J. Simons; J. Nichols, “Quantum Mechanics in Chemistry”, Oxford University Press, New York, 1997.
- [2] N. H. Morgon; K. Coutinho, “Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular”, Ed. Livraria da Física, São Paulo, 2007.
- [3] D. B. Cook, “Handbook of Computational Quantum Chemistry”, DOVER, New York, 2005.
- [4] E.G. Lewars, “Computational Chemistry”, 2nd edition, SPRINGER, New York, 2011.
- [5] J.D.L. Dutra; W.A.L.J. Melo; R.O.Freire; M.A.Machado-Filho, Avaliação de Métodos Químico-Quânticos para a predição de Propriedades Eletrônicas e Estruturais, Exatas Online, 10(2) (2020) 95-127.
- [6] N.B.D. Lima; G.B. Rocha; R.O.Freire; A.M. Simas, RM1 Semiempirical Model: Chemistry, Pharmaceutical Research, Molecular Biology and Materials Science, J. Braz. Chem. Soc., 30(4) (2019) 683-716.
- [7] G. B. Rocha; R.O. Freire; A. M. Simas; J.J.P. Stewart, RM1: A Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br and I, J. Comput. Chem., 27 (2006) 1101-1111.
- [6] C. Almaguer; C. Schonberger; M. Gastl; E.K. Arendt; T. J. Becker, Humulus lupulus – a story that begs to be told: a review *Inst. Brew.* 120 (2014) 289-314.
- [7] L. Delmullea; A. Bellahce`neb; W. Dhoogec; F. Comhairec; F. Roelensa; K. Huvaerea; A. Heyericka; V. Castronovob; D. Keukeleireia, Anti-proliferative properties of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus* L.) in human prostate cancer cell lines. *Phytomedicine* 13 (2006) 732–734
- [8] J.F. Stevens; A.W. Taylor; J.E. Clawson; M.L. Deinzer, Fate of xanthohumol and related prenylflavonoids from hops to beer. *J. Agric. Food Chem.* 47 (1999) 2421–2428.
- [9] Q. Wang; Z. Ding; J. Liu; Y. Zheng, Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*. *Antiviral Research* 64 (2004) 189–194
- [10] U.S. Patent 5679716 (1997).
- [11] J.F. Stevens; J.E. Page, Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry* 65 (2004) 1317–1330
- [12] C.L. Miranda; J.F. Stevens; A. Helmrich; M.C. Henderson; R.J. Rodriguez; Y.H. Yang; M.L. Deinzer; D.W. Barnes; D.R. Buhler, Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from Hop (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem. Toxicol.* 37 (1999) 271–285.
- [13] C.L. Miranda; J.F. Stevens; V. Ivanov; M. McCall; B. Frei; M.L. Deinzer; D.R. Buhler, Antioxidant and prooxidant actions of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro. *J.Agric. Food Chem.* 48, (2000) 3876–3884.
- [14] C.L. Miranda, Y.H. Yang; M.C. Henderson; J.F. Stevens; G. Santana-Rios; M.L. Deinzer, D.R. Buhler, Prenylflavonoids from hops inhibit the metabolic activation of the carcinogenic heterocyclic amine 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline, mediated by c-DNA-expressed human CYP1A2. *Drug Metab. Dispos.* 28, (2000) 1297–1302.
- [15] MOPAC2016, J.J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA
- [16] Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. <http://www.jmol.org/>

- [17] D. B. Depizzol; M.H.M. Paiva; T.O.Santos; A.C.Gaudio, MoCalc: A New Graphical User Interface for Molecular Calculations, *J. Comput. Chemistry*, 26 (2005) 142-144.
- [18] M. Arczewska, D.M. Kaminski, E. Gorocka, D. Pociecha, E. Roj, A.Slawinska-Brych, M. Gagos, The molecular organization of prenylated flavonoid xanthohumol in DPPC multibilayers: X-ray diffraction and FTIR spectroscopic studies, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1828 (2013) 213-222.
- [19] D. A. DHAS; I.H. Joe; S.D.D Roy; T.H. Freeda, DFT Computations and Spectroscopy Analysis of a Pesticide: Chlorothanil, *Spectrochimica Acta A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 77 (2010) 36-44
- [20] A. P. SCOTT; L. RADOM, Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Moller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory and Semiempirical Scale Factors, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 16502-16513.
- [21] A. Rauk, "Orbital Interaction Theory on Organic Chemistry", 2nd Edition, John Wiley and Sons, New York, 2001.
- [22] J.J. Philips; M.A. Hudspeth; P.M. Browne Jr.; J.E. Peralta, Basis Set dependence of atomic spin populations, *Chemical Physics Letters*, 495 (2010) 146-150.