UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
NÚCLEO DE QUÍMICA DE HETEROCICLOS

INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E TOPOLOGIA MOLECULAR NO EMPACOTAMENTO CRISTALINO DE 3-AMINO-4-HALO-5-METILISOXAZÓIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Alexandre Robison Meyer

Santa Maria, RS, Brasil
2013

I

INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E TOPOLOGIA MOLECULAR NO EMPACOTAMENTO CRISTALINO DE 3-AMINO-4-HALO-5-METILISOXAZÓIS

por

Alexandre Robison Meyer

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil

2013

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química
Núcleo de Química de Heterociclos

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E TOPOLOGIA MOLECULAR NO EMPACOTAMENTO CRISTALINO DE 3-AMINO-4-HALO-5-METILISOXAZÓIS

elaborada por

Alexandre Robison Meyer

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins – UFSM
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Lucas Colucci Ducati – UNICAMP

Profa. Dra. Clarissa Piccinin Frizzo - UFSM

Santa Maria, 26 de fevereiro de 2013

Aos meus pais **Nilvo Guilherme Meyer** e **Lovane A. Doss Meyer**, pelo incentivo, pelo amor e pelos inúmeros ensinamentos que contribuíram tanto na minha vida pessoal como também me orientaram na vida profissional.

Aos meus irmãos **Evandro** e **Samuel**, pela amizade e companheirismo.

As pessoas que muito contribuíram para a realização desta dissertação, **Kelvis Longhi** e **Aniele Zolin Tier**, meus agradecimentos.

Ao Professor **Marcos A. P. Martins**,
pela orientação na realização deste trabalho e
também pela transmissão de valores éticos e culturais
enriquecendo minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente da pós-graduação em química, em especial a Profa. Dra. Clarissa Piccinin Frizzo, Prof. Dr. Helio G. Bonacorso, Prof. Dr. Nilo Zanatta pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Lucas Colucci Ducati e Dr. Ernesto Schulz Lang, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

Ao Dr. Lucas Colucci Ducati da UNICAMP pelo treinamento no pacote de programas Gaussian e pelo auxilio prestado na elucidação de diversas dúvidas durante este trabalho.

Aos colegas de laboratório e amigos, Kelvis Longhi, Guilherme C. Paveglio, Mara R. B. Marzari, Pâmela S. Vargas, Letícia Valvassori, Andrei L. Belladona, Elisandra Scapim, Caroline R. Bender, Aniele Tier, Izabele Grindi, Lilian Buriol, e ao amigos e ex-colegas, Guilherme da Silva Caleffi, Dayse N. Moreira, Patrick T. Campos, Marciléia Zanatta, Jefferson Trindade Filho, Taiana S. München, Caroline Ferrari Bacim, Mariane Rotta, Bárbara Ferreira Lovato, Onésimo Giacomolli e tantos outros, pela convivência.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, em especial aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez, pela competência e paciência.

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani.

Ao Prof. Dr. Davi F. Back e ao doutorando Kelvis Longhi, pelas medidas, resoluções e refinamentos das estruturas de Raios-X.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS, pelo financiamento à pesquisa.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E TOPOLOGIA MOLECULAR NO EMPACOTAMENTO CRISTALINO DE 3-AMINO-4-HALO-5-METILISOXAZÓIS

AUTOR: ALEXANDRE ROBISON MEYER
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 26 de fevereiro de 2013

Neste trabalho são descritas as interações intermoleculares e a topologia molecular referente ao empacotamento cristalino de 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis. Primeiramente foi descrita a obtenção dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis através da halogenação do composto 3-amino-5-metilizoxazol com *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida e *N*-iodosuccinimida. O empacotamento cristalino dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis apresentou uma grande diversidade de interações intermoleculares incluindo: ligações de hidrogênio, ligações de halogênio, interações π•••π e C-H•••π. Uma análise mais detalhada do empacotamento cristalino demonstrou que estes compostos apresentam um número de coordenação molecular igual a 14. A correlação entre a energia de contato molécula•••molécula e a área de contato entre as moléculas demonstrou que, com exceção dos dímeros formados por ligações de hidrogênio fortes, as demais interações apresentam uma grande dependência da área de contato. A entalpia de fusão dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazol aumenta com o aumento da energia total do cluster demonstrando que esta propriedade física está vinculada as interações intermoleculares presentes no cristal. A análise dos níveis de teoria utilizados para determinar as energias de contato molécula•••molécula demonstra que ,quando utilizado o método *counterpoise* para o erro de sobreposição de bases (BSSE), o nível de teoria MP2/Aug-cc-pVDZ apresentou valores de energia muito próximos ao do nível MP2/cc-pVTZ. Os funcionais B97-D E ωB97X-D, baseados na teoria DFT também apresentaram valores de energia satisfatórios, muito próximos aos obtidos pelo MP2.

Palavras-chave: isoxazóis, interações intermoleculares, topologia molecular, MP2.

ABSTRACT

Master Dissertation
Post-Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

INTERMOLECULAR INTERACTIONS AND MOLECULAR TOPOLOGY IN CRYSTAL PACKING OF 3-AMINE-4-HALO-5-METHYLISOXAZOLES

AUTHOR: ALEXANDRE ROBISON MEYER
ADVISOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 26th February 2013

In this work is described the intermolecular interactions and the molecular topology present in the crystal packing of 3-amine-4-halo-5-methylisoxazoles. First was described the obtention of the 3-amine-4-halo-5-methylisoxazoles by halogenations of the compound 3-amine-5-methylisoxazol with *N*-chlorosuccinimide, *N*-bromosuccinimide and *N*-iodoosuccinimide. The crystal packing of the 3-amine-4-halo-5-methylisoxazoles show a great variety of intermolecular interactions such as: hydrogen bonding, halogen bonding, π•••π interactions and C-H•••π interactions. Further analysis of crystal packing showed that these compounds have a molecular coordination number equal to 14. The correlation between molecule•••molecule energy contact and the contact area between the molecules showed that, with the exception of dimmers formed by strong hydrogen bonds, all the other interactions have a large dependence of the contact area. The melting enthalpy of the 3-amine-4-halo-5-methylisoxazoles grows with the increases of the total energy of the contacts of the clusters, showing that these physic property depends of the intermolecular interactions present in the crystal. The analysis of theory levels used to determine the molecule•••molecule energies contact demonstrates that, when is used the method counterpoise for basis set superposition error (BSSE), the level of theory MP2/Aug-cc-pVDZ show energy values very close to the energy at the MP2/cc-pVTZ level of theory. The functional B97-D and ωB97X-D, based on the DFT theory, also showed satisfactory energy values, very close to those obtained by MP2.

Key Words: isoxazoles, intermolecular interactions, molecular topology, MP2.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS VI
RESUMO VII
ABSTRACT VIII
SUMÁRIO IX
LISTA DE ABREVIATURAS XII
LISTA DE TABELAS XII
LISTA DE FIGURAS XV
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS 1
II. REVISÃO DA LITERATURA 4
1. Ferramentas empregadas no estudo do empacotamento e das interações intermoleculares de moléculas orgânicas 4
1.1. Difratometria de Raios-X em Monocristal. 4
1.2. Cálculos Teóricos 5
1.3. Mapa do Potencial Eletrostático Molecular 8
1.4. Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet 9
1.5. Superfície de Hirshfeld 12
2. Síntese e Halogenação de Isoxazóis 14
3. Análise Estrutural de Isoxazóis 16
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 23
1. Compostos 25
1.1. Numeração e Nomenclatura 25
1.2. Síntese dos Compostos 1-3 25
1.3. Caracterização dos Compostos **1-3** 26
2. Estrutura Molecular dos Compostos 1-3 27
2.1. Dados de Difratometria de Raios-X 27
2.2. Dados Teóricos de Mapa de Potencial Eletrostático 29
3. Estrutura Supramolecular dos Compostos 1-3 31
3.1. Dados de Difratometria de Raios-X 31
3.2. Número de Coordenação Molecular 37
3.3. Energia de contato entre moléculas e energia total do cluster 43
3.4. Determinação do ângulo sólido e da área de contato entre moléculas 75
3.5. Correlação entre dados teóricos e eficiência do empacotamento com a entalpia de fusão 82

IV. CONCLUSÕES 86
V. PARTE EXPERIMENTAL 88
1. Equipamentos 88
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear 88
1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM 89
1.3. Difratometria de Raios-X 89
1.4. Calorimetria Exploratória Diferencial 89
2. Cálculos teóricos 90
3. Poliedro Voronoi-Dirichlet 90
4. Superfície de Hirshfeld 90
5. Reagentes e Solventes Utilizados 91
6. Procedimento para a halogenação do 3-amino-5-metilisoxazol 91
VI. BIBLIOGRAFIA 92
SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO 95
ANEXOS 97

LISTA DE ABREVIATURAS

Aug-cc-pVDZ	*Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization + Diffuse*
Aug-cc-pVDZ-PP	*Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization + Diffuse + Pseudo Potential*
BSSE	*Basis Set Superposition Error*
CC	*Coupled Cluster*
cc-pVDZ	*Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization*
cc-pVDZ-PP	*Dunning basis set, Valence Double Zeta + Polarization +* Pseudo *Potential*
cc-pVTZ	*Dunning basis set, Valence Triple Zeta + Polarization*
cc-pVTZ-PP	*Dunning basis set, Valence Triple Zeta + Polarization + Pseudo Potential*
DFT	*Density Funtional Theory* (Teoria do Funcional da Densidade)
DFT-D	*Density Funtional Theory* (Teoria do Funcional da Densidade com correção para a dispersão eletrônica)
EEC	Eficiência do Empacotamento Cristalino
LH	Ligação de Hidrogênio
LX	Ligação de Halogênio
MP2	Teoria da perturbação de segunda ordem de Møller-Pleset
MEP	*Molecular Eletrostatic Potential* (Potencial Eletrostático Molecular)
NCM	Número de Coordenação Molecular
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NIS	*N*-iodosuccinimida
ORTEP	*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*
PM6	*Parametric Method 6*
PM6-DH	Primeira reparametrização do método PM6
PM6-DH2	Segunda reparametrização do método PM6
VDP	*Voronoi-Dirichlet Polyhedra* (Poliedro de Voronoi-Dirichlet)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados geométricos das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do 5-metil-3-isoxazolol. 17

Tabela 2. Dados geométricos das interações intermoleculares do [3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metanol. 18

Tabela 3. Dados geométricos das interações intermoleculares do [3-(4-tolil)isoxazol-5-il]metanol. 19

Tabela 4. Dados geométricos das interações intermoleculares do 5-amino-3-(4-pirid-4-il)isoxazol. 20

Tabela 5. Dados geométricos das interações intermoleculares do (3-fenilisoxazol-5-il)metanol. 21

Tabela 6. Dados geométricos das interações intermoleculares do ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico. 22

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos **1-3**..... 25

Tabela 8. Dados de identificação dos compostos **1-3**. 26

Tabela 9. Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1-3**..... 27

Tabela 10. Grupos pontuais e sistemas cristalinos dos compostos **1-3**. 28

Tabela 11. Comprimento de ligações (Å) e ângulos (°) para os compostos **1-3**. 28

Tabela 12. Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio e de halogênio presentes no empacotamento cristalino dos compostos **1-3**. 32

Tabela 13. Parâmetros geométricos das interações envolvendo sistemas-π presentes no empacotamento cristalino dos compostos **1-3**. 36

Tabela 14. Distâncias[a] e ângulos sólidos para os compostos **1-3**, obtidos através do VDP molecular, gerado com o auxilio do pacote de programas TOPOS®. 40

Tabela 15. Energia de contato molécula•••molécula para os dímeros dos compostos **1-3**, obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE. 45

Tabela 16. Energias de contato molécula•••molécula e energia total de contato para o cluster do composto **1** calculadas em diversos níveis de teoria. 46

Tabela 17. Energias de contato molécula•••molécula e energia totais de contato para o cluster do composto **2** calculadas em diversos níveis de teoria. 46

Tabela 18. Energias dos contatos molécula•••molécula e energia total de contato para o cluster do composto **3** calculadas em diversos níveis de teoria. Para o átomo de iodo foram utilizadas as bases cc-pVDZ-PP, Aug-cc-pVDZ-PP e cc-pVTZ-PP. 47

Tabela 19. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE. 49

Tabela 20. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE..... 52

Tabela 21. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE. 57

Tabela 22. Variação da energia de contato molécula•••molécula em % de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE. . 60

Tabela 23. Energia de contato molécula•••molécula dos dímeros dos compostos **1-3**, nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ, B97-D/cc-pVTZ e ωB97x-D/cc-pVTZ. 64

Tabela 24. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE. 67

Tabela 25. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE..... 70

Tabela 26. Energias, ângulos sólidos e áreas de contato para os dímeros presentes na primeira esfera de coordenação do composto **1-3**. 76

Tabela 27. Entalpias de fusão e energias dos clusters dos compostos **1-3**. 82

Tabela 28. Eficiência do empacotamento cristalino dos compostos **1-3**. 84

Tabela 29. Representação dos vazios dos compostos **1-3**, nas projeções dos eixos a, b e c. 84

Tabela 30. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das Estruturas cristalinas dos compostos **1-3**. 112

Tabela 31. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **1**..... 114

Tabela 32. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **2**..... 117

Tabela 33. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **3.**..... 120

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sítios de interações dos 3-amino-4-halo-5-metil-isoxazóis. 3

Figura 2. Sítios das interações intermoleculares, representadas por regiões de potencial eletrostático positivo e negativo, evidenciadas no mapa do potencial eletrostático do composto 3-amino-4-iodo-5-metilisoxazol. Calculado com um valor de isodensidade de 0,001. Vermelho representa um valor de -0,010 a.u., o amarelo -0,005 a.u., o verde 0,000 a.u. e o azul 0,0010 a.u. 9

Figura 3. Representação do ângulo sólido de uma face de um VDP de um átomo, sendo o ângulo sólido definido como a área de raio de segmento de esfera, que é obtido através da pirâmide com a face do VDP no fundo e o átomo, a partir do qual o VDP, é construído no centro. Figura adaptada da referência [21]. 11

Figura 4. (a) Empacotamento. (b) Cobertura. (c) Partição do espaço para um plano. Figura adapta da referência [20]. 12

Figura 5. Superfície de Hirshfeld para o 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol gerada com o auxilio do programa CrystalExplorer®. 14

Figura 6. Empacotamento cristalino do 5-metil-3-isoxazolol. 17

Figura 7. Interações (a) O-H•••N e (b) C-H•••O presentes no empacotamento cristalino do [3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metanol. 18

Figura 8. Empacotamento cristalino do [3-(4-tolil)isoxazol-5-il]metanol. 19

Figura 9. Empacotamento cristalino do 5-amino-3-(4-pirid-4-il)isoxazol. 20

Figura 10. Empacotamento cristalino do (3-fenilisoxazol-5-il)metanol. 21

Figura 11. Empacotamento cristalino do ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico. 22

Figura 12. Plano esquemático do estudo do empacotamento cristalino dos compostos **1-3.** 24

Figura 13. ORTEPs dos compostos **1**, **2** e **3**. 29

Figura 14. Mapas do potencial eletrostático para os compostos (a) **1**, (b) **2** e (c) **3** calculados com um valor de isodensidade de 0,001. O vermelho representa um valor de -0,001 a.u., o amarelo -0,005 a.u., o verde 0,000 a.u. e o azul 0,001 a.u. 30

Figura 15. Ligações de halogênio e de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto **2**, figura gerada com auxílio do programa Diamond® [46]. 33

Figura 16. Ligações de halogênio e de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto **3,** gerada com auxílio do programa Diamond® [46]. 34

Figura 17. Ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto **1**, figura gerada com auxílio do programa Diamond® [46]. 35

Figura 18. Interações π•••π presentes no empacotamento cristalino dos compostos (a) **2** e (b) **3**. 36

Figura 19. Interações π•••π e C-H•••π presentes no empacotamento cristalino do composto **1**. 37

Figura 20. Cluster formado pelas 14 moléculas presentes na primeira esfera de coordenação representadas pela superfície de hirshfeld dos compostos **1**, **2** e **3**. 38

Figura 21. Representação da centróide calculada para os compostos **1**, **2** e **3**, gerada com o auxílio do TOPOS® [20], demonstrando o C4 como átomo mais próximo da centróide (átomo central). 39

Figura 22. VDP molecular para os compostos **1**, **2** e **3**, gerados a partir do átomo central C4, demonstrando através da posição dos átomos C4 as 14 moléculas presentes na primeira esfera de coordenação. Representação gerada pelo TOPOS® [20]. 39

Figura 23. Cluster do composto **1**, obtido através da superfície de Hirshfeld e do VDP molecular, representado com o auxílio do programa Mercury® demonstrando a molécula central M1 e as demais moléculas Mn que preenchem a primeira esfera de coordenação do composto. 41

Figura 24. Cluster do composto **2**, obtido através da superfície de Hirshfeld e do VDP molecular, representado com o auxílio do programa Mercury® demonstrando a molécula central M1 e as demais moléculas Mn que preenchem a primeira esfera de coordenação do composto. 42

Figura 25. Cluster do composto **3**, obtido através da superfície de Hirshfeld e do VDP molecular, representado com o auxílio do programa Mercury® demonstrando a molécula central M1 e as demais moléculas Mn que preenchem a primeira esfera de coordenação do composto. 43

Figura 26. Tendência linear entre a energia total de contato dos clusters e a entalpia de fusão dos compostos **1-3**. 48

Figura 27. Variação em percentagem da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção de BSSE 56

Figura 28. Variação em percentagem da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases sem BSSE em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção de BSSE..... 63

Figura 29. Correlação entre as energias de contato obtidas nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ e B97-D/cc-pVTZ..... 66

Figura 30. Correlação entre as energias de contato obtidas nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ. 66

Figura 31. Variação em percentagem da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases sem BSSE em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção de BSSE..... 74

Figura 32. Correlação total entre área e energia de contato para os dímeros dos compostos **1-3**. 77

Figura 33. Correlação total entre ângulo sólido e energia de contato molécula•••molécula para os dímeros dos compostos **1-3**. 77

Figura 34. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••14 do composto **1** estabilizado pelas ligação de hidrogênio localizadas N2•••H31-N31. 78

Figura 35. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••7 do composto 2 estabilizado pelas ligações de hidrogênio N31•••H31B-N31 e Br(1)•••N(31)-H(31B)..... 78

Figura 36. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••15 do composto **2**,estabilizado pela interação •••π 79

Figura 37. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••11 do composto **1,** formado pelas interações C-H•••π e Cl(1)•••N(31) 79

Figura 38. Superfície de hirshfeld do dímero 1•••3 formado pela interação Br•••O do composto **2**. 80

Figura 39. Superfície de hirshfeld do dímero 1•••3 formado pela interação I•••O do composto **3**. 80

Figura 40. Correlação entre área e energia de contato dos dímeros dos compostos **1-3**, excluindo-se os dímeros formados ligações de hidrogênio fortes N2•••H31-N31A..... 81

Figura 41. Correlação entre ângulo sólido e energia de contato dos dímeros dos compostos **1-3**, excluindo-se os dímeros formados ligações de hidrogênio fortes N2•••H31-N31A..... 81

Figura 42. Tendência linear entre a entalpia de fusão e energia total das interações do cluster dos compostos **1-3**. 83

Figura 43. Correlação entre a eficiência do empacotamento cristalino e a entalpia de fusão dos compostos **1-3**..... 85

Figura 44. Espectro de RMN ^{1}H do composto **1** em $CDCl_3$..... 98

Figura 45. Espectro de RMN ^{1}H do composto **2** em $CDCl_3$..... 99

Figura 46. Espectro de RMN ^{1}H do composto **3** em $CDCl_3$..... 100

Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1** em $CDCl_3$. 101

Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2** em $CDCl_3$. 102

Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3** em $CDCl_3$. 103

Figura 50. Espectro HMBC do composto **3** em $CDCl_3$..... 104

Figura 51. Espectro de massa do composto **1** 106

Figura 52. Espectro de massa do composto **2**. 106

Figura 53. Espectro de massa do composto **3.** 107

Figura 54. Termograma de DSC do composto **1**. 109

Figura 55. Termograma de DSC do composto **2**. 109

Figura 56. Termograma de DSC do composto **3**. 110

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A formação de cristais é um tópico que vem obtendo importância devido ao fato do seu mecanismo não estar completamente elucidado. Neste contexto emergiram principalmente duas teorias que visam explicar os fatores que comandam o empacotamento cristalino. A primeira é baseada na topologia molecular e a segunda foca seu estudo nas interações intermoleculares.

A teoria baseada na topologia molecular é fundamentada na geometria da molécula. Segundo Kitaigorodskii [1] as interações entre moléculas são fracas e sem direcionalidade, com a retirada do solvente, inicia o processo convergente onde as distâncias entre as moléculas passam a ser cada vez menores, e as moléculas começam a se organizar de acordo com sua topologia. Neste modelo as estruturas são governadas pelo empacotamento fechado e a melhor estrutura será aquela que ocupar o espaço de forma mais econômica. As moléculas cristalizam de forma a ocupar o espaço da forma mais eficiente possível, reduzindo os vazios entre elas [2].

A teoria da hierarquia das interações intermoleculares se baseia nas interações altamente direcionais formadas entre heteroátomos (funcionalidades químicas). Sendo assim a interação entre o melhor doador e o melhor aceptor é a interação mais significante no cristal e que se formará tipicamente. Neste modelo os doadores aceptores interagem segundo a força da interação, sendo formadas inicialmente as interações mais fortes e posteriormente as interações mais fracas nos sítios de interações remanescentes [2].

Contudo estas duas teorias ainda possuem algumas limitações. A teoria baseada na topologia molecular não descreve a direcionalidade de interações intermoleculares fortes e a teoria da hierarquia das interações falha na descrição de interações fracas [2]. Sendo assim, são necessários mais estudos que avaliem as características tanto de interações fortes como de fracas, levando em consideração tanto as funcionalidades químicas como a topologia molecular, para que essas duas teorias possam ser unificadas e surgir uma nova teoria que descreva de forma satisfatória todas as interações presentes no cristal.

Neste contexto, é de interesse a busca por modelos moleculares que apresentem uma grande diversidade de interações intermoleculares envolvendo tanto interações robustas como interações mais fracas. Os compostos 3-amino-4-

halo-5-metilisoxazóis são compostos interessantes para este fim, por possuirem grupos que podem formar interações intermoleculares fortes e também por serem moléculas pequenas que favorecem a análise da influência dos parâmetros topológicos das moléculas.

Dentre as possíveis interações dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis estão as ligações de hidrogênio e de halogênio. Segundo Steiner [3] a ligação de hidrogênio pode ser entendida como uma incipiente troca de próton entre um doador X-H e um aceptor, sendo que o grupo X-H atua como um doador de próton para o aceptor. Ligações de halogênio (LH) é uma interação Y-X•••D, na qual X é um halogênio eletrofílico (doador LH), D é uma espécie doadora de densidade eletrônica (aceptor de LX) e Y geralmente é um atmo como C, N ou halogênio. [4,5]

Analisando a estrutura molecular dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis, eles possuem tanto, bons doadores de ligação de hidrogênio (grupo NH_2) como doadores de ligação de halogênio. E também possuem aceptores de interações como O e N do anel isoxazólico, que podem atuar tanto como doadores de LH ou como doadores de LX (**Figura 1**). Outro aspecto interessante da estrutura molecular dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis é a presença de elétrons-π, possibilitando assim diversas interações envolvendo sistemas-π, como por exemplo: interações π•••π, C-H•••π, e *lone-pair*•••π. Sendo assim, o modelo químico escolhido permite uma grande variedade de interações intermoleculares, entre estas fortes ligações de hidrogênio (N-H•••N), possibilitando assim um estudo detalhado do empacotamento cristalino onde poderão ser confrontadas as duas teorias de formação de cristais. E com isso desvendar qual será a maior contribuição para a formação do cristal: A influência das interações intermoleculares ou a eficiência do empacotamento cristalino dependente da topologia da molecular.

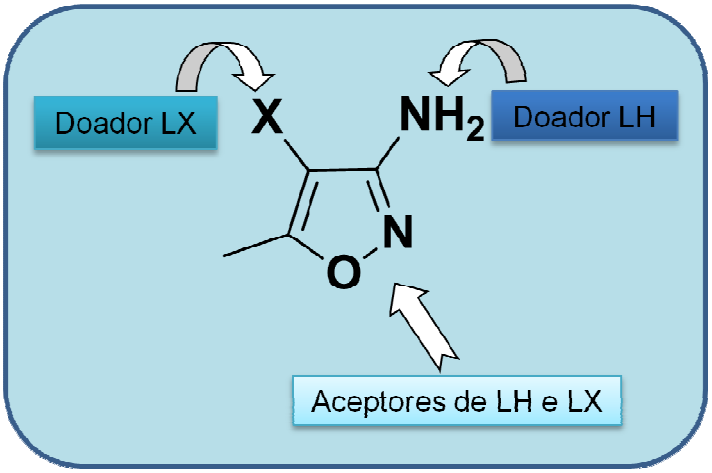


Figura 1. Sítios de interações dos 3-amino-4-halo-5-metil-isoxazóis.

Com o intuito de avaliar a influência das interações intermoleculares e da topologia molecular no empacotamento cristalino de 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis, esta dissertação tem os seguintes objetivos:

i) Utilizar os compostos 3-amino-4-halo-5-metil-isoxazóis como modelos supramoleculares para o estudo de topologia molecular e de interações intermoleculares.
ii) Analisar a influência de parâmetros topológicos, como ângulos sólidos e área de contato das moléculas no cluster constituído por uma molécula central e as moléculas da primeira esfera de coordenação.
iii) Determinar o número de coordenação molecular da molécula central do cluster e, através de cálculos de mecânica quântica, obter a energia de contato entre a molécula central e cada uma das moléculas da primeira esfera de coordenação.
iv) Correlacionar dados topológicos e energéticos do cluster com a entalpia de fusão dos compostos.

II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem por objetivo abordar as referências da literatura que estão diretamente relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Desta forma, a revisão está dividida em três partes onde serão apresentadas: (i) as diferentes ferramentas empregadas no estudo de interações intermoleculares e empacotamento cristalino de moléculas orgânicas; (ii) a síntese e halogenação de isoxazóis; e (iii) a análise estrutural de isoxazóis.

1. Ferramentas empregadas no estudo do empacotamento e das interações intermoleculares de moléculas orgânicas

Diversas ferramentas vem sendo empregadas com o intuito de fornecer dados que auxiliem o estudo dos fatores que influenciam o empacotamento cristalino. Dentre as principais utilizadas podem citar-se: a difração de raio-X, cálculos teóricos, mapa de potencial eletrostático, superfície de Hirshfeld, poliedro de Voronoi-Dirichlet.

1.1. Difratometria de Raios-X em Monocristal.

A difratometria de raio-X em monocristal foi a primeira ferramenta empregada no estudo do empacotamento cristalino de moléculas e de interações intermoleculares em estado sólido. Fornecendo coordenadas atômicas, a partir das quais se obtém informações acerca da distribuição das moléculas no cristal, e também dados sobre a existência de interações intermoleculares. Sendo assim as principais informações fornecidas pela difração de raio-X, no estudo de interações intermoleculares, são as distâncias e os ângulos das interações intermoleculares. Dados estes que fornecem informações qualitativas em relação a força da interação, pois, de forma geral, quanto menor a distância entre o doador e o aceptor da interação e quanto mais direcional for o ângulo maior será a energia da interação [6].

1.2. Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos tem se tornado uma importante ferramenta no estudo tanto de interações intermoleculares como do empacotamento cristalino, e seu uso está em ascendência, pois estes podem fornecer informações acerca da energia das interações entre moléculas. Dados estes que não podem ser obtidos diretamente de experimentos em estado sólido. Estes cálculos são baseados na resolução da Equação de Schrödinger, contudo, sua resolução analítica somente é possível para o átomo de hidrogênio e átomos hidrogenóides, desta forma surgiram diversos métodos de aproximação que visam a obtenção de resultados satisfatórios e com um custo computacional acessível para sistemas multieletrônicos. Dentre estes o mais utilizados no estudo de interação moleculares são os métodos perturbativos como a teoria de perturbação de Møller-Pleset e o método *coupled cluster*, os métodos da teoria do funcional de densidade (do termo em inglês *density functional theory,* DFT) e os métodos semi-empíricos.

1.2.1. Semi-empíricos

Os métodos semi-empíricos são os métodos baseados na mecânica quântica que possuem o menor custo computacional. Este baixo custo computacional em relação aos métodos *ab initio* está relacionado ao fato que parte das informações empregadas nos cálculos são omitidas ou aproximadas [7]. Os elétrons das camadas internas não são computados no cálculo e muitas integrais de dois elétrons são omitidas [7]. Também são utilizados conjuntos de bases mínimas o que aumenta a velocidade do cálculo. Para corrigir os erros provocados pela omissão de parte do cálculo é realizada a parametrização do método. Os parâmetros utilizados são obtidos através de dados experimentais ou cálculos *ab initio* [7]. Este baixo custo computacional possibilita a aplicação de métodos semi-empíricos a sistemas com mais de 1.000 átomos [8]. Contudo, eles são conhecidos por não serem adequados para cálculos de interações intermoleculares, tendo como principal problema a descrição da energia de dispersão. Contudo se esse termo for adicionado os métodos semi-empíricos podem ser usados com sucesso no estudo de interações intermoleculares. Como exemplo pode citar-se o método PM6 que falha na

descrição de interações intermoleculares dependentes da dispersão eletrônica e também na descrição de ligações de hidrogênio [9]. A partir da adição de termos empíricos da energia de dispersão e adição de um termo eletrostático adicional, o método PM6 foi reparametrizado e nomeado PM6-DH. Este novo método demonstrou-se eficiente na descrição de interações dependentes da dispersão eletrônica, com uma exatidão próxima a obtida pelo nível de teoria MP2/cc-pVTZ, que demanda de um custo computacional muito superior [8]. Contudo, a descrição das ligações de hidrogênio não se demonstrou completamente satisfatória. Com o intuito de suprir esta deficiência, surgiu uma segunda reparametrização nomeada PM6-DH2 [10], a principal diferença desta em relação a primeira está relacionada a descrição da ligação de hidrogênio X-H•••Y-Z, sendo neste novo método, consideradas seis coordenadas internas: a distância H•••Y, os ângulos X-H•••Y e Z-H•••X, e os três ângulos torcionais correspondentes. O método PM6-DH2 demonstrou uma melhora significativa nos resultados em comparação as versões originais dos métodos semi-empíricos [9].

1.2.2. Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A introdução de funcionais híbridos possibilitou que os cálculos DFT proporcionassem um desempenho semelhante aos métodos correlacionados (MP2, CC) com um custo computacional muito inferior. Contudo, no estudo de interações intermoleculares os cálculos DFT produzem resultados confiáveis somente para interações intermoleculares que possuem elevado caráter eletrostático, como as ligações de hidrogênio, falhando significativamente na descrição de interações dependentes da dispersão eletrônica. Esta falha está relacionada a ineficiência do métodos DFT em descrever efeitos de correlação eletrônica [11]. Com o intuito de melhorar a descrição das interações dependentes da correlação eletrônica surgiram métodos DFT nos quais foi incluso um termo empírico para a dispersão [12]. Os novos funcionais com a correção da dispersão atômica amortecida (DFT-D) demonstraram uma descrição muito precisa para diversas interações fracas e inclusive para ligações de hidrogênio e interações π•••π [13]. Contudo, estes métodos ainda possuem alguns erros sistemáticos como a superestimação da energia de ligações de hidrogênio. Neste contexto o funcional B97-D é considerado

um dos melhores métodos DFT-D por não sofrer destes erros sistemáticos [9]. Outras reparametrizações, como o ωB97X-D, [14] também apresentaram resultados similares.

1.2.3. Perturbação de Segunda Ordem de Møller-Pleset (MP2)

A teoria da perturbação de segunda ordem de Møller-Pleset (MP2) é o método baseado na teoria da função de onda mais freqüentemente empregado no estudo de interações intermoleculares. A predominância do seu uso em relação aos demais métodos correlacionados está relacionada ao seu baixo custo computacional e sua alta performance em relação ao custo. Podendo ser empregado em sistemas com dezenas de átomos quando utilizada um conjunto de bases grande ou pode ser empregado em sistemas com mais de 100 átomos utilizando bases pequenas [9].

O método MP2 descreve a dispersão eletrônica de forma limitada e seu custo computacional é muito inferior ao do CC. A principal desvantagem do método MP2 é a grande dependência do conjunto de bases. Sendo que a medida que aumenta a qualidade dos conjuntos de bases ocorre uma melhor descrição das ligações de hidrogênio, e uma superestimação da interações dependentes de forças de dispersão [15]. Desta forma o método MP2 fornece resultados precisos para a energia das interações intermoleculares determinadas em conjuntos de bases de tamanho pequeno e médio. Este sucesso do MP2 em descrever interações dependentes da dispersão eletrônica está relacionada a compensação de erros relacionada a este método, sendo que o tamanho do conjunto de bases leva a uma superestimação da energia da interação e a negligência de contribuições energéticas de maior correlação levam a uma subestimação da energia [16].

1.2.4. *Coupled Cluster*

O método *Coupled Cluster* (CC) é o método mais preciso empregado no estudo de interações intermoleculares. Associando a um conjunto de bases extenso, produz resultados de alta exatidão para todos os tipos de interações

intermoleculares, desde as de caráter altamente eletrostático até as dependentes de forças de dispersão eletrônica [9].

O conceito da teoria CC está fundamentado na formulação exponencial do operador de onda e nas suas expansões em clusters de operadores de excitação [9]. Contudo, o emprego desta grande quantidade de operadores eleva o seu custo computacional podendo ser somente utilizado para sistemas relativamente pequenos, com no máximo 50 átomos [9].

Além de fornecer excelentes resultados para interações intermoleculares, os dados obtidos por cálculos Coupled Cluster podem ser utilizados para avaliar ou reparametrizar outros métodos de menor rigor teórico como os métodos MP2, DFT e semi-empíricos [9].

1.3. Mapa do Potencial Eletrostático Molecular

Os mapas do potencial eletrostático molecular (do termo em inglês, *molecular eletrostatic potential,* MEP) vem sendo amplamente empregados no estudo da estrutura molecular de moléculas orgânicas e também no estudo de interações intermoleculares, pois auxiliam na identificação de sítios de interações, demonstrando regiões de potencial eletrostático positivo e regiões de potencial eletrostático negativo que podem interagir entre si formando interações intermoleculares (**Figura 2**), fornecendo uma aproximação entre a energia da interação e a geometria molecular [17,18].

O potencial eletrostático molecular em um determinado ponto vizinho a molécula é a medida da energia eletrostática a qual uma carga positiva unitária presente neste ponto está submetida. Valores negativos de MEP correspondem a uma interação atrativa com a carga, enquanto valores positivos indicam repulsão. Potenciais eletrostáticos uniformes surgem no ambiente molecular devido aos efeitos competidores entre as cargas nucleares e os elétrons circundantes [19].

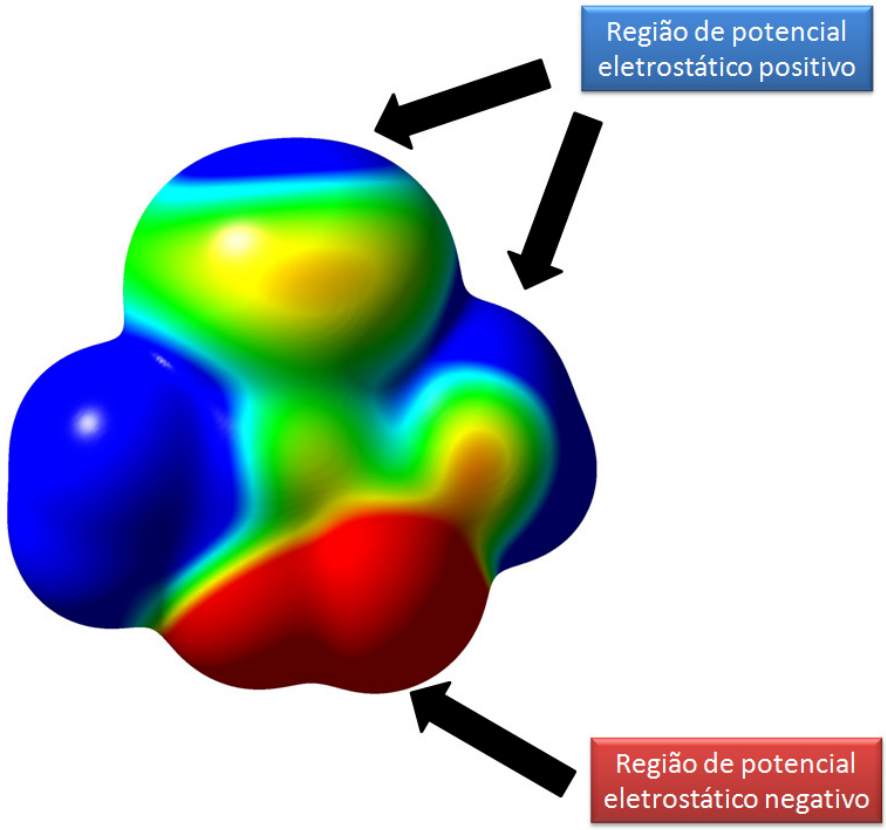


Figura 2. Sítios das interações intermoleculares, representadas por regiões de potencial eletrostático positivo e negativo, evidenciadas no mapa do potencial eletrostático do composto 3-amino-4-iodo-5-metilisoxazol. Calculado com um valor de isodensidade de 0,001. Vermelho representa um valor de -0,010 a.u., o amarelo -0,005 a.u., o verde 0,000 a.u. e o azul 0,0010 a.u.

1.4. Poliedro Molecular de Voronoi-Dirichlet

O poliedro molecular de Voronoi-Dirichlet [20] (do termo em inglês *Voronoi-Dirichlet* polyhedra*,* VDP) é a parte do espaço delimitado por planos de interseção, sendo que cada um destes é perpendicular a um segmento, conectando um átomo de uma molécula com o mesmo átomo de outra molécula da vizinhança, dividindo esse segmento em proporções de acordo com a natureza dos átomos que estão em contato [21].

O VDP molecular foi desenvolvido para o estudo do empacotamento molecular em cristais orgânicos, sendo aplicado principalmente para a determinação

do número de moléculas que estão diretamente conectadas a uma determinada molécula (número de coordenação molecular, NCM) [20].

A face de um VDP molecular foi introduzida como um conjunto de faces de um VDP atômico correspondendo aos contatos entre duas moléculas adjacentes. Segundo Fischer e Koch a área da face de um VDP molecular é proporcional a força da interação entre as moléculas. De forma similar, a face de um VDP molecular corresponde ao contato molécula•••molécula e sua área é determinada pela força da interação entre as moléculas. Desta forma o NCM pode ser determinado através do número de faces, suficientemente diferentes de zero, do VDP molecular confinado à molécula [20].

O NCM de uma molécula também pode ser obtido através da magnitude do ângulo solido das faces do VDP molecular. O ângulo sólido de uma face de um VDP de um átomo é definido como a área de raio de segmento de esfera, que é obtido através da pirâmide com a face do VDP no fundo e o átomo, a partir do qual o VDP, é construído no centro (**Figura 3**). Sendo o valor do ângulo sólido expresso em % do ângulo sólido total. A força de um contato entre moléculas pode ser estimado através do valor do ângulo sólido. Segundo Perysypkina e Blatov uma molécula é adjacente a um VDP molecular somente se houver uma superfície comum de contato com ângulo sólido superior 1,5%. Uma forma mais precisa para a estimação da força de uma interação intermolecular pode ser realizada através do somatório do ângulo sólido (Ω_i) correspondente as facetas de uma superfície de contato e através da normalização da soma dos ângulos sólidos ($\Omega_{\Sigma i}$) de todos os contatos realizados pela molécula (**Equação 1**) [20].

$$\Omega_{\mathrm{mol}} = \frac{\sum_{\mathrm{i}} \Omega i}{\Omega \Sigma \mathrm{i}} \times 100\% \qquad (1)$$

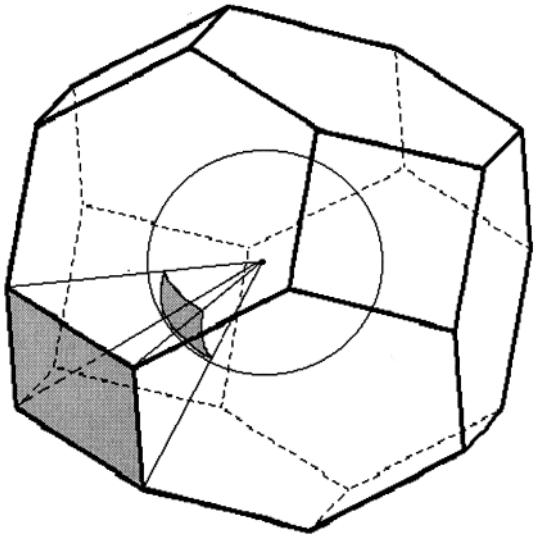
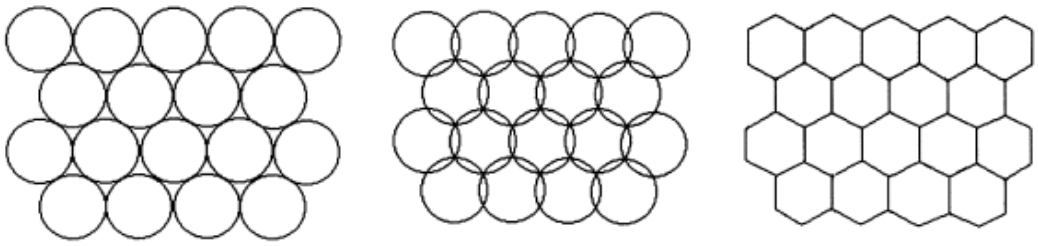


Figura 3. Representação do ângulo sólido de uma face de um VDP de um átomo, sendo o ângulo sólido definido como a área de raio de segmento de esfera, que é obtido através da pirâmide com a face do VDP no fundo e o átomo, a partir do qual o VDP, é construído no centro. Figura adaptada da referência [21].

O VDP molecular vem sendo amplamente utilizado no estudo do empacotamento cristalino de moléculas orgânicas principalmente na determinação do número de coordenação molecular (NCM). O NCM é o número de moléculas que possui pelo menos um contato com a molécula central. Diversos estudos vêm demonstrando que moléculas orgânicas têm predominância em formar cristais com um NCM de 14 [22,23]. Esta predominância levou Blatov e *col.* a formularem a regra dos 14 vizinhos: "*quando grupos esféricos ou quase-esféricos deformáveis tendem a formar um empacotamento fechado (no caso de grupos absolutamente moles eles tendem a ocupar o espaço inteiro), em conformidade com o princípio de ocupação máxima do espaço, seu PVD terá o tipo do cuboctaedro de Fedorov, e o número de grupos que o circundam será 14*" [20]. Esta regra está baseada na cobertura fina do espaço por grupos atômicos deformáveis. Como demonstrado na **Figura 4** a deformabilidade dos grupos estruturais (representados por esferas de diferentes deformabilidades) leva à formação de um espaço de repartição proporcional as regiões onde as esferas se sobrepõem, levando a formação de um poliedro convexo [20].



(a) (b) (c)

Figura 4. (a) Empacotamento. (b) Cobertura. (c) Partição do espaço para um plano. Figura adapta da referência [20].

1.5. Superfície de Hirshfeld

A superfície de Hirshfeld vem sendo amplamente empregada no estudo de interações intermoleculares e no estudo do empacotamento cristalino de moléculas orgânicas [24,25].

A superfície de Hirshfeld surgiu de uma tentativa de definir o espaço ocupado por uma molécula em um cristal para o propósito da partição da densidade eletrônica do cristal em fragmentos moleculares [26].

A superfície de Hirshfeld está baseada no esquema de particionamento acionista de F. L. Hirshfeld para definir átomos em moléculas [27], esta definição foi estendida para definir moléculas em um cristal. Hirshfeld definiu uma função peso para cada átomo em uma molécula (**Equação 2**) [28].

$$W_{a(r)} = \rho_a^{at}(r) / \sum i \rho_i^{at}(r) \quad (2)$$

Nesta função $\rho_a^{at}(r)$ é a média esférica da densidade eletrônica dos diversos átomos. Desta maneira a densidade eletrônica de um fragmento atômico pode ser definida em função da densidade eletrônica molecular $\rho^{mol}(r)$ (**Equação 3**) [28].

$$\rho_{a(r)} = w_a(r)\rho^{mol}(r) \quad (3)$$

A função peso para um átomo a, $W_{a(r)}$ na **Equação 2** é uma função escalar continua de três dimensões delimitada por valores iguais a 1,0 no núcleo a e zero a distâncias longe do núcleo. Em analogia a esta função peso de um átomo em uma

molécula, pode ser definida a função peso de uma molécula em um cristal (**Equação 4**) [28].

$$w_a(r) = \frac{\sum_{i \epsilon molécula} \rho_i^{at}(r)}{\sum_{i \epsilon cristal} \rho_i^{at}(r)} \quad (4)$$

$$= \frac{\rho_{pró-molécula(r)}}{\rho_{pró-cristal\ (r)}}$$

Nesta equação o numerador é a soma das médias esféricas da densidade eletrônica acerca dos átomos na molécula de interesse (pró-molécula) e o denominador é uma soma análoga acerca do átomos no cristal (pró-cristal). Como para o particionamento original, $w_a(r)$ é uma função contínua com 0 <$w_a(r)$< 1. Estudos acerca de isosuperfícies para a função peso demonstraram que a isosuperfície definida por $w_a(r)$= 0,5 demonstrou circundar toda a molécula e define o volume do espaço na qual a densidade eletrônica da pró-molécula excede a de todos os fragmentos moleculares vizinhos. Esta superfície de Hirshfeld garante aproximação máxima dos volumes das moléculas vizinhas, contudo sem ocorrer sobreposição dos volumes [28].

A superfície de Hirshfeld para uma molécula é definida por pontos nos quais a contribuição da densidade eletrônica de uma molécula de interesse é igual a contribuição de todas as outra moléculas. Para cada ponto da superfície duas distâncias são definidas: d_e, distância de um ponto até o núcleo mais próximo externo a superfície, e d_i, a distância do núcleo mais próximo interno a superfície. A distância de contato normalizada (d_{norm}) baseada em ambos d_e e d_i, e na soma do raio de Van der Waals do átomo, (**Equação 5**) possibilita a identificação de regiões de particular importância para interações intermoleculares [29]. O valor de d_{norm} é positivo ou negativo quando os contatos intermoleculares forem, respectivamente, menores ou maiores do que o raio de Van der Waals. A Distância normalizada da superfície de Hirshfeld é demonstrada no padrão de cores vermelho-branco-azul, onde vermelho significa contatos menores que o raio de Van der Walls, branco contatos próximos ao raio de VDW e azul conatos maiores do que o raio de VDW (**Figura 5**) [30]. A superfície de Hirshfeld e ferramentas relacionadas estão implementadas no programa CrystalExplorer® [31]. Análises realizadas com este

programa fornecem dados como área de superfície, volume e também disponibiliza uma visualização gráfica da superfície.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdm}}{r_i^{vdm}} + \frac{d_e - r_e^{vdm}}{r_e^{vdm}} \quad (5)$$

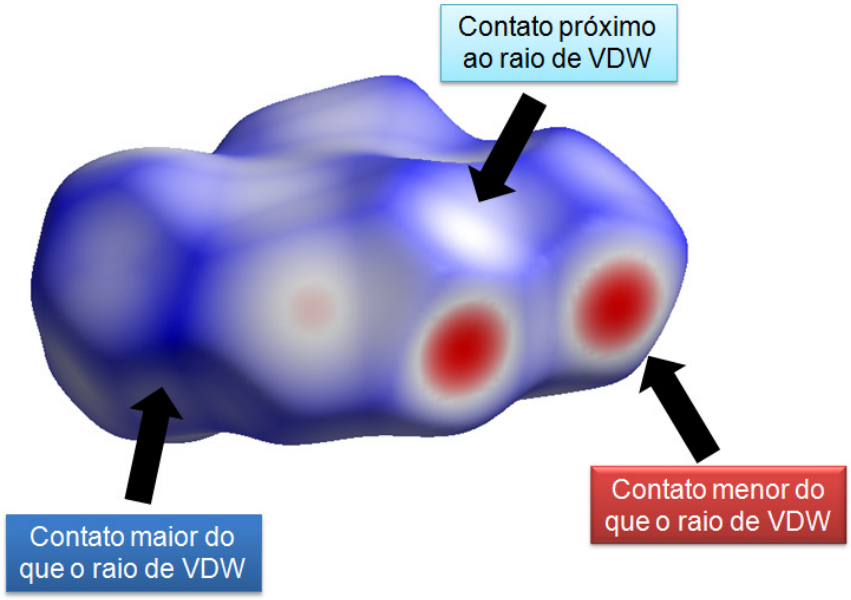
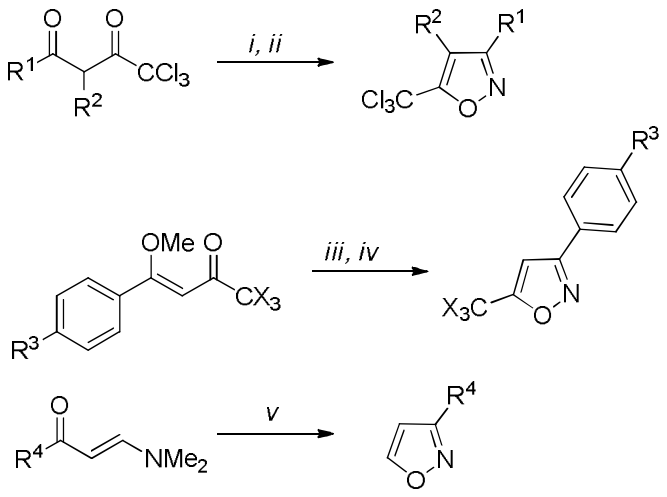


Figura 5. Superfície de Hirshfeld para o 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol gerada com o auxilio do programa CrystalExplorer®.

2. Síntese e Halogenação de Isoxazóis

Uma das rotas sintéticas mais conhecidas para a obtenção de isoxazóis é a reação entre compostos 1,3-dieletrófilos e hidroxilamina. Os pesquisadores do nosso grupo de pesquisas, Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), sintetizaram diversos isoxazóis através da reação de hidroxilamina com diferentes 1,3-dieletrófilos: Triclorometil-β-dicetonas [32], 1,1,1-trihalometil-4-metóxi-4-aril[alquil]-3-buteno-2-onas [33] e β-enaminocetonas [34] (**Esquema 1**).

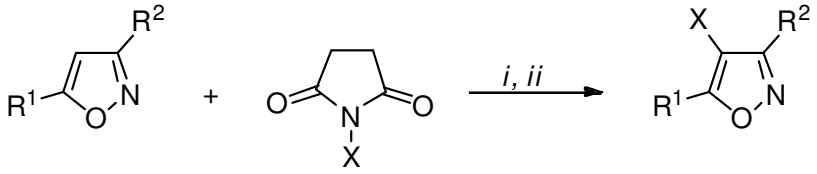


R^1 = Me, Et, Ph, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$(CH-*t*-Bu)(CH_2)-, -$(CH_2)_5$ -, -$(CH_2)_6$ -
R^2 = H, Me,-$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$(CH-*t*-Bu)(CH_2)-, -$(CH_2)_5$ -, -$(CH_2)_6$ -I
R^3 = H, Me, F, Cl, Br, NO_2
R^4 = Ph, MeO-4-C_2H_4, F-4-C_2H_4, Cl-4-C_2H_4, Br-4-C_2H_4,NO2-4-C_2H_4, Fur-2-il, Tien-2-il, pirrol-2-il, Et, CCl_3
X = F, Cl

i. $NH_2OH.HCl$, MeOH, 40 °C, 5-8 h.
ii. H_2SO_4 (85%), 75-100 °C, 8 h.
iii. $NH_2OH.HCl$, MeOH, Py, MW, 100 W, 70°C, 2.2 bar, 6 min.
iv. H_2SO_4 conc., MW, 100 W, 80°C, 3,5 bar, 10 min.
v. $NH_2OH.HCl$, EtOH, refluxo, 16 h.

Esquema 1

A halogenação com N-halosuccinimidas (NCS, NBS e NIS) em ácido acético é uma rota sintética amplamente empregada na obtenção de isoxazóis halogenados. Sendo realizada tanto sob aquecimento térmico [35] ou sob irradiação de micro ondas [36], sendo a segunda metodologia empregada para a halogenação de isoxazóis desativados (**Esquema 2**).



X = Cl, Br, I
R^1= Ph, Br-2-Ph, Cl-3,4-Ph, Cl-2-Ph, NO_2-3-Ph,NO_2-4-Ph
R^2=H, $CON(CH_3)_2$, COOMe

i= AcOH, 100 °C.
ii= AcOH, MW, 150 °C, 10 min.

Esquema 2

3. Análise Estrutural de Isoxazóis

Isoxazóis que possuem, ligados ao seu anel, grupos funcionais que podem atuar como bons doadores de ligação de hidrogênio apresentam de forma geral ligações de hidrogênio fortes e fracas do tipo N-H•••N, O-H•••N, O-H•••O, C-H•••N e C-H•••O principalmente entre os grupos funcionais e com os átomos O e N do anel isoxazol. Alguns isoxazóis demonstraram a formação de dímeros supramoleculares conectados por ligações de hidrogênio fortes. Em alguns casos, o empacotamento cristalino dos isoxazóis era estabilizado pelo auxilio de interações π•••π formadas entre os anéis isoxazólicos.

Em 1997 Frydenvang e col. [37] publicaram a estrutura cristalina do 5-metil-3-isoxazolol. Os autores afirmam que a ligação de hidrogênio O2-H1•••N2 une duas moléculas do composto formando dímeros supramoleculares, estes, por sua vez, estão conectados por interações C-H•••O (**Figura 5**). Este composto também apresentou, no seu empacotamento cristalino, interações π•••π entre os anéis isoxazólicos. Na **Tabela 1** estão demonstrados os dados geométricos para as ligações de hidrogênio do 5-metil-3-isoxazolol.

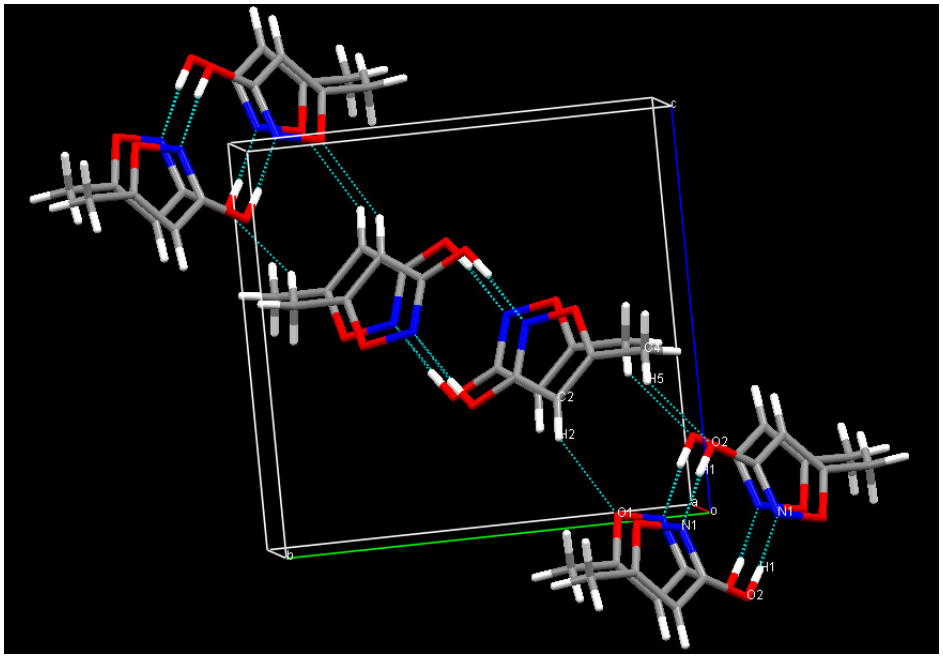
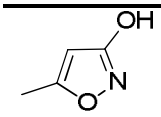
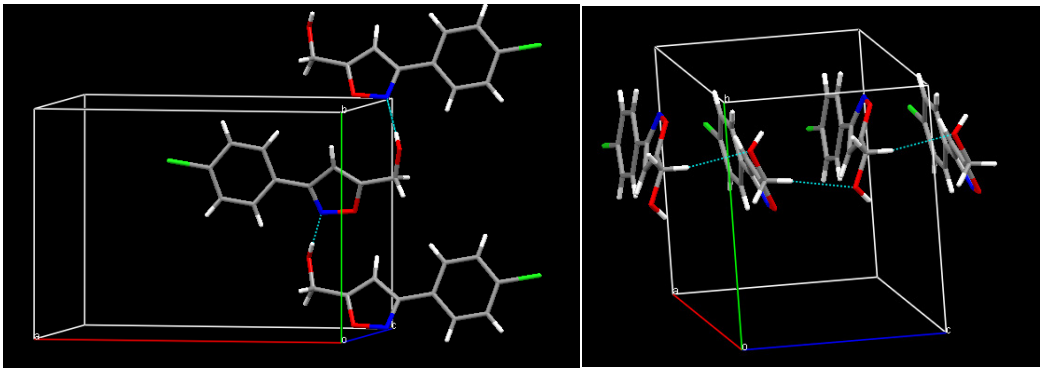


Figura 6. Empacotamento cristalino do 5-metil-3-isoxazolol.

Tabela 1. Dados geométricos das ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do 5-metil-3-isoxazolol.

Composto	Interação D-H•••A	Distância H•••A (Å)	Distância D•••A (Å)	Ângulo D-H•••A (°)	Operação de simetria
	O2-H1•••N1	1,80	2,721	175	-x,-y,-z
	C2-H2•••O1	2,50	3,349	148	-1/2+x,-1/2-y,-1/2+z
	C4-H5•••O2	2,64	3,510	148	1,5-x,1/2+y,1/2-z

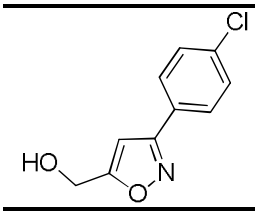
Em 2006 Wang e col. [38] publicaram o empacotamento cristalino do [3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metanol. De acordo com os autores, o empacotamento cristalino do composto é estabilizado por fortes interações O-H•••N entre os grupos metanol conectando as moléculas formando cadeias infinitas ao longo do plano bc e por interações C-H•••O que formam cadeias infinitas ao longo do plano ac (**Figura 7**). Na **Tabela 2** estão demonstrados os dados geométricos para o [3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metanol.



(a) (b)

Figura 7. Interações (a) O-H•••N e (b) C-H•••O presentes no empacotamento cristalino do [3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metanol.

Tabela 2. Dados geométricos das interações intermoleculares do [3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metanol.

Composto	Interação DH•••A	Distância H•••A (Å)	Distância D•••A (Å)	Ângulo D-H•••A (°)	Operação de simetria
	O-H•••N	2,00	2,822	178	-x, y +1/2, -z +1/2
	C-H•••O	2,50	3,432	162	x, y +3/2, z +1/2

Em 2006 Tian e Li [39] publicaram o empacotamento cristalino do [3-(4-tolil)isoxazol-5-il]metanol. De acordo com os autores, o empacotamento cristalino deste composto é estabilizado por interações O-H•••N que formam cadeias infinitas ao longo do plano ab, estas cadeia são conectadas por interação C-H•••O entre os grupos metanol (**Figura 8**). Na **Tabela 3** estão demonstrados os dados geométricos para o [3-(4-tolil)isoxazol-5-il]metanol.

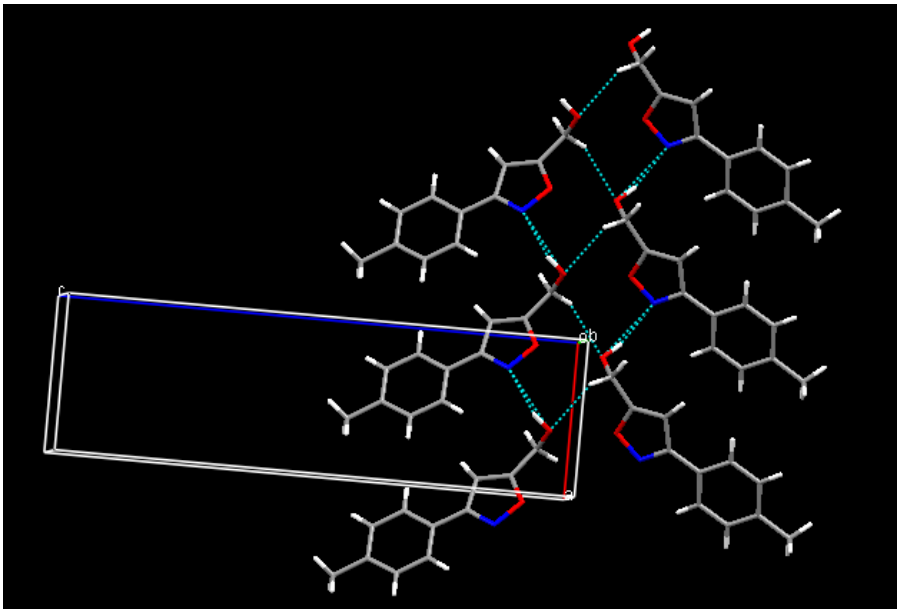
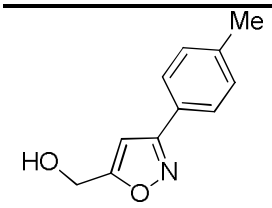


Figura 8. Empacotamento cristalino do [3-(4-tolil)isoxazol-5-il]metanol.

Tabela 3. Dados geométricos das interações intermoleculares do [3-(4-tolil)isoxazol-5-il]metanol.

Composto	Interação D-H•••A	Distância H•••A (Å)	Distância D•••A (Å)	Ângulo D-H•••A (°)	Operação de simetria
	O-H•••N	2,08	2,930	153	x -1, y, z
	C-H•••O	2,66	3,554	154	x -1/2, y -1/2, -z

Em 2008 Yao e Deng [40] publicaram a estrutura cristalina do 5-amino-3-(4-pirid-4-il)isoxazol. Neste trabalho os autores demonstraram que este composto cristalizou com duas moléculas independentes na célula unitária. O empacotamento cristalino do 5-amino-3-(4-piridil)isoxazol é estabilizado por quatro tipos de ligação de hidrogênio N-H•••N (**Figura 9**). Duas interações N-H•••N entre os grupos amina e o N da piridina forma cadeias infinitas ao longo do plano ac. As outras duas interações N-H•••N entre os grupos amina e o N do isoxazol formam cadeias infinitas ao longo do plano ab. Na **Tabela 4** estão todos os parâmetros geométricos das

interações presentes no empacotamento cristalino do 5-amino-3-(4-pirid-4-il)isoxazol.

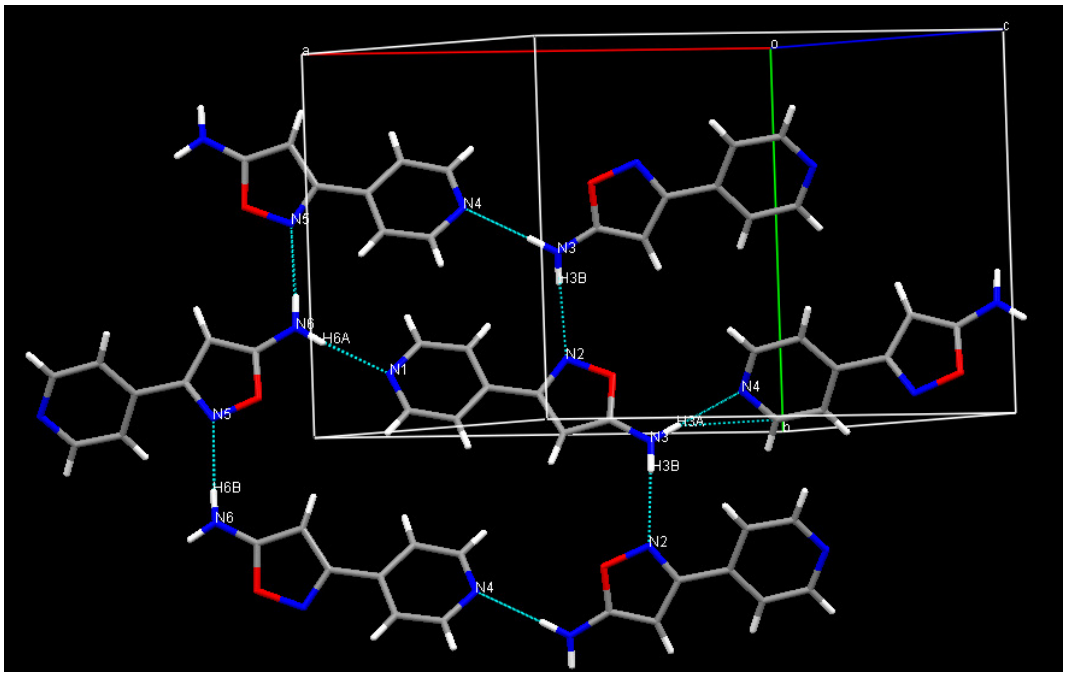
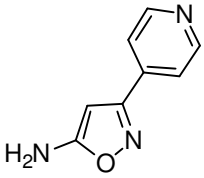


Figura 9. Empacotamento cristalino do 5-amino-3-(4-pirid-4-il)isoxazol.

Tabela 4. Dados geométricos das interações intermoleculares do 5-amino-3-(4-pirid-4-il)isoxazol.

Composto	Interação D-H•••A	Distância H•••A (Å)	Distância D•••A (Å)	Ângulo D-H•••A (°)	Operação de simetria
	N3-H3A•••N4	2,09	2,970	177	-x+1, y+1/2, -z+1/2
	N3-H3B•••N2	2,20	3,077	169	X -1, y, z +1
	N6-H6A•••N1	2,12	2,976	164	-x, y-1/2, -z+3/2
	N6-H6B•••N5	2,09	2,970	174	

Em 2010 Wang e col. [41] publicaram o empacotamento cristalino do (3-fenilisoxazol-5-il)metanol. Os autores demonstram que ligações de hidrogênio O-

H•••O, entres os grupos metanol, conectam as moléculas criando cadeias infinitas ao longo do plano bc. O empacotamento cristalino também é estabilizado por fracas ligações de hidrogênio C-H•••N entre os anéis isoxazólicos e por fracas ligações C-H•••O entre os grupos metanol (**Figura 10**). Na **Tabela 5** estão demonstrados os dados geométricos para as interações do (3-fenilisoxazol-5-il)metanol.

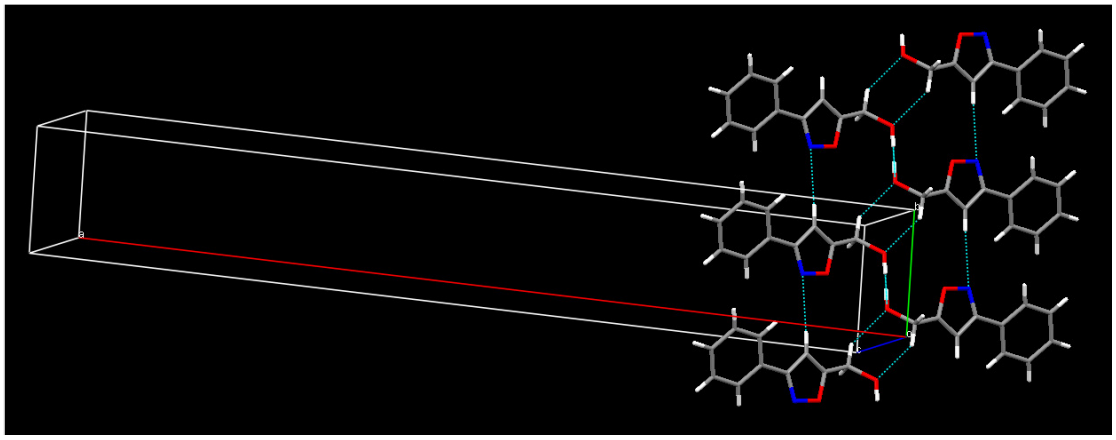
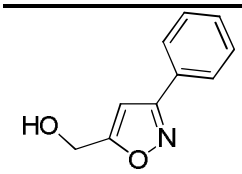


Figura 10. Empacotamento cristalino do (3-fenilisoxazol-5-il)metanol.

Tabela 5. Dados geométricos das interações intermoleculares do (3-fenilisoxazol-5-il)metanol.

Composto	Interação D-H•••A	Distância H•••A (Å)	Distância D•••A (Å)	Ângulo D-H•••A (°)	Operação de simetria
	O-H•••O	1,89	2,669	151	-x, -y +1, -z +1
	C-H•••N	2,61	3,542	177	x, y +1, z
	C-H•••O	2,58	3,352	137	-x, -y +2, -z +1

Em 2011 Pan e col. [42] publicaram a estrutura cristalina do ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico. Os autores demonstraram que o composto em estudo apresentou a formação de dímeros supramoleculares ligados pela interação O2-H2•••O1. O empacotamento cristalino deste composto também é estabilizado por interações π•••π e por fracas ligações de hidrogênio C-H•••O (**Figura 11**). Na **Tabela**

6 estão demonstrados os dados geométricos para as interações presentes no empacotamento cristalino do composto ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico.

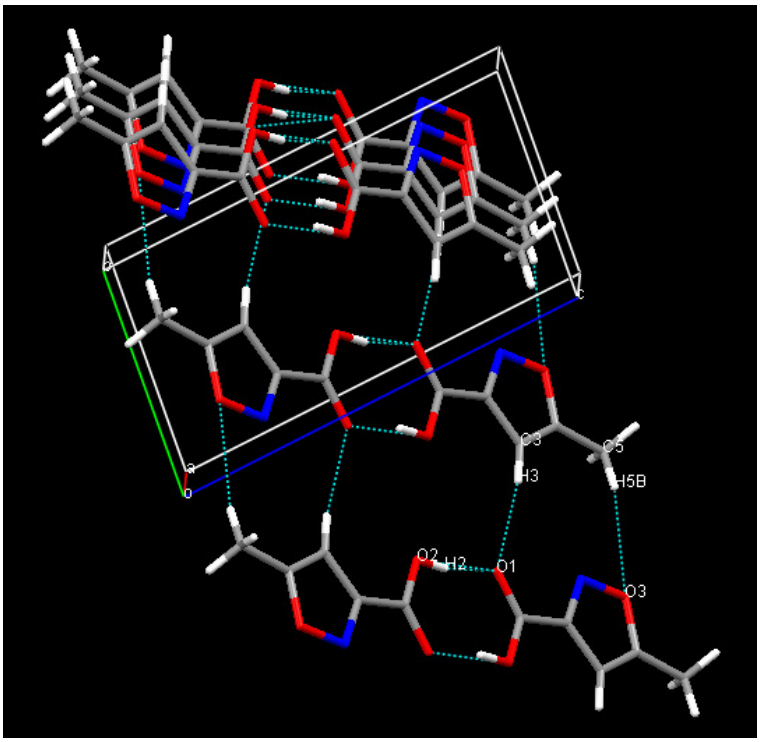
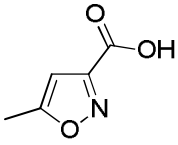


Figura 11. Empacotamento cristalino do ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico.

Tabela 6. Dados geométricos das interações intermoleculares do ácido 5-metilisoxazolo-3-carboxílico.

Composto	Interação D-H•••A	Distância H•••A (Å)	Distância D•••A (Å)	Ângulo D-H•••A (°)	Operação de simetria
	O2-H2•••O1	1,68	2,650	170	-x +1, -y, -z +1
	C3-H3•••O1	2,70	3,603	165	x, y +1, z
	C5-H5B•••O3	2,67	3,600	162	x, y +1, z

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A formação de cristais de moléculas orgânicas é um tópico de grande interesse da comunidade cientifica em geral, principalmente devido ao fato de ainda não estar totalmente elucidada. Nesse contexto podemos identificar duas hipóteses principais que visam explicar o mecanismo de formação de cristais. A primeira está baseada na topologia da molécula. Esta hipótese assume que as interações entre moléculas são fracas e sem linearidade, e que o arranjo das moléculas para formar o cristal depende principalmente da eficiência do empacotamento cristalino. Sendo a melhor estrutura aquela que ocupar mais eficientemente o espaço com a redução dos vazios entre as moléculas. A segunda hipótese está baseada na hierarquia das forças de interações intermoleculares. Esta hipótese assume que as moléculas possuem funções químicas especificas, estas funções vão se organizar para formar as interações mais fortes possíveis. Sendo assim, as interações entre doadores e aceptores estão relacionadas às forças das interações presentes nas moléculas envolvidas. No processo de convergência, com a saída das moléculas do solvente, a auto-organização das moléculas será função, em um primeiro momento, das interações mais robustas e, posteriormente, a organização considerará as interações mais fracas nos sítios de interação remanescentes. Finalmente, poderíamos introduzir uma terceira hipótese, onde a formação do sólido cristalino estaria na dependência simultânea dos fatores que constituem as duas primeiras hipóteses. (**Figura 12**).

Com o intuito de auxiliar na elucidação da influencia das interações intermoleculares e da topologia molecular no empacotamento cristalino, serão apresentados neste capítulo os resultados referentes aos diversos parâmetros empregados no estudo do empacotamento cristalino de 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis.

Primeiramente será abordada a nomenclatura dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis **1-3** e a síntese destes compostos. A seguir serão demonstrados os resultados referentes a estrutura molecular e supramolecular dos compostos **1-3**. Posteriormente será analisada a relação existente entre parâmetros topológicos (ângulo sólido e área de contato entre moléculas) e energias de interações. Após será avaliada a influência das interações intermoleculares e da topologia molecular

na entalpia de fusão dos compostos **1-3**. Os resultados serão apresentados na forma de esquemas figuras e tabelas.

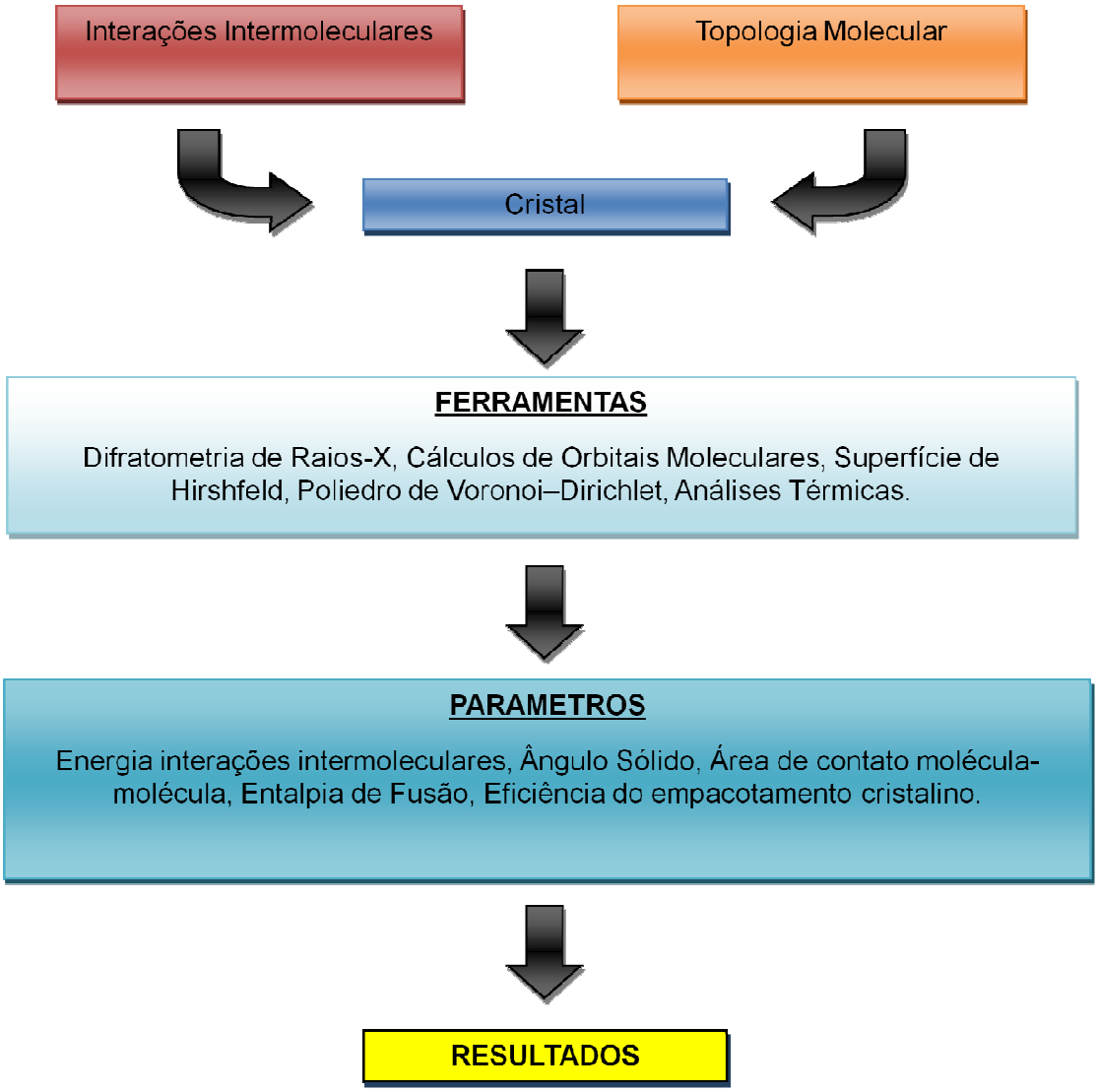


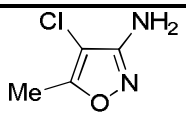
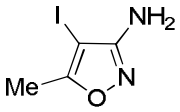
Figura 12. Plano esquemático do estudo do empacotamento cristalino dos compostos **1-3.**

1. Compostos

1.1. Numeração e Nomenclatura

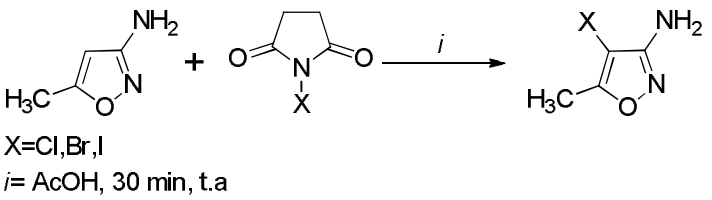
A numeração dos compostos sintetizados neste trabalho está apresentada na **Tabela 7.**

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos **1-3**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
1		3-amino-4-cloro-5-metilisoxazol
2		3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol
3		3-amino-4-iodo-5-metilisoxazol

1.2. Síntese dos Compostos **1-3**

Os compostos **1-3** foram sintetizados a partir da reação de halogenação do 3-amino-5metilisoxazol com N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NIS) e N-iodosuccinimida (NIS), respectivamente. O aminoisoxazol foi dissolvido em ácido acético, após a N-halosuccinimida foi adicionada lentamente em pequenas alíquotas durante 15 min, ao término da adição a reação permaneceu sob agitação magnética durante 30 minutos a temperatura ambiente (**Esquema 4**).



Esquema 4

1.3. Caracterização dos Compostos **1-3**

Na **Tabela 8** estão apresentados os dados de identificação dos compostos **1-3** como: formula molecular, ponto de fusão, massa molecular e os dados de espectometria de massa dos compostos.

Tabela 8. Dados de identificação dos compostos **1-3**.

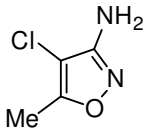
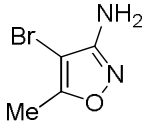
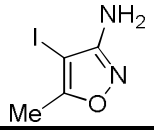
Comp.	Fórmula Molecular	P. F. (°C)	Massa Molecular (g/mol)	Dados de espectometria de massa [*m/z* (%)][a]
1	$C_4H_5ClN_2O$	79-82	132,55	132 (M^+,100), 134 (M+2, 34), 98 (65,-Cl), 66 (20, -CH_5NCl), 55 (49, -C_2H_3OCl)
2	$C_4H_5BrN_2O$	70-71	177,00	176 (M^+, 100), 178 (M+2, 97), 97 (3, -Br), 66 (17, -CH_5NBr), 55 (21, -C_2H_3OBr)
3	$C_4H_5IN_2O$	97-99	224,00	224 (M^+, 100), 97 (7, -I), 66 (11, -CH_5NI), 55 (33, -C_2H_3OI)

[a] Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 689, temperatura do forno 70-180 °C, energia de fragmentação 70 eV, solvente da amostra $CHCl_3$.

Na **Tabela 9** estão listados os dados de RMN ^1H e ^{13}C referentes as estruturas propostas. No espectro de RMN ^1H observa-se um singleto na região de 2,32-2,37 ppm referente aos hidrogênios da metila, também observa-se um sinal alargado na região de 3,90 -4,12 ppm referente aos hidrogênios do grupo amina. Já o espectro de RMN ^{13}C apresentou sinais entre: 11,0 e 12,7 ppm para o carbono da

metila, 160,3 a 163,2 ppm para o C3, 163,9 a 169,6 ppm para o C5. As maiores diferenças de deslocamento químico ocorrem para o C4 devido ao efeito da eletronegatividade e do átomo pesado ocasionado pelo substituinte halogênio. Apresentando assim deslocamentos de 98,2, 83,8 e 51,2 ppm respectivamente para o carbono ligado ao Cl, Br e I.

Tabela 9. Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1-3**.

Comp.	Estrutura	RMN ^{1}H δ^{a}	RMN ^{13}C δ^{a}
1		2,32 (s, 3H, Me), 3,90 (br s, 2H, NH_2)	11,0 (Me), 98,2 (C4), 160,3 (C3), 163,9 (C5)
2		2,32 (s, 3H, Me), 4,12 (br s, 2H, NH_2)	11,6 (Me), 83,8 (C4), 161,2 (C3), 165,8 (C5)
3		2,37 (s, 3H, Me), 4,08 (br s, 2H, NH_2)	12,7 (Me), 51,2 (C4), 163,2 (C3), 169,6 (C5)

[a] Condições: $CDCl_3$, aparelhos BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ^{1}H e 50,32 MHz para ^{13}C) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^{1}H e 100,62 MHz para ^{13}C, temperatura 300K.

2. Estrutura Molecular dos Compostos 1-3

2.1. Dados de Difratometria de Raios-X

Os 3-amino-4-halo-5-metil-isoxazóis cristalizaram em dois sistemas cristalinos e em dois grupos espaciais (**Tabela 10**). Sendo que o composto **1** cristalizou no sistema cristalino ortorrômbico e com grupo espacial *Pbca*. Já os compostos **2** e **3** cristalizaram no sistema cristalino triclínico com grupo espacial P_1.

Tabela 10. Grupos pontuais e sistemas cristalinos dos compostos **1-3**.

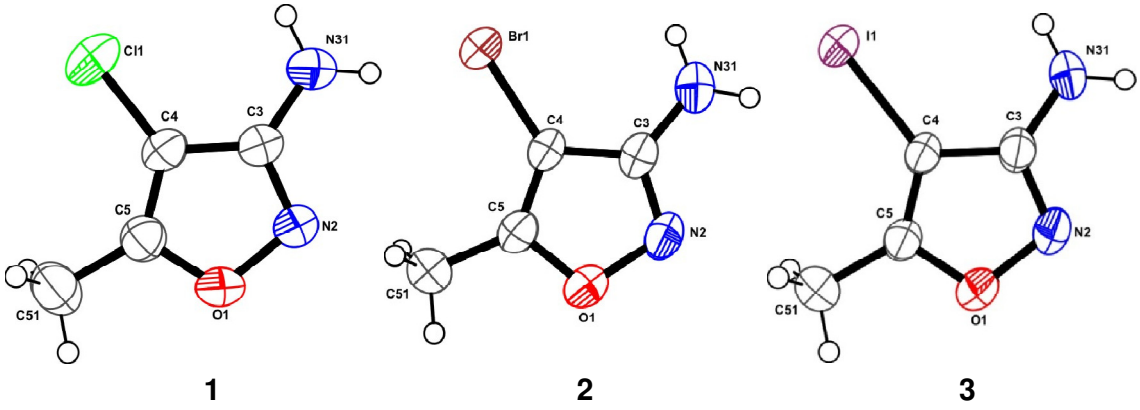
Composto	Grupo espacial	Sistema cristalino
1	*Pbca*	Ortorrômbico
2	P_1	Triclínico
3	P_1	Triclínico

A estrutura molecular dos compostos **1-3** é composta basicamente de um anel isoxazólico com uma função amina ligada na posição-3, um grupo metil ligado na posição-5 e um halogênio ligado na posição-4. Os compostos **1-3** diferem entre si apenas pela presença de diferentes halogênios na posição 4 do isoxazol, sendo que o composto **1** possui um átomo de cloro, o **2** um de bromo e o **3** um átomo de iodo. Na **Figura 13** estão representados os ORTEPs (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*) dos compostos **1-3**. O anel isoxazólico se demonstrou plano com valores de RMS dos átomos de 0,0015, 0,0009 e 0,0019 respectivamente para **1**, **2** e **3**. A partir dos dados da **Tabela 11** observa-se que não houve mudanças significativas nas distâncias, sendo que a variação do comprimento das ligações ficou abaixo de 0,02 Å. A mesma tendência foi observada para os ângulos sendo a variação inferior a 2°.

Tabela 11. Comprimento de ligações (Å) e ângulos (°) para os compostos **1-3**.

Ligação (Å)	**1**	**2**	**3**
O(1)-N(2)	1,428(2)	1,428(3)	1,429(3)
N(2)-C(3)	1,309(3)	1,304(3)	1,317(4)
C(3)-C(4)	1,412(3)	1,419(3)	1,423(4)
C(4)-C(5)	1,332(3)	1,331(3)	1,337(4)
C(5)-O(1)	1,339(2)	1,342(3)	1,348(3)
Ângulos (°)	**1**	**2**	**3**
O(1)-N(2)-C(3)	105,01(15)	105,20(18)	104,8(2)
N(2)-C(3)-C(4)	110,40(17)	110,8(2)	111,3(3)
C(3)-C(4)-C(5)	106,78(17)	105,9(2)	105,3(3)
C(4)-C(5)-O(1)	108,78(17)	109,59(19)	110,1(2)
C(5)-O(1)-N(2)	109,02(14)	108,46(17)	108,5(2)

A estrutura molecular dos 3-amino-4-halo-5-metil-isoxazóis em estudo abre um grande leque de possibilidades de interações, por possuir doadores LH e LX, aceptores que podem atuar tanto como aceptores de LH como de LX e ainda possui um sistema-π que pode participar em interações intermoleculares.



1 **2** **3**

Figura 13. ORTEPs dos compostos **1**, **2** e **3**.

2.2. Mapa de Potencial Eletrostático

Diversas ferramentas teóricas vem sendo empregadas no estudo das estruturas moleculares de compostos orgânicos dentre estas podemos citar o mapa de potencial eletrostático molecular (do termo em inglês, *molecular eletrostatic potential,* MEP). Os mapas MEP tem se tornado uma ferramenta útil para visualizar possíveis sítios de interação intermolecular bem como auxiliar qualitativamente na determinação da força das interações.

Os mapas de potencial eletrostático molecular para os 3-amino-4halo-5-metilisoxazóis **1-3** foram gerados com um valor de 0,001 a.u de superfície de isodensidade com o programa GaussView [43] a partir de funções de onda gerados no nível de teoria MP2/cc-pVTZ. Sendo utilizada a base cc-pVTZ-PP com o intuito de considerar os efeitos relativísticos do átomo de iodo. Estes cálculos foram realizados a partir de geometrias obtidas por difração de raio-X sem otimização de

geometria (*single point*) e efetuados com o auxilio do pacote de programas Gaussian 09 [44].

A partir dos mapas da MEP (**Figura 14**) pode-se observar o grande potencial eletrostático negativo dos átomos O1 e N2, do anel isoxazólico, o que os torna bons aceptores tanto para ligações de hidrogênio como para ligações de halogênio. Outro fato interessante a ser enfatizado é grande potencial eletrostático positivo dos hidrogênios do grupo amina, o que os torna bons doadores de ligação de hidrogênio.

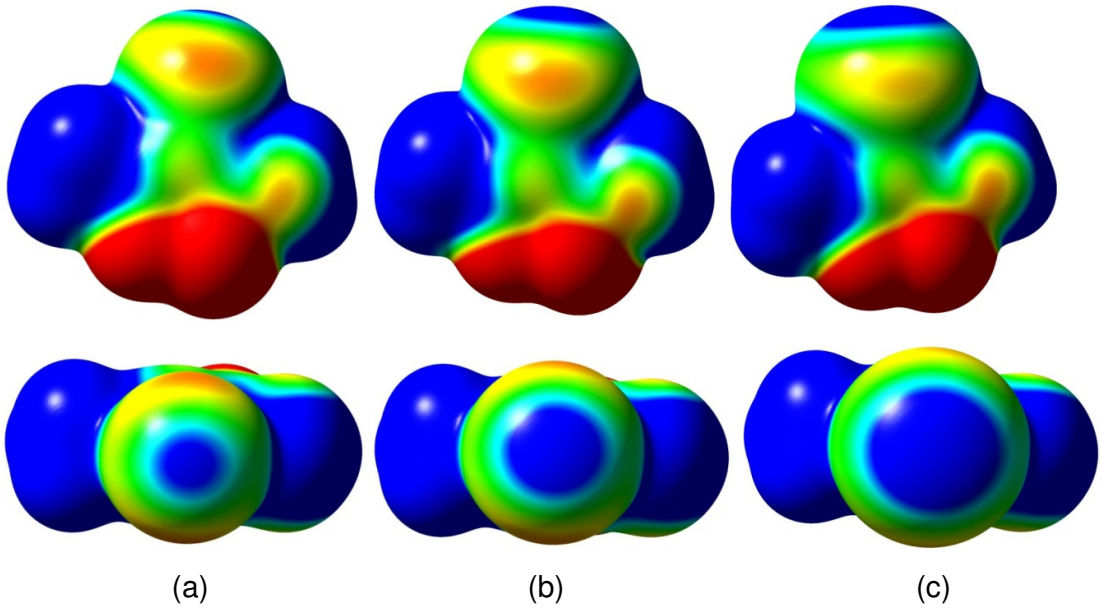


Figura 14. Mapas do potencial eletrostático para os compostos (a) **1**, (b) **2** e (c) **3** calculados com um valor de isodensidade de 0,001. O vermelho representa um valor de -0,001 a.u., o amarelo -0,005 a.u., o verde 0,000 a.u. e o azul 0,001 a.u.

Os mapas MEP também demonstram uma característica muito interessante dos átomos de halogênio. Eles mostram que a medida que o tamanho do átomo de halogênio aumenta diminui a o potencial eletrostático negativo localizado na região equatorial do halogênio e aumenta o valor do potencial eletrostático positivo (*sigma-hole*) na região frontal do halogênio (**Figura 14**). Este comportamento do potencial eletrostático dos halogênios ajuda a explicar porque a energia da interação aumenta com o aumento do tamanho do halogênio Cl<Br<I e também o porque do I dificilmente atuar como aceptor de ligação de halogênio, diferente do Cl onde são

observados diversos casos e do bromo onde diminuía a freqüência da atuação dele como aceptor XB mas mesmo assim são observados diversos casos.

3. Estrutura Supramolecular dos Compostos 1-3

Neste capítulo será abordada primeiramente a análise clássica da estutura supramolecular dos compostos **1-3**. Esta análise está baseada no estudo do empacotamento cristalino através de dados obtidos por difratometria de raios-X visualizados com o auxilio do programa Mercury® [45]. Sendo inferido que existe uma interação intermolecular entre duas moléculas se a distância entre os átomos envolvidos for inferior a soma do raio de van der Waals destes átomos.

Posteriormente a estrutura supramoleculars dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis será analizada de uma forma mais profunda, sendo o empacotamento cristalino estudado em função do número de coordenação molecular (NCM), ou seja, será considerada a relação entre a molécula central com todas as moléculas circundantes que possuam pelo menos um contato com esta.

3.1. Dados de Difratometria de Raios-X

Através dos dados de contatos intermoleculares mostrados com programa Mercury®, em uma análise preliminar dos compostos **1-3**, observa-se que os três compostos apresentam uma grande diversidade de interações intermoleculares. Para estes sistemas supramoleculares podem ser destacados interações do tipo ligações de hidrogênio, ligações de halogênios, interações π•••π e interações C-H•••π. As principais ligações de hidrogênio, nos três compostos, referem-se a interação N(31)-H(31A)•••N(2) entre o N-H do grupo amina e o nitrogênio do anel isoxazólico. O grupo NH_2 atua como doador de próton e o N atua como aceptor de próton. Esta interação demonstrou-se na forma de dímeros supramoleculares formando pseudo-anéis de oito membros (**Figura 15-17**). Com distancias H···N de 2,216, 2,245 e 2,251 Å, distancias N•••N de 3,033 Å, 3,071 Å e 3,073 Å e ângulos de 158,5°, 160,9° e 162,7° respectivamente para os compostos **1**, **2** e **3**. No composto **2** estes dímeros supramoleculares são conectados por ligações de halogênio do tipo Br•••O (**Figura**

15) com distância Br•••O de 3,288 Å e angulo C-Br•••O de 156,4°, já no composto **3** os dímeros são conectados pela ligação de halogênio I•••O (**Figura 16**) com distância I•••O de 3,276 Å e ângulo C-I•••O de 159,6° respectivamente. Esta conexão entre dímeros supramoleculares também é reforçada pela interação N(31)-H(31B)•••N(31), interação esta que ocorre entre os dois grupos aminas com distâncias e ângulos de interação de 3,403 Å e 136,6° para o composto **2** e 3,594 Å e 143,3° para o composto **3**. Já no composto **1**, não é observada a ligação de halogênio e ocorre a interação N(31)-H(31b)•••O(1) entre o grupo amina e o oxigênio do anel isoxazólico, com distâncias H•••O de 2,364 Å e N•••O de 3,201 e ângulo N-H•••O de 164,5°. O composto **1** também apresentou uma ligação de hidrogênio fraca do tipo C(51)-H(51A)•••Cl(1) entre o átomo de cloro e o hidrogênio do grupo metil com distâncias H•••Cl de 2,825 Å e C•••Cl de 3,695 Å e ângulo C-H•••Cl de 134,5° (**Figura 17**). Na **Tabela 12** estão demonstrados os parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio e de halogênio presentes no empacotamento cristalino dos compostos **1-3.**

Tabela 12. Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio e de halogênio presentes no empacotamento cristalino dos compostos **1-3**.

R	Interação	Distância (Å)	Ângulo (°)
Cl	N(31)-H(31A)•••N(2)	3,033	158,5
	N(31)-H(31B)•••O(1)	3,201	164,6
	C(51)-H(51A)•••Cl(1)	3,695	134,5
Br	N(31)-H(31A)•••N(2)	3,071	160,9
	N(31)-H(31B)•••N(31)	3,403	136,6
	Br(1)•••O(1)	3,288	156,4
I	N(31)-H(31A)•••N(2)	3,083	162,7
	N(31)-H(31B)•••N(31)	3,594	143,3
	I(1)•••O(1)	3,276	159,6

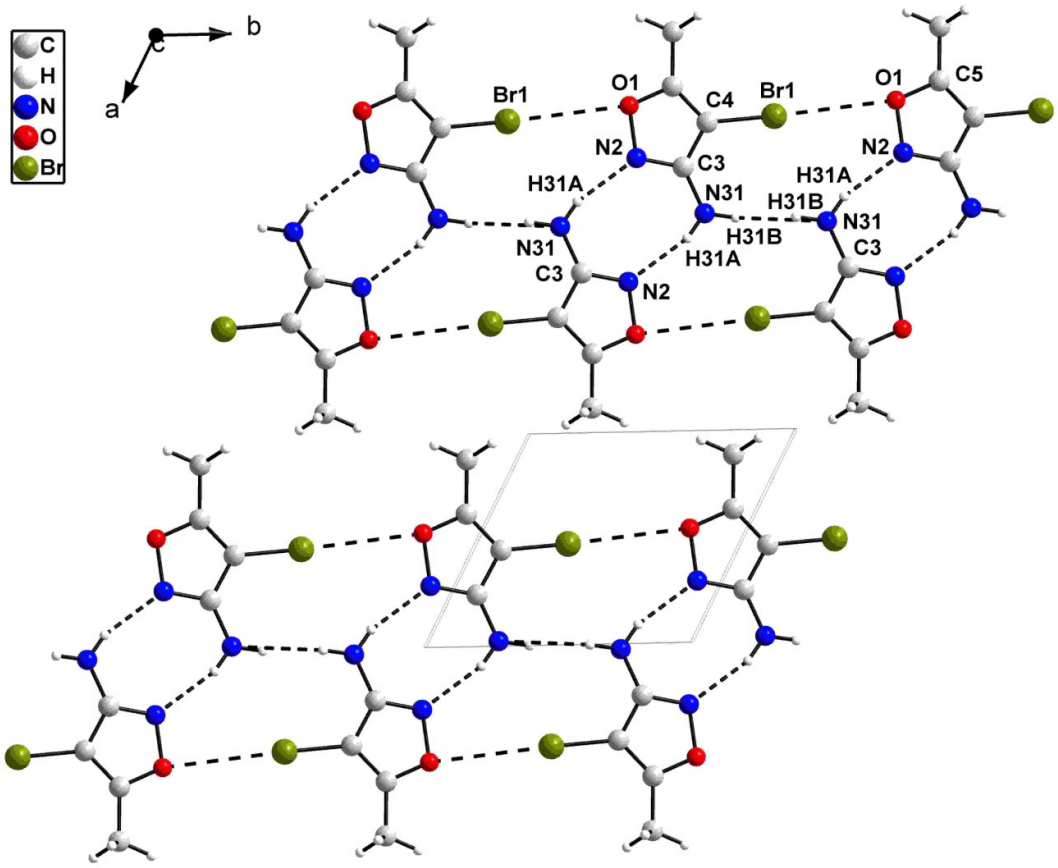


Figura 15. Ligações de halogênio e de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto **2**, figura gerada com auxílio do programa Diamond® [46].

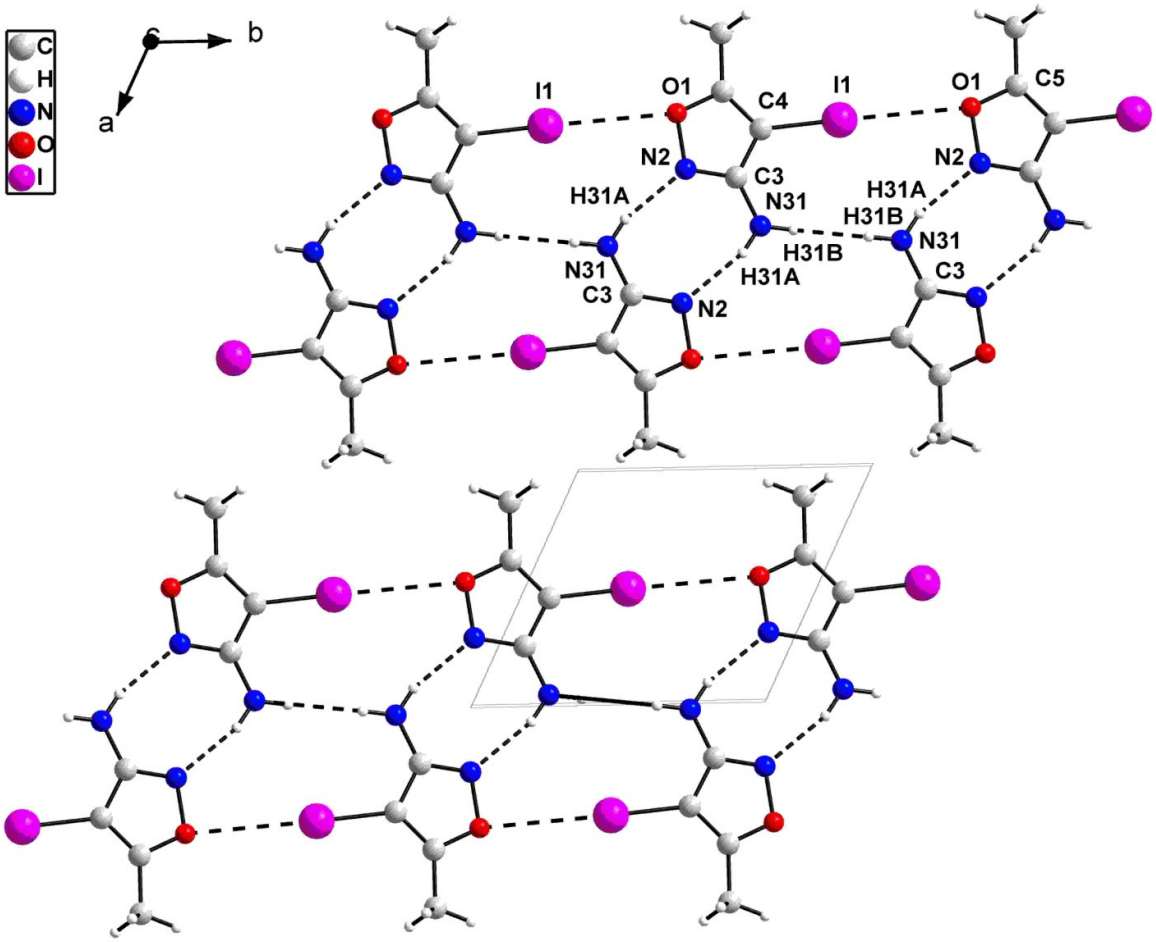


Figura 16. Ligações de halogênio e de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto **3,** gerada com auxílio do programa Diamond® [46].

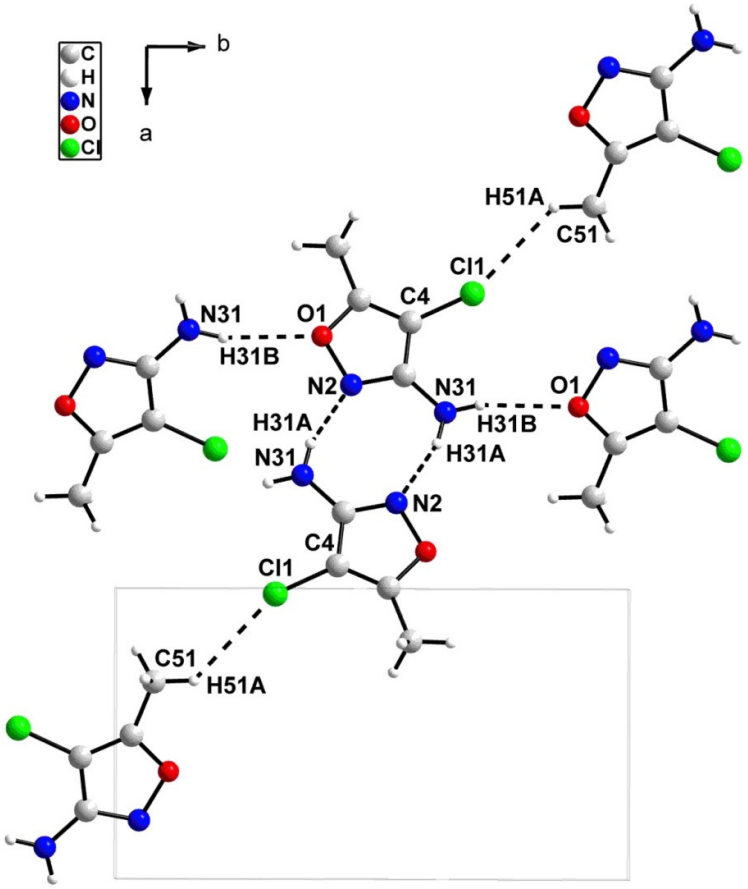


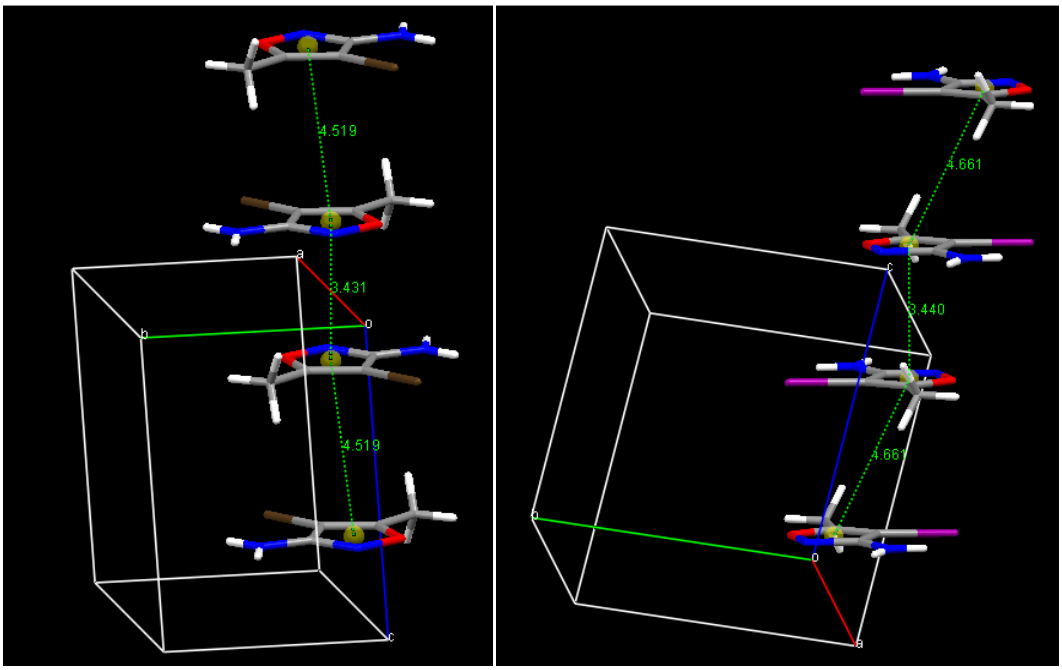
Figura 17. Ligações de hidrogênio presentes no empacotamento cristalino do composto **1**, figura gerada com auxílio do programa Diamond® [46].

Todos os três compostos também apresentaram interações envolvendo sistemas-π (**Tabela 13**). Sendo que o composto **2** e **3** (**Figura 18**) apresentaram interações do tipo π•••π na forma de sanduíche formando cadeias infinitas na direção do plano ac, com distâncias entre centróides de 3,431 e 4,519 Å para o composto **2** e distâncias de 3,440 e 4,661 Å para o composto **3**. Para uma melhor abordagem durante o texto a interação π•••π com menor distância entre centróides será chamada do tipo I e com maior distância será chamada tipo II. Já o composto **1** apresentou um comportamento diferente para as interações com os sistemas-π. Ao invés de realizar interações π•••π formando cadeias infinitas, no composto **1** ocorre à formação da interação π•••π com distância entre centróides de 3,431 Å e cada anel também realiza uma interação C-H•••π com o grupo metila (**Figura 19**) com

distâncias H•••Centróide de 2,659 Å e C•••Centróide 3,571 Å e ângulo C-H•••Centróide de 159.03°.

Tabela 13. Parâmetros geométricos das interações envolvendo sistemas-π presentes no empacotamento cristalino dos compostos **1-3**.

R	Interação	Distância (Å)	Ângulo (°)
Cl	C(51)-H(51C)•••π	3,571	159,0
	π•••π I	3,569	---
Br	π•••π I	3,431	---
	π•••π II	4,519	---
I	π•••π I	3,440	---
	π•••π II	4,661	---



(a) (b)

Figura 18. Interações π•••π presentes no empacotamento cristalino dos compostos (a) **2** e (b) **3**.

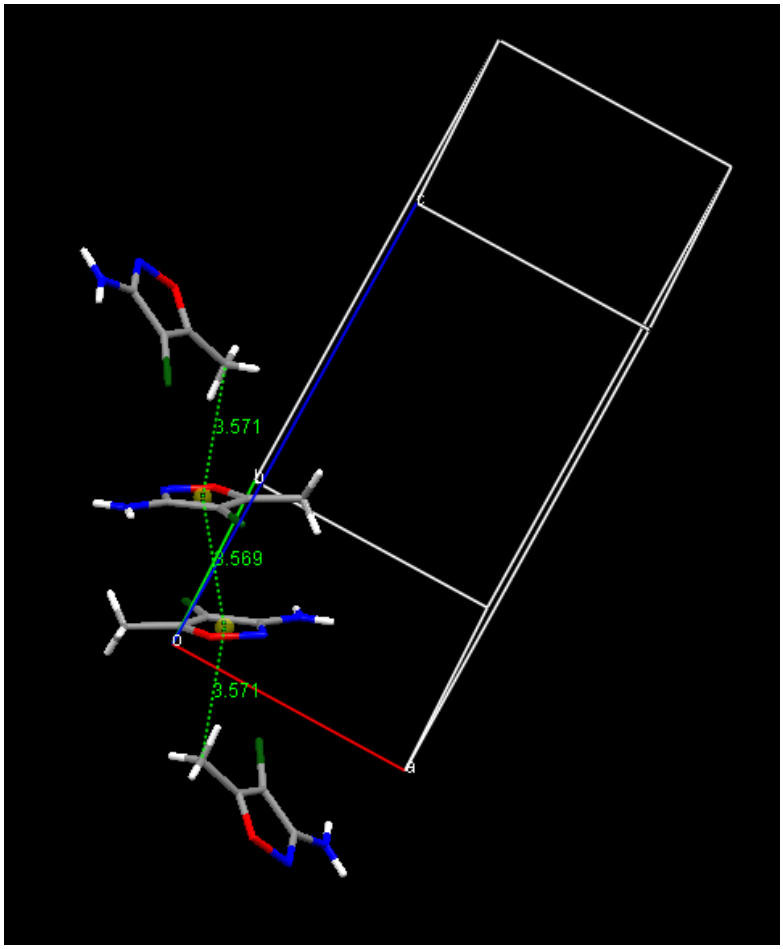


Figura 19. Interações π•••π e C-H•••π presentes no empacotamento cristalino do composto **1**.

3.2. Número de Coordenação Molecular

Com o objetivo de responder as questões introduzidas nos objetivos e realizar uma análise profunda do empacotamento cristalino dos compostos **1-3**, determinou-se o número de coordenação molecular (NCM) de cada composto.

O NCM corresponde ao número de moléculas pertencentes a primeira esfera de coordenação a uma molécula central (M1). Este conjunto, molécula central (M1) e as demais Mn moléculas constituirão o Cluster (M1 + Mn moléculas). Entende-se por moléculas da primeira esfera de coordenação, as moléculas que apresentam, pelo menos, um contato direto com a molécula central [21].

Neste trabalho, a determinação do NCM envolveu dois diferentes métodos. O primeiro método consiste em analisar visualmente a superfície de Hirshfeld de quantas moléculas circundam a molécula central a partir de dados fornecidos pelo programa CrystalExplorer® [28]. Este programa utiliza diretamente os dados de difratometria de raios-X e mostra todas as moléculas em torno de uma molécula central M1, em um raio desejado. Na maioria das observações de moléculas orgânicas pequenas, como os compostos **1-3**, o uso de um raio de 4,5 a 6,0 Å em torno de M1 é o suficiente para conter todas as moléculas da primeira esfera de coordenação. A imagem dos clusters dos compostos **1-3** são apresentadas na **Figura 20.**

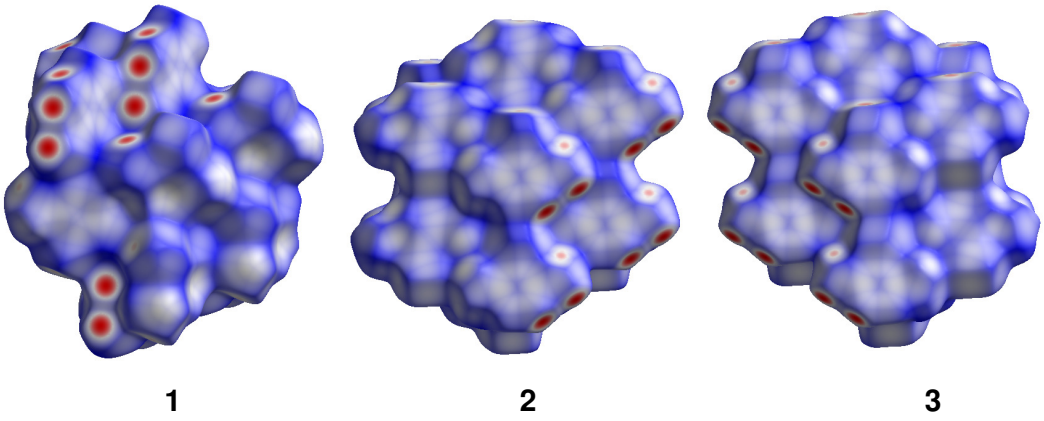
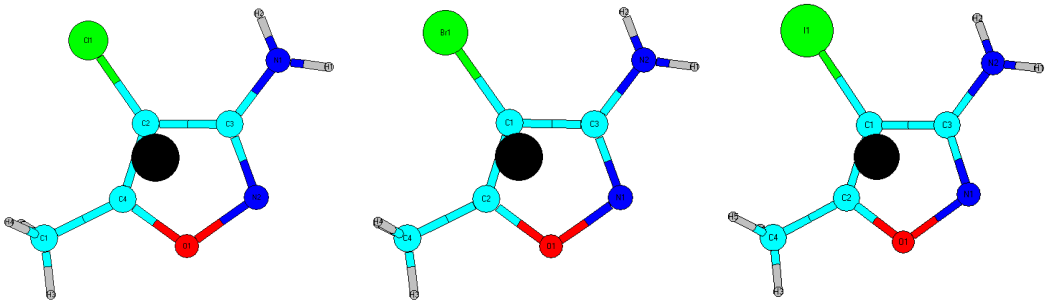


Figura 20. Cluster formado pelas 14 moléculas presentes na primeira esfera de coordenação representadas pela superfície de hirshfeld dos compostos **1**, **2** e **3**.

O segundo método consiste na determinação do numero de coordenação molecular pelo poliedro de Voronoi–Dirichlet (VDP). O VDP molecular é a parte do espaço delimitado por planos de intersecção, sendo que cada plano é perpendicular a um segmento, conectando um átomo da molécula central com o mesmo átomo de outra molécula da vizinhança dividindo este segmento em proporções dependendo da natureza dos átomos de contato. [21] O NCM através do VDP foi determinado com auxilio do pacote de programas TOPOS . A partir do método do VDP molecular também obteve-se um NCM de 14 para os três compostos em estudo.

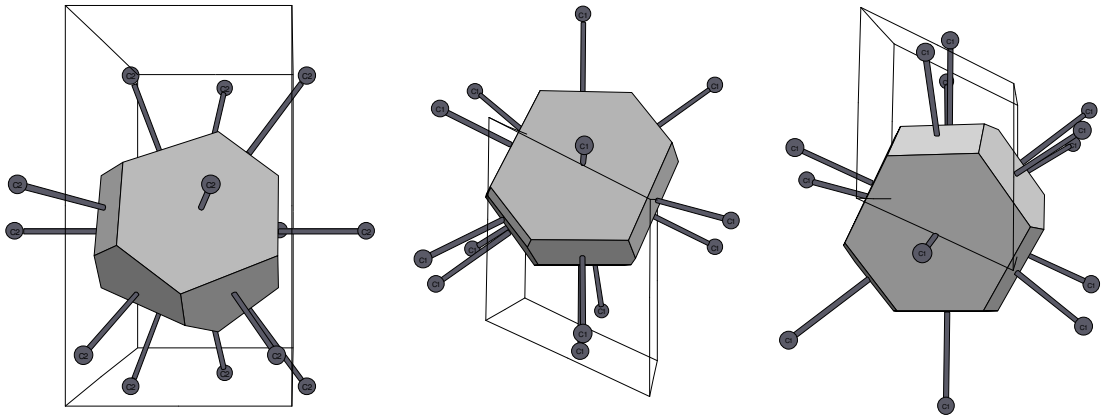
A determinação da NCM através do TOPOS® [20] consiste num primeiro momento na determinação da localização da centróide da molécula (**Figura 21**) e a

partir do átomo mais próximo a centróide (átomo central) é gerado o VDP molecular (**Figura 22**). A partir do VDP molecular o software fornece o NCM que é correspondente ao número de faces do VDP, o ângulo sólido de cada face e a distância entre átomo central e o respectivo átomo das moléculas circundantes (**Tabela 14**).



1 **2** **3**

Figura 21. Representação da centróide calculada para os compostos **1**, **2** e **3**, gerada com o auxílio do TOPOS® [20], demonstrando o C4 como átomo mais próximo da centróide (átomo central).



1 **2** **3**

Figura 22. VDP molecular para os compostos **1**, **2** e **3**, gerados a partir do átomo central C4, demonstrando através da posição dos átomos C4 as 14 moléculas presentes na primeira esfera de coordenação. Representação gerada pelo TOPOS® [20].

Tabela 14. Distâncias[a] e ângulos sólidos para os compostos **1-3**, obtidos através do VDP molecular, gerado com o auxilio do pacote de programas TOPOS®.

	1		**2**		**3**	
Dímero	Distância (Å)	Ângulo sólido (%)	Distância (Å)	Ângulo sólido (%)	Distância (Å)	Ângulo sólido (%)
1•••2	6,908	2,62	7,092	2.18	7,133	2.56
1•••3	6,535	6,44	7,102	3.79	7,349	3.79
1•••4	7,624	1,32	8,409	0.67	8,676	0.24
1•••5	6,908	2,62	6,809	3.47	6,990	3.31
1•••6	7,624	1,32	7,102	3.79	7,349	3.79
1•••7	6,535	6,44	6,306	8.57	6,524	8.67
1•••8	7,142	3,35	7,232	3.40	7,648	2.82
1•••9	7,142	3,35	7,232	3.40	7,648	2.82
1•••10	4,944	17,01	6,418	7.42	6,526	7.61
1•••11	4,944	17,01	6,418	7.42	6,526	7.61
1•••12	6,652	6,20	6,784	5.07	6,865	5.67
1•••13	6,652	6,20	7,209	3.73	7,663	2.74
1•••14	7,031	3,74	4,149	22.26	4,161	22.94
1•••15	4,140	22,39	3,842	24.84	3,902	25.43

[a] Distância entre o átomo central da molécula central e o respectivo átomo das molécu\la vizinhas.

Nas **Figura 23-25** estão representados cada molécula (Mn) da primeira esfera de coordenação e a molécula central M1, que constituem os clusters obtidos para os compstos **1**, **2** e **3**.

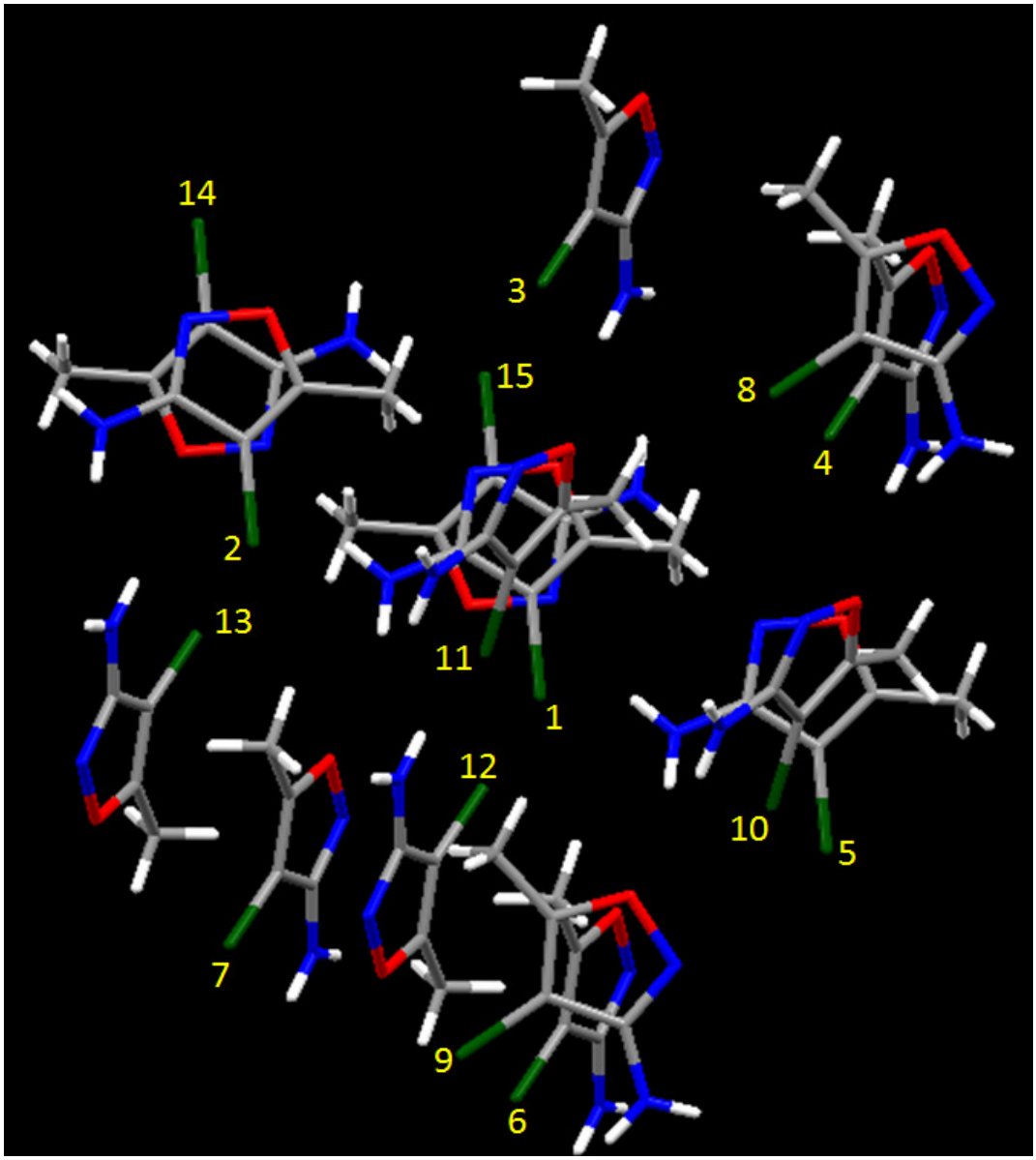


Figura 23. Cluster do composto **1**, obtido através da superfície de Hirshfeld e do VDP molecular, representado com o auxílio do programa Mercury® demonstrando a molécula central M1 e as demais moléculas Mn que preenchem a primeira esfera de coordenação do composto.

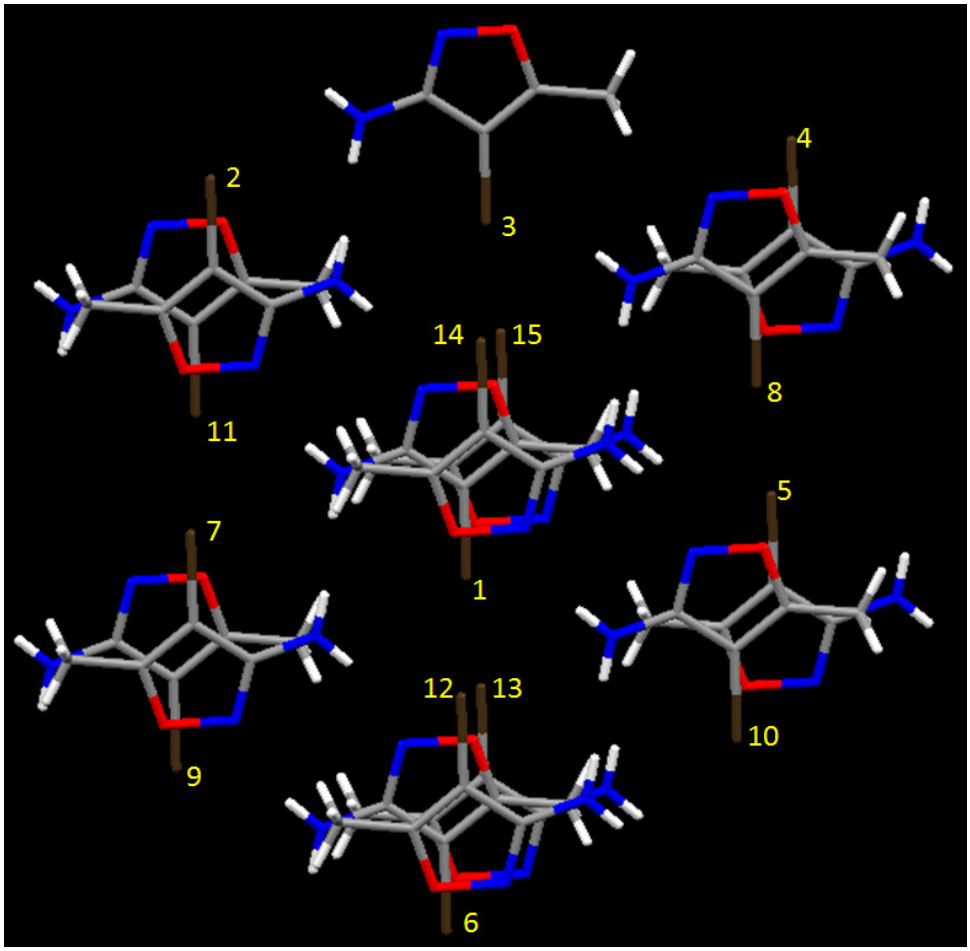


Figura 24. Cluster do composto **2**, obtido através da superfície de Hirshfeld e do VDP molecular, representado com o auxílio do programa Mercury® demonstrando a molécula central M1 e as demais moléculas Mn que preenchem a primeira esfera de coordenação do composto.

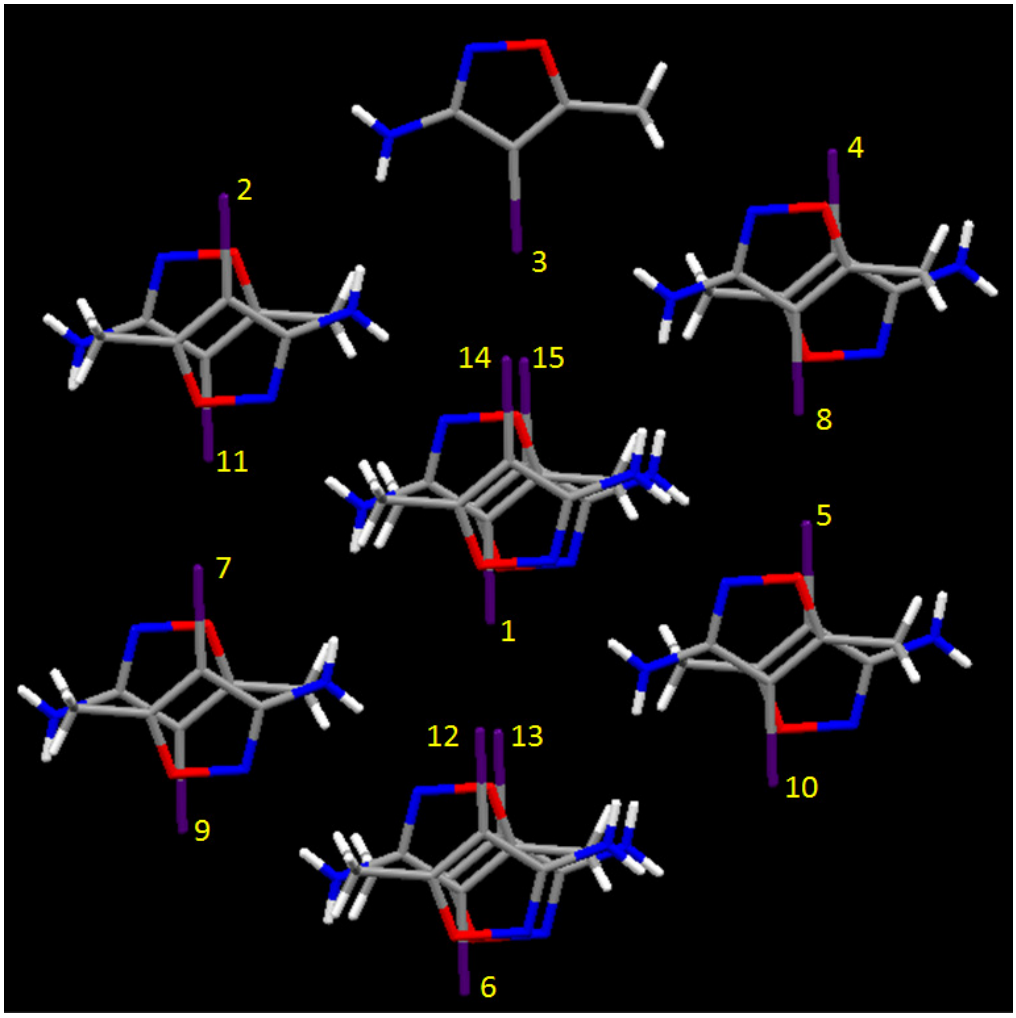


Figura 25. Cluster do composto **3**, obtido através da superfície de Hirshfeld e do VDP molecular, representado com o auxílio do programa Mercury® demonstrando a molécula central M1 e as demais moléculas Mn que preenchem a primeira esfera de coordenação do composto.

3.3. Energia de contato entre moléculas e energia total do cluster

Com o objetivo de determinar a energia de contato entre as moléculas no cluster, e posteriormente analisar a dependência desta energia de parâmetros topológicos, realizaram se cálculos de mecânica quântica para determinar a energia de contato entra a molécula central (M1) e as demais moléculas do cluster (Mn). Esta energia de contato está relacionada a energia das interações intermoleculares presentes entre as duas moléculas avaliadas, podendo ser a energia referente a

somente uma interação localizada ou referente ao somatório de diversas interações entre as duas moléculas.

A energia de contato molécula•••molécula para todas as moléculas presentes nos compostos **1-3**, foi determinada através de cálculos *single point* (sem otimização da geometria molecular) realizados com geometrias obtidas a partir da difratometria de raio-X. Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxilio do pacote de programas Gaussian 09. Para obtenção da energia de contato molécula•••molécula foi utilizado o nível de teoria MP2/cc-pVTZ, sendo utilizada a base cc-pVTZ-PP para levar em consideração os efeitos relativísticos do átomo de iodo. O método *counterpoise* de Boys e Bernardi [47] foi empregado para minimizar o erro da sobreposição das bases (BSSE). A teoria da perturbação de segunda ordem de Moller-Plesset (MP2) é o método das teorias da função de onda mais freqüentemente empregada no estudo de interações intermoleculares devido ao seu baixo custo computacional e sua boa performance [9]. Contudo, é conhecido que o MP2 é altamente dependente do conjunto de bases utilizado [15]. Sendo assim, segundo estudo de Riley *et al* [16] o conjunto de bases cc-pVTZ é o que melhor descreve os diferentes tipos de interações intermoleculares desde as fortemente dependentes do caráter eletrostático como as ligações de hidrogênio fortes, bem como as dependentes da dispersão eletrônica como as interações π•••π e também as interações mistas que dependem dos dois fatores.

A energia de contato molécula•••molécula para cada dímero foi obtida subtraindo-se o dobro da energia do monômero da energia do dímero (**Equação 6**). As energias obtidas estão sumarizadas na **Tabela 15**.

$$\Delta E_{contato} = 2xE_{M1} - (E_{M1\cdots Mn}) \qquad (6)$$

Tabela 15. Energia de contato molécula•••molécula para os dímeros dos compostos **1-3**, obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE.

Dímero	ΔE (kcal.mol^{-1})		
	1	**2**	**3**
1•••2	-1.66	-8.50	-8.73
1•••3	-2.63	-1.53	-2.27
1•••4	-0.37	-0.81	-0.72
1•••5	-1.66	-1.30	-1.35
1•••6	-0.37	-1.51	-2.25
1•••7	-2.63	-1.80	-1.40
1•••8	-0.69	-1.44	-1.22
1•••9	-0.69	-1.43	-1.19
1•••10	-2.75	-2.20	-2.21
1•••11	-2.75	-2.20	-2.21
1•••12	-0.60	-0.42	-0.82
1•••13	-0.60	-0.87	-1.26
1•••14	-8.33	-5.69	-6.29
1•••15	-5.87	-5.25	-5.81
Cluster	-31.61	-34.94	-37.71

3.3.1. Influencia do nível de teoria sobre a energia total do cluster

Com a finalidade de avaliar o desempenho de níveis de teoria com custo computacional inferior ao nível MP2/cc-pVTZ + cc-pVTZ-PP, foram realizados os cálculos da energia de contato molécula•••molécula nos níveis de teoria MP2/cc-pVDZ + cc-PVDZ-PP e MP2/Aug-cc-pVDZ + Aug-cc-pVDZ-PP. Estes cálculos foram realizados com e sem o método de counterpoise de Boys E Bernardi para avaliar a influencia do erro de sobreposição de bases (BSSE). Através do somatório de todas as energias de contato molécula•••molécula obteve-se a energia total dos contatos do cluster. Nas **Tabelas 16-18** estão dispostos as energias de contato molécula•••molécula e as energias totais de contatos dos clusters para os compostos **1-3**.

Tabela 16. Energias de contato molécula•••molécula e energia total de contato para o cluster do composto 1 calculadas em diversos níveis de teoria.

	ΔE (kcal mol^{-1})					
	Com BSSE			**Sem BSSE**		
Dímero	cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
1•••2	-1,31	-1,79	-1,66	-2,42	-3,11	-2,25
1•••3	-2,15	-2,86	-2,63	-4,08	-4,65	-3,68
1•••4	-0,05	-0,42	-0,37	-0,57	-1,49	-0,63
1•••5	-1,31	-1,79	-1,66	-2,42	-3,11	-2,25
1•••6	-0,05	-0,42	-0,37	-0,57	-1,49	-0,63
1•••7	-2,15	-2,86	-2,63	-4,08	-4,65	-3,68
1•••8	-0,41	-0,82	-0,69	-0,80	-1,64	-0,95
1•••9	-0,41	-0,82	-0,69	-0,80	-1,64	-0,95
1•••10	-1,70	-3,04	-2,75	-3,69	-6,48	-3,91
1•••11	-1,70	-3,04	-2,75	-3,69	-6,48	-3,91
1•••12	-0,35	-0,73	-0,60	-0,88	-1,49	-1,06
1•••13	-0,35	-0,73	-0,60	-0,88	-1,49	-1,06
1•••14	-7,52	-8,34	-8,33	-11,27	-10,95	-9,95
1•••15	-3,67	-6,58	-5,87	-7,50	-12,21	-8,23
Cluster	-23,14	-34,22	-31,61	-43.66	-60,88	-43,15

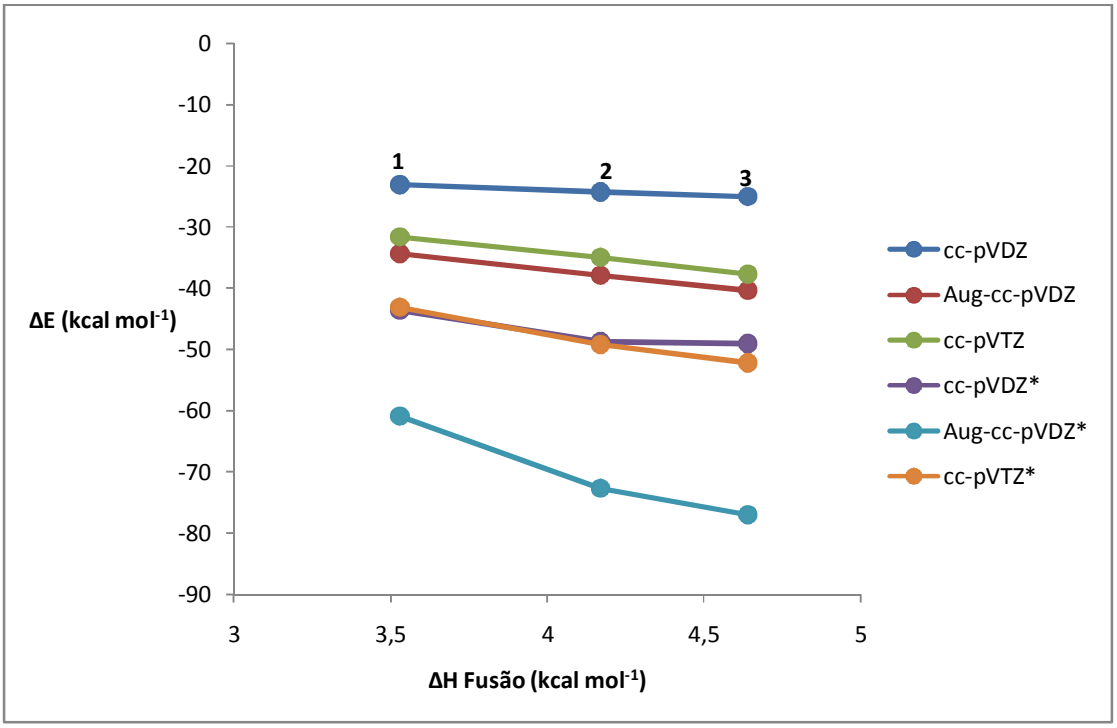
Tabela 17. Energias de contato molécula•••molécula e energia totais de contato para o cluster do composto **2** calculadas em diversos níveis de teoria.

	ΔE (kcal mol^{-1})					
	Com BSSE			**Sem BSSE**		
Dímero	cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
1•••2	-7,75	-8,55	-8,50	-11,35	-11,29	-10,06
1•••3	-0,93	-1,80	-1,53	-2,13	-3,45	-2,21
1•••4	-0,61	-0,86	-0,81	-0,93	-2,10	-1,04
1•••5	-0,84	-1,40	-1,30	-1,73	-3,67	-1,81
1•••6	-0,92	-1,79	-1,51	-2,11	-3,44	-2,20
1•••7	-0,90	-1,97	-1,80	-4,19	-4,46	-3,52
1•••8	-1,12	-1,51	-1,44	-2,18	-3,32	-2,15
1•••9	-1,11	-1,50	-1,43	-2,17	-3,31	-2,14
1•••10	-1,59	-2,38	-2,20	-3,37	-4,61	-3,17
1•••11	-1,59	-2,38	-2,20	-3,37	-4,61	-3,17
1•••12	-0,23	-0,52	-0,42	-0,32	-1,21	-0,50
1•••13	-0,50	-1,04	-0,87	-0,97	-2,00	-1,16
1•••14	-3,10	-6,51	-5,69	-7,33	-13,06	-8,43
1•••15	-3,20	-5,73	-5,25	-6,58	-12,21	-7,64
Cluster	-24,38	-37,94	-34,94	-48,73	-72,72	-49,19

Tabela 18. Energias dos contatos molécula•••molécula e energia total de contato para o cluster do composto **3** calculadas em diversos níveis de teoria. Para o átomo de iodo foram utilizadas as bases cc-pVDZ-PP, Aug-cc-pVDZ-PP e cc-pVTZ-PP.

	ΔE (kcal mol^{-1})					
	Com BSSE			**Sem BSSE**		
Dímero	cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
1•••2	-8,00	-8,77	-8,73	-11,61	-11,61	-10,28
1•••3	-1,48	-2,52	-2,27	-2,92	-4,61	-3,11
1•••4	-0,56	-0,78	-0,72	-0,81	-2,00	-0,89
1•••5	-0,79	-1,42	-1,35	-1,57	-3,79	-1,89
1•••6	-1,45	-2,50	-2,25	-2,89	-4,59	-3,09
1•••7	-0,38	-1,53	-1,40	-3,25	-4,14	-3,05
1•••8	-0,93	-1,26	-1,22	-1,53	-2,70	-1,71
1•••9	-0,90	-1,23	-1,19	-1,50	-2,67	-1,68
1•••10	-1,49	-2,36	-2,21	-3,35	-4,71	-3,22
1•••11	-1,49	-2,36	-2,21	-3,35	-4,71	-3,22
1•••12	-0,32	-0,92	-0,82	-0,78	-1,86	-1,01
1•••13	-0,63	-1,38	-1,26	-1,18	-2,69	-1,63
1•••14	-3,33	-7,11	-6,29	-7,81	-14,05	-9,18
1•••15	-3,31	-6,25	-5,81	-6,74	-12,93	-8,27
Cluster	-25,04	-40,39	-37,71	-49,28	-77,05	-52,22

A **Figura 26** demonstra de forma qualitativa a tendência da energia total de contato dos clusters aumentar a medida que aumenta a entalpia de fusão dos compostos. Os níveis de teoria que utilizaram a correção para o erro de sobreposição de bases (BSSE) apresentaram uma linearidade maior em comparação aos níveis de teoria sem BSSE. A entalpia de fusão dos compostos **1-3** foi determinada através de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Contudo ainda é necessário o estudo com mais compostos para confirmar esta tendência.



*Sem BSSE

Figura 26. Tendência linear entre a energia total de contato dos clusters e a entalpia de fusão dos compostos **1-3**.

3.3.2. Influência do nível de teoria sobre a energia do contato molécula•••molécula

Com o intuito de analisar a influência do nível de teoria sobre a energia de contato molécula•••molécula de forma individual, foram calculadas as variações de energia para todos os dímeros dos compostos **1-3**. Esta energia de contato pode ser proveniente de interações puras ou estarem relacionadas a um somatório de diversas interações intermoleculares. A variação de energia esta demonstrada em kcal mol^{-1} (**Tabela 19**) e para uma melhor analise esta variação também esta representada em percentagem (**Tabela 20**).

Tabela 19. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE.

Comp.	Dímero	Interação	Variação ($kcal.mol^{-1}$)	
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ
1	1•••2	N•••CH_3-C C-NH_2•••CH_3-C C-NH_2•••Cl	-0,35	0,13
	1•••3	O•••NH_2-C N•••Cl C-CH_3•••NH_2-C O•••Cl	-0,48	0,23
	1•••4	C-CH_3•••Cl	-0,32	0,05
	1•••5	C-CH_3•••N C-CH_3•••NH_2-C Cl•••NH_2-C	-0,35	0,13
	1•••6	Cl•••CH_3-C	-0,32	0,05
	1•••7	C-NH_2•••O Cl•••N C-NH_2•••CH_3-C Cl•••O	-0,48	0,23
	1•••8	C-CH_3•••Cl	-0,28	0,13
	1•••9	Cl•••CH_3-C	-0,28	0,13
	1•••10	C-CH_3•••π Cl•••NH_2-C C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	-1,05	0,29
	1•••11	π•••CH_3-C C-NH_2•••Cl C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	-1,05	0,29
	1•••12	Cl•••NH_2-C C-NH_2•••NH_2-C	-0,25	0,13
	1•••13	C-NH_2•••Cl C-NH_2•••NH_2-C	-0,25	0,13
	1•••14	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	-0,81	0,01
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Cl Cl•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-2,20	0,71
	Cluster		-8,47	2,61

Tabela 19. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal.mol^{-1})	
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ
2	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	-0.75	0.05
	1•••3	N•••Br O•••Br	-0.60	0.27
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	-0.20	0.05
	1•••5	C-CH_3•••Br C-CH_3•••CH_3-C Br•••CH_3-C	-0.46	0.10
	1•••6	Br•••N Br•••O	-0.59	0.28
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C Br•••NH_2-C C-NH_2•••Br	-0.90	0.17
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••Br	-0.32	0.07
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C Br•••CH_3-C	-0.32	0.07
	1•••10	Br•••NH_2-C C-CH_3•••N	-0.61	0.18
	1•••11	C-NH_2•••Br N•••NH_2-C	-0.61	0.18
	1•••12	Br•••Br	-0.19	0.10
	1•••13	Br•••Br	-0.37	0.17
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-2.59	0.82
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••Br Br•••CH_3	-2.05	0.48
	Cluster		-10.56	3.00

Tabela 19. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal.mol^{-1})	
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ
3	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	-0.73	0.04
	1•••3	N•••I O•••I C-CH_3•••I	-0.79	0.25
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	-0.16	0.06
	1•••5	C-CH_3•••I C-CH_3•••CH_3-C I•••CH_3-C	-0.56	0.07
	1•••6	I•••N I•••CH_3-C I•••O	-0.80	0.25
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C I•••NH_2-C C-NH_2•••I	-1.02	0.13
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••I	-0.29	0.04
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C I•••CH_3-C	-0.29	0.04
	1•••10	I•••NH_2-C C-CH_3•••N	-0.72	0.15
	1•••11	C-NH_2•••I N•••NH_2-C	-0.72	0.15
	1•••12	I•••I	-0.50	0.10
	1•••13	I•••I	-0.63	0.12
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-2.96	0.82
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••I I•••CH_3	-2.50	0.44
	Cluster		-12.67	2.68

Tabela 20. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE.

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ
1	1•••2	N•••CH_3-C C-NH_2•••CH_3-C C-NH_2•••Cl	-21,08	7,83
	1•••3	O•••NH_2-C N•••Cl C-CH_3•••NH_2-C O•••Cl	-18,25	8,75
	1•••4	C-CH_3•••Cl	-86,49	13,51
	1•••5	C-CH_3•••N C-CH_3•••NH_2-C Cl•••NH_2-C	-21,08	7,83
	1•••6	Cl•••CH_3-C	-86,49	13,51
	1•••7	C-NH_2•••O Cl•••N C-NH_2•••CH_3-C Cl•••O	-18,25	8,75
	1•••8	C-CH_3•••Cl	-40,58	18,84
	1•••9	Cl•••CH_3-C	-40,58	18,84
	1•••10	C-CH_3•••π Cl•••NH_2-C C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	-38,18	10,55
	1•••11	π•••CH_3-C C-NH_2•••Cl C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	-38,18	10,55
	1•••12	Cl•••NH_2-C C-NH_2•••NH_2-C	-41,67	21,67
	1•••13	C-NH_2•••Cl C-NH_2•••NH_2-C	-41,67	21,67
	1•••14	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	-9,72	0,12
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Cl Cl•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-37,48	12,10
	Cluster		-26,80	8,26

Tabela 20. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ
2	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	-8,82	0,59
	1•••3	N•••Br O•••Br	-39,22	17,65
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	-24,69	6,17
	1•••5	C-CH_3•••Br C-CH_3•••CH_3-C Br•••CH_3-C	-35,38	7,69
	1•••6	Br•••N Br•••O	-39,07	18,54
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C Br•••NH_2-C C-NH_2•••Br	-50,00	9,44
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••Br	-22,22	4,86
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C Br•••CH_3-C	-22,38	4,90
	1•••10	Br•••NH_2-C C-CH_3•••N	-27,73	8,18
	1•••11	C-NH_2•••Br N•••NH_2-C	-27,73	8,18
	1•••12	Br•••Br	-45,24	23,81
	1•••13	Br•••Br	-42,53	19,54
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-45,52	14,41
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••Br Br•••CH_3	-39,05	9,14
	Cluster		-30,22	8,59

Tabela 20. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ
3	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	-8,36	0,46
	1•••3	N•••I O•••I C-CH_3•••I	-34,80	11,01
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	-22,22	8,33
	1•••5	C-CH_3•••I C-CH_3•••CH_3-C I•••CH_3-C	-41,48	5,19
	1•••6	I•••N I•••CH_3-C I•••O	-35,56	11,11
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C I•••NH_2-C C-NH_2•••I	-72,86	9,29
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••I	-23,77	3,28
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C I•••CH_3-C	-24,37	3,36
	1•••10	I•••NH_2-C C-CH_3•••N	-32,58	6,79
	1•••11	C-NH_2•••I N•••NH_2-C	-32,58	6,79
	1•••12	I•••I	-60,98	12,20
	1•••13	I•••I	-50,00	9,52
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-47,06	13,04
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••I I•••CH_3	-43,03	7,57
	Cluster		-33,60	7,11

Analisando primeiramente a variação dos níveis de teoria MP2/cc-pVDZ e MP2/Aug-cc-pVDZ com BSSE (**Tabela 19),** tomando como referência o nível MP2/cc-pVTZ Com BSSE, observamos que para todas as energias de contato molécula•••molécula dos dímeros dos compostos **1-3**, a base cc-pVDZ subestima a energia das interações. Já a base Aug-cc-pVDZ superestima todas as energias. Para uma melhor análise da variação da energia, esta também está disposta na forma de percentagem (**Tabela 20**). Para uma melhor visualização os dados da **Tabela 20** foram dispostos na forma de um gráfico (**Figura 27**).

A partir dos dados dispostos na **Tabela 20** e na **Figura 27** observamos que a base cc-pVDZ subestima de forma acentuada o valor da energia de contato molécula•••molécula chegando em certos casos ao extremo de 86% do valor de energia. As menores variações foram observadas para os dímeros estabilizados por ligações de hidrogênio fortes ficando inferiores a 18%. Os dímeros estabilizados por ligações de halogênio apresentaram uma variação de 35 a 40%. Os dímeros estabilizados principalmente por interações π apresentaram uma variação de 37 a 47%. Os maiores valores de variação foram obtidos para os dímeros estabilizados por interações fracas (diversas) variando entre 18 e 86%. Já o somatório das energias de contato (energia do cluster) apresentou uma variação de 26-34%.

Os valores da variação para a base Aug-cc-pVDZ se mostram baixos ficando inferiores a 18%. Os melhores resultados foram observados para os dímeros estabilizados por ligações de hidrogênio fortes apresentando variação inferior a 1%. Os dímeros estabilizados principalmente por interações π apresentaram uma variação entre 7-14%. As maiores variação ficaram a cargo dos dímeros estabilizados por ligações diversas (fracas) que demonstram uma variação de 3-24%. Os dímeros estabilizados principalmente por interações C-H•••π apresentaram uma variação de 11% e os dímeros estabilizados por ligações de halogênio apresentaram uma variação de 11-18%. Apesar de alguns dímeros apresentarem uma variação de energia de contato chegando a 24% o somatório das energias de contato (energia do cluster) demonstrou um valor próximo ao obtido pelo nível MP2/cc-pVTZ ficando assim a variação inferior a 9%.

A partir destes dados conclui-se que a base Aug-cc-pVDZ pode ser utilizada em substituição da cc-pVTZ sem grande comprometimento nos dados de energia de contato molécula•••molécula.

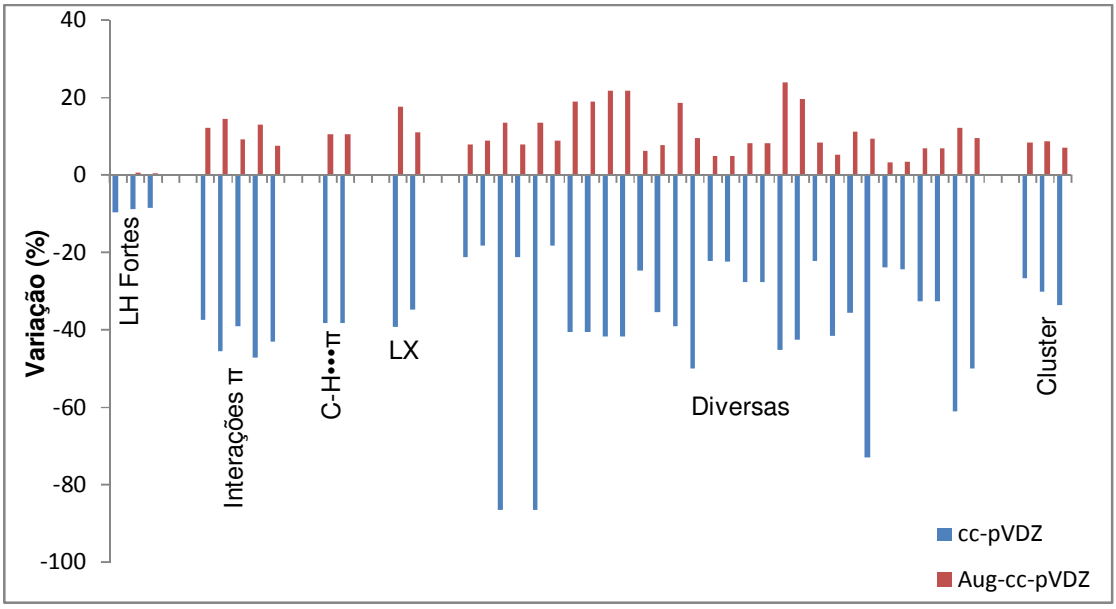


Figura 27. Variação em percentagem da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção de BSSE

Devido a correção do BSSE ser um dos fatores que aumentam significativamente o custo computacional efetivou-se analisar a dependência da energia em função deste método. Para este desígnio repetiu-se os cálculos nas bases em estudo sem o método counterpoise de Boys e Bernardi. Os dados obtidos estão descritos na **Tabela 21**, **Tabela 22** e **Figura 28**.

Tabela 21. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE.

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})		
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
1	1•••2	N•••CH_3-C C-NH_2•••CH_3-C C-NH_2•••Cl	0,76	1,45	0,59
	1•••3	O•••NH_2-C N•••Cl C-CH_3•••NH_2-C O•••Cl	1,45	2,02	1,05
	1•••4	C-CH_3•••Cl	0,20	1,12	0,26
	1•••5	C-CH_3•••N C-CH_3•••NH_2-C Cl•••NH_2-C	0,76	1,45	0,59
	1•••6	Cl•••CH_3-C	0,20	1,12	0,26
	1•••7	C-NH_2•••O Cl•••N C-NH_2•••CH_3-C Cl•••O	1,45	2,02	1,05
	1•••8	C-CH_3•••Cl	0,11	0,95	0,26
	1•••9	Cl•••CH_3-C	0,11	0,95	0,26
	1•••10	C-CH_3•••π Cl•••NH_2-C C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	0,94	3,73	1,16
	1•••11	π•••CH_3-C C-NH_2•••Cl C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	0,94	3,73	1,16
	1•••12	Cl•••NH_2-C C-NH_2•••NH_2-C	0,28	0,89	0,46
	1•••13	C-NH_2•••Cl C-NH_2•••NH_2-C	0,28	0,89	0,46
	1•••14	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	2,94	2,62	1,62
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Cl Cl•••π π•••CH_3 CH_3•••π	1,63	6,34	2,36
	Cluster		12,05	29,27	11,54

Tabela 21. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})		
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
2	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	2,85	2,79	1,56
	1•••3	N•••Br O•••Br	0,60	1,92	0,68
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	0,12	1,29	0,23
	1•••5	C-CH_3•••Br C-CH_3•••CH_3-C Br•••CH_3-C	0,43	2,37	0,51
	1•••6	Br•••N Br•••O	0,60	1,93	0,69
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C Br•••NH_2-C C-NH_2•••Br	2,39	2,66	1,72
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••Br	0,74	1,88	0,71
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C Br•••CH_3-C	0,74	1,88	0,71
	1•••10	Br•••NH_2-C C-CH_3•••N	1,17	2,41	0,97
	1•••11	C-NH_2•••Br N•••NH_2-C	1,17	2,41	0,97
	1•••12	Br•••Br	-0,10	0,79	0,08
	1•••13	Br•••Br	0,10	1,13	0,29
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π	1,64	7,37	2,74
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••Br Br•••CH_3	1,33	6,96	2,39
	Cluster		13,79	37,78	14,25

Tabela 21. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})		
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
3	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	2,88	2,88	1,55
	1•••3	N•••I O•••I C-CH_3•••I	0,65	2,34	0,84
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	0,09	1,28	0,17
	1•••5	C-CH_3•••I C-CH_3•••CH_3-C I•••CH_3-C	0,22	2,44	0,54
	1•••6	I•••N I•••CH_3-C I•••O	0,64	2,34	0,84
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C I•••NH_2-C C-NH_2•••I	1,85	2,74	1,65
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••I	0,31	1,48	0,49
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C I•••CH_3-C	0,31	1,48	0,49
	1•••10	I•••NH_2-C C-CH_3•••N	1,14	2,50	1,01
	1•••11	C-NH_2•••I N•••NH_2-C	1,14	2,50	1,01
	1•••12	I•••I	-0,04	1,04	0,19
	1•••13	I•••I	-0,08	1,43	0,37
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π	1,52	7,76	2,89
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••I I•••CH_3	0,93	7,12	2,46
	Cluster		11,57	39,34	14,51

Tabela 22. Variação da energia de contato molécula•••molécula em % de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE.

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)		
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
1	1•••2	N•••CH_3-C C-NH_2•••CH_3-C C-NH_2•••Cl	45,78	87,35	35,54
	1•••3	O•••NH_2-C N•••Cl C-CH_3•••NH_2-C O•••Cl	55,13	76,81	39,92
	1•••4	C-CH_3•••Cl	54,05	302,70	70,27
	1•••5	C-CH_3•••N C-CH_3•••NH_2-C Cl•••NH_2-C	45,78	87,35	35,54
	1•••6	Cl•••CH_3-C	54,05	302,70	70,27
	1•••7	C-NH_2•••O Cl•••N C-NH_2•••CH_3-C Cl•••O	55,13	76,81	39,92
	1•••8	C-CH_3•••Cl	15,94	137,68	37,68
	1•••9	Cl•••CH_3-C	15,94	137,68	37,68
	1•••10	C-CH_3•••π Cl•••NH_2-C C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	34,18	135,64	42,18
	1•••11	π•••CH_3-C C-NH_2•••Cl C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	34,18	135,64	42,18
	1•••12	Cl•••NH_2-C C-NH_2•••NH_2-C	46,67	148,33	76,67
	1•••13	C-NH_2•••Cl C-NH_2•••NH_2-C	46,67	148,33	76,67
	1•••14	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	35,29	31,45	19,45
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Cl Cl•••π π•••CH_3 CH_3•••π	27,77	108,01	40,20
	Cluster		38,12	92,60	36,51

Tabela 22. Variação da energia de contato molécula•••molécula em % de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)		
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
2	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	33,53	32,82	18,35
	1•••3	N•••Br O•••Br	39,22	125,49	44,44
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	14,81	159,26	28,40
	1•••5	C-CH_3•••Br C-CH_3•••CH_3-C Br•••CH_3-C	33,08	182,31	39,23
	1•••6	Br•••N Br•••O	39,74	127,81	45,70
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C Br•••NH_2-C C-NH_2•••Br	132,78	147,78	95,56
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••Br	51,39	130,56	49,31
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C Br•••CH_3-C	51,75	131,47	49,65
	1•••10	Br•••NH_2-C C-CH_3•••N	53,18	109,55	44,09
	1•••11	C-NH_2•••Br N•••NH_2-C	53,18	109,55	44,09
	1•••12	Br•••Br	-23,81	188,10	19,05
	1•••13	Br•••Br	11,49	129,89	33,33
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π	28,82	129,53	48,15
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••Br Br•••CH_3	25,33	132,57	45,52
	Cluster		39,47	108,13	40,78

Tabela 22. Variação da energia de contato molécula•••molécula em % de diversas bases (sem BSSE) em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)		
			cc-pVDZ	Aug-cc-pVDZ	cc-pVTZ
3	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	32,99	32,99	17,75
	1•••3	N•••I O•••I C-CH_3•••I	28,63	103,08	37,00
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	12,50	177,78	23,61
	1•••5	C-CH_3•••I C-CH_3•••CH_3-C I•••CH_3-C	16,30	180,74	40,00
	1•••6	I•••N I•••CH_3-C I•••O	28,44	104,00	37,33
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C I•••NH_2-C C-NH_2•••I	132,14	195,71	117,86
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••I	25,41	121,31	40,16
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C I•••CH_3-C	26,05	124,37	41,18
	1•••10	I•••NH_2-C C-CH_3•••N	51,58	113,12	45,70
	1•••11	C-NH_2•••I N•••NH_2-C	51,58	113,12	45,70
	1•••12	I•••I	-4,88	126,83	23,17
	1•••13	I•••I	-6,35	113,49	29,37
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π	24,17	123,37	45,95
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••I I•••CH_3	16,01	122,55	42,34
	Cluster		30,68	104,32	38,48

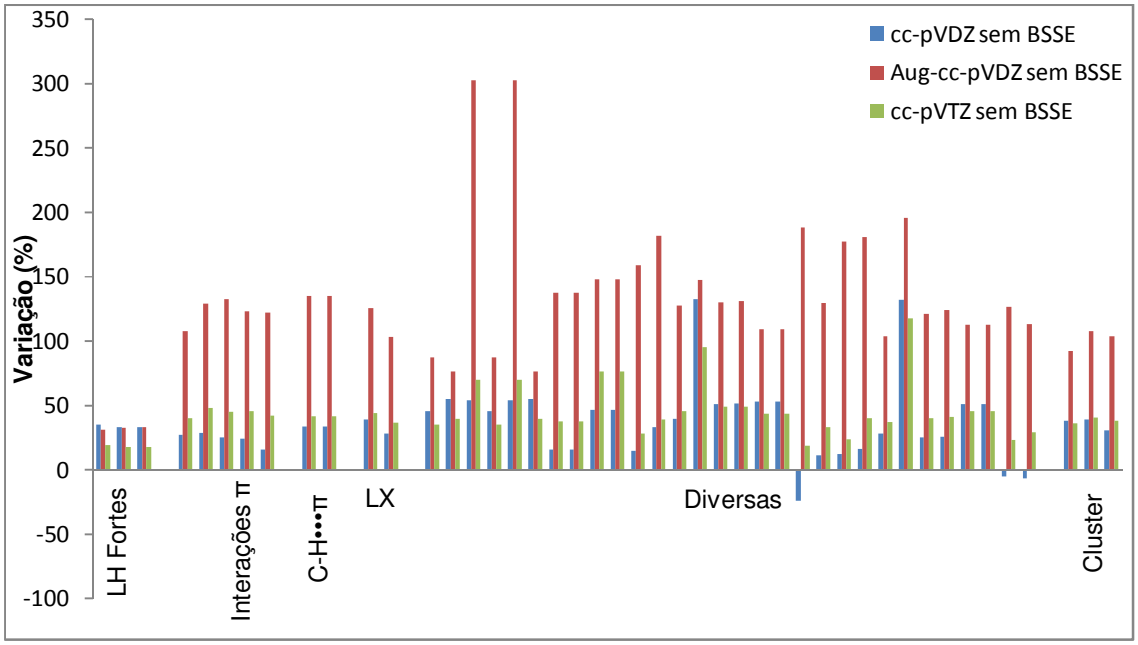


Figura 28. Variação em percentagem da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases sem BSSE em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção de BSSE.

Os dados da **Tabela 22** e da **Figura 28** demonstram a variação (%) da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases sem BSSE em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com BSSE. Observa-se que a correção do erro de sobreposição de bases é necessária, acarretando um erro de 15 a 54% no valor de energia obtido com a base cc-pVTZ. Para a base cc-pVDZ esta demonstrou-se ainda mais importante pois o erro fico na faixa de 16 a 132%. E para a base Aug-cc-pVDZ, que com correção de BSSE demonstrou valores de energia de contato molécula•••molécula muito próximos á da base cc-pVTZ com BSSE, sem correção ela apresentou os maiores erros ficando em torno de 30% para os dímeros formados por ligação de hidrogênio fortes C-H•••N e acima de 100% para as demais interações. Estes dados demonstram a importância da correção do erro de BSSE tanto para a base cc-pVTZ que é a base que melhor descreve os diferentes tipos de interação e principalmente para a base Aug-cc-pVDZ que com o auxilio da correção pode chegar a valores muito próximos da base cc-pVTZ e assim fornecer dados de energias de contato molécula•••molécula a um custo computacional mais baixo.

3.3.2.1. Avaliação de métodos DFT na obtenção da energia de contato.

Com a inclusão de um termo empírico para a dispersão eletrônica surgiram novos métodos DFT que demonstraram descrever interações intermoleculares de forma satisfatória, demonstrando valores de energia muito próximos ao método *ab initio*. Dentre estes novos métodos surgiram os funcionais B97-D e ωB97x-D que demonstraram os melhores resultados por não apresentarem erros sistemáticos, como a superestimação da energia das ligações de hidrogênio.

Devido a esta boa performance objetivou-se avaliar o comportamento destes dois funcionais frente ao sistema em estudo, para tal objetivo, calculou-se a energia de contato molécula•••molécula para todos os dímeros dos compostos **1-3**. Associado ao método DFT foi utilizada o conjunto de bases cc-pVTZ, por este apresentar os melhores resultados para obtenção da energia de interações intermoleculares. Também foi utilizado o método *counterpoise* para o erro de BSSE. As energias de contato•••molécula obtidas pelos funcionais B97-D e ωB97x-D para os dímeros do compostos **1-3** estão dispostas na **Tabela 23.** Para uma melhor análise dos dados obtidos pelos funcionais DFT, e com objetivo de facilitar a comparação em relação ao nível de teoria MP2/cc-pVTZ, também estão dispostos na **Tabela 23** os dados de energia obtidos pelo método MP2.

Tabela 23. Energia de contato molécula•••molécula dos dímeros dos compostos **1-3**, nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ, B97-D/cc-pVTZ e ωB97x-D/cc-pVTZ.

Comp.	Dímero	ΔE (kcal mol^{-1})		
		MP2	B97-D	ωB97x-D
1	1•••2	-1,66	-2,20	-2,09
	1•••3	-2,63	-2,65	-2,57
	1•••4	-0,37	-0,60	-0,31
	1•••5	-1,66	-2,20	-2,09
	1•••6	-0,37	-0,60	-0,31
	1•••7	-2,63	-2,65	-2,57
	1•••8	-0,69	-0,86	-0,72
	1•••9	-0,69	-0,86	-0,72
	1•••10	-2,75	-3,42	-3,14
	1•••11	-2,75	-3,42	-3,14
	1•••12	-0,60	-0,91	-0,71
	1•••13	-0,60	-0,91	-0,71

Tabela 23. Energia de contato molécula•••molécula dos dímeros dos compostos **1-3**, nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ, B97-D/cc-pVTZ e ωB97x-D/cc-pVTZ (cont.).

Comp.	Dímero	ΔE (kcal mol^{-1})		
		MP2	B97-D	ωB97x-D
	1•••14	-8,33	-8,75	-9,34
1	1•••15	-5,87	-5,86	-6,07
	Cluster	-31,61	-35,88	-34,48
	1•••2	-8,50	-8,91	-9,36
	1•••3	-1,53	-1,14	-1,18
	1•••4	-0,81	-1,28	-1,13
	1•••5	-1,30	-2,12	-1,86
	1•••6	-1,51	-1,13	-1,17
	1•••7	-1,80	-3,17	-2,38
	1•••8	-1,44	-2,18	-1,81
2	1•••9	-1,43	-2,17	-1,80
	1•••10	-2,20	-3,01	-2,83
	1•••11	-2,20	-3,01	-2,83
	1•••12	-0,42	-0,64	-0,59
	1•••13	-0,87	-1,10	-0,77
	1•••14	-5,69	-5,62	-5,82
	1•••15	-5,25	-5,53	-5,34
	Cluster	-34,94	-41,01	-38,86
	1•••2	-8,73	-9,14	-9,57
	1•••3	-2,27	-1,96	-2,04
	1•••4	-0,72	-1,16	-0,98
	1•••5	-1,35	-2,34	-1,94
	1•••6	-2,25	-1,93	-2,01
	1•••7	-1,40	-3,00	-2,08
	1•••8	-1,22	-1,91	-1,58
3	1•••9	-1,19	-1,89	-1,55
	1•••10	-2,21	-3,21	-2,97
	1•••11	-2,21	-3,21	-2,97
	1•••12	-0,82	-1,24	-1,14
	1•••13	-1,26	-2,05	-1,32
	1•••14	-6,29	-6,28	-6,53
	1•••15	-5,81	-6,29	-5,97
	Cluster	-37,71	-45,61	-42,62

A partir dos dados dispostos na **Tabela 23** foi realizada a correlação entre as energias de contatos dos dímeros obtidas pelos métodos B97-D e ωB97x-D com as energias obtidas pelo método MP2 (**Figuras 29 e30**). A correlação obtida entre as energias do MP2 e do B97-D apresentou um coeficiente de correlação igual a 0,997. Já o coeficiente de correlação entre o MP2 e o ωB97x-D foi igual 0,999. Os

coeficientes de correlação para os dois métodos DFT ficaram muito próximos 1 demonstrando uma alta correlação da energia destes com a energia obtida pelo método MP2.

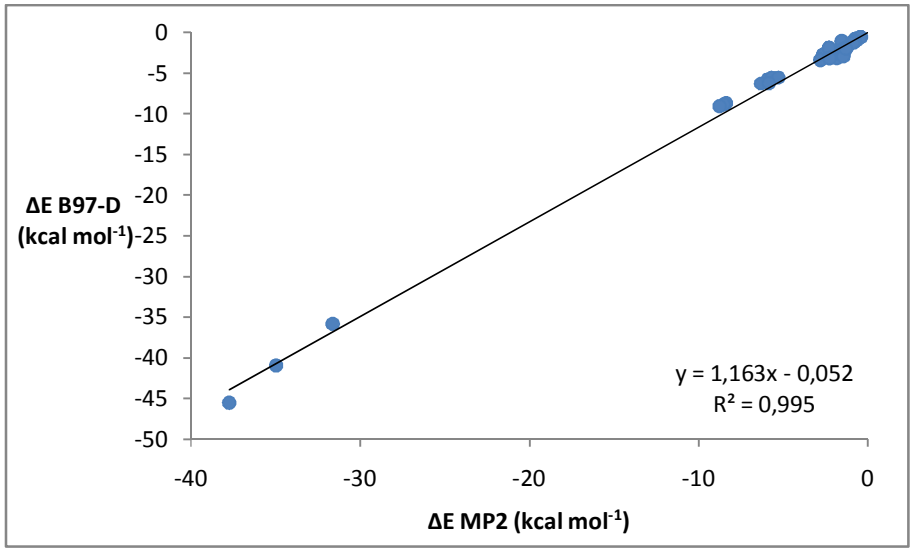


Figura 29. Correlação entre as energias de contato obtidas nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ e B97-D/cc-pVTZ.

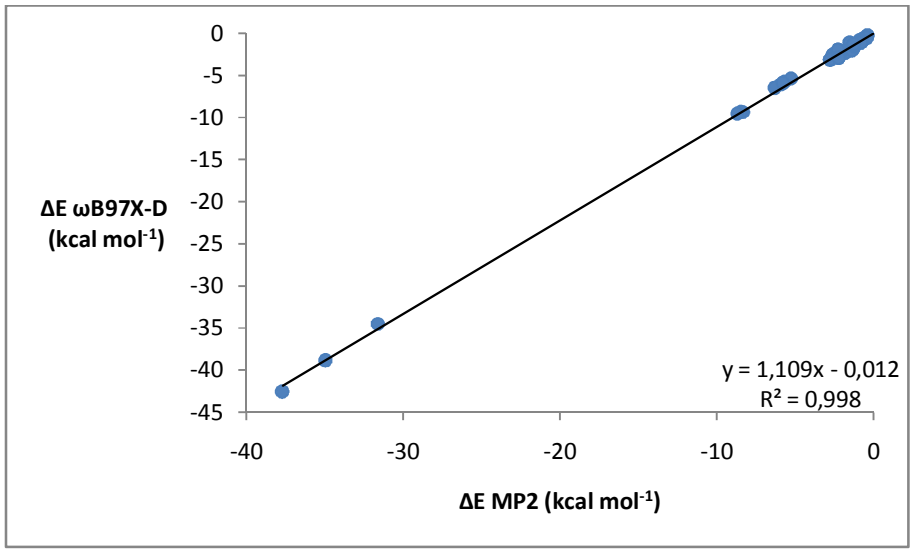


Figura 30. Correlação entre as energias de contato obtidas nos níveis de teoria MP2/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ.

Com intuito de analisar a performance do métodos DFT de forma pontual para cada dímero, e também avaliar a eficácia destes na descrição de diversos tipos de interações moleculares calculou-se a variação das energias obtidas pelo métodos DFT em relação a energia obtida pelo MP2. Estas variações estão dispostas em kcal mol^{-1} na **Tabela 24** e em percentagem na **Tabela 25**. Para uma melhor visualização os dados da **Tabela 25** foram dispostos em um gráfico (**Figura 31**).

Tabela 24. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE.

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})	
			B97-D	ωB97X-D
1	1•••2	N•••CH_3-C C-NH_2•••CH_3-C C-NH_2•••Cl	0,54	0,43
	1•••3	O•••NH_2-C N•••Cl C-CH_3•••NH_2-C O•••Cl	0,02	-0,06
	1•••4	C-CH_3•••Cl	0,23	-0,06
	1•••5	C-CH_3•••N C-CH_3•••NH_2-C Cl•••NH_2-C	0,54	0,43
	1•••6	Cl•••CH_3-C	0,23	-0,06
	1•••7	C-NH_2•••O Cl•••N C-NH_2•••CH_3-C Cl•••O	0,02	-0,06
	1•••8	C-CH_3•••Cl	0,17	0,03
	1•••9	Cl•••CH_3-C	0,17	0,03
	1•••10	C-CH_3•••π Cl•••NH_2-C C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	0,67	0,39
	1•••11	π•••CH_3-C C-NH_2•••Cl C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	0,67	0,39
	1•••12	Cl•••NH_2-C C-NH_2•••NH_2-C	0,31	0,11
	1•••13	C-NH_2•••Cl C-NH_2•••NH_2-C	0,31	0,11
	1•••14	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	0,42	1,01

Tabela 24. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})	
			B97-D	ωB97X-D
1	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Cl Cl•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-0,01	0,2
	Cluster		4,27	2,87
2	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	0,41	0,86
	1•••3	N•••Br O•••Br	-0,39	-0,35
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	0,47	0,32
	1•••5	C-CH_3•••Br C-CH_3•••CH_3-C Br•••CH_3-C	0,82	0,56
	1•••6	Br•••N Br•••O	-0,38	-0,34
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C Br•••NH_2-C C-NH_2•••Br	1,37	0,58
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••Br	0,74	0,37
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C Br•••CH_3-C	0,74	0,37
	1•••10	Br•••NH_2-C C-CH_3•••N	0,81	0,63
	1•••11	C-NH_2•••Br N•••NH_2-C	0,81	0,63
	1•••12	Br•••Br	0,22	0,17
	1•••13	Br•••Br	0,23	-0,1
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-0,07	0,13

Tabela 24. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})	
			B97-D	ωB97X-D
2	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••Br Br•••CH_3	0,28	0,09
	Cluster		6,07	3,92
3	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	0,41	0,84
	1•••3	N•••I O•••I C-CH_3•••I	-0,31	-0,23
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	0,44	0,26
	1•••5	C-CH_3•••I C-CH_3•••CH_3-C I•••CH_3-C	0,99	0,59
	1•••6	I•••N I•••CH_3-C I•••O	-0,32	-0,24
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C I•••NH_2-C C-NH_2•••I	1,6	0,68
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••I	0,69	0,36
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C I•••CH_3-C	0,70	0,36
	1•••10	I•••NH_2-C C-CH_3•••N	1,00	0,76
	1•••11	C-NH_2•••I N•••NH_2-C	1,00	0,76
	1•••12	I•••I	0,42	0,32
	1•••13	I•••I	0,79	0,06

Tabela 24. Variação da energia de contato molécula•••molécula em kcal mol^{-1} para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (kcal mol^{-1})	
			B97-D	ωB97X-D
3	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-0,01	0,24
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••I I•••CH_3	0,48	0,16
	Cluster		7,90	4,91

Tabela 25. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE.

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			B97-D	ωB97X-D
1	1•••2	N•••CH_3-C C-NH_2•••CH_3-C C-NH_2•••Cl	32.53	25.90
	1•••3	O•••NH_2-C N•••Cl C-CH_3•••NH_2-C O•••Cl	0.76	-2.28
	1•••4	C-CH_3•••Cl	62.16	-16.22
	1•••5	C-CH_3•••N C-CH_3•••NH_2-C Cl•••NH_2-C	32.53	25.90
	1•••6	Cl•••CH_3-C	62.16	-16.22
	1•••7	C-NH_2•••O Cl•••N C-NH_2•••CH_3-C Cl•••O	0.76	-2.28

Tabela 25. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			B97-D	ωB97X-D
1	1•••8	C-CH_3•••Cl	24.64	4.35
	1•••9	Cl•••CH_3-C	24.64	4.35
	1•••10	C-CH_3•••π Cl•••NH_2-C C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	24.36	14.18
	1•••11	π•••CH_3-C C-NH_2•••Cl C-CH_3•••CH_3-C Cl•••Cl	24.36	14.18
	1•••12	Cl•••NH_2-C C-NH_2•••NH_2-C	51.67	18.33
	1•••13	C-NH_2•••Cl C-NH_2•••NH_2-C	51.67	18.33
	1•••14	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	5.04	12.12
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Cl Cl•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-0.17	3.41
	Cluster		13.51	9.08
2	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	4.82	10.12
	1•••3	N•••Br O•••Br	-25.49	-22.88
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	58.02	39.51
	1•••5	C-CH_3•••Br C-CH_3•••CH_3-C Br•••CH_3-C	63.08	43.08
	1•••6	Br•••N Br•••O	-25.17	-22.52
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C Br•••NH_2-C C-NH_2•••Br	76.11	32.22
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••Br	51.39	25.69
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C Br•••CH_3-C	51.75	25.87
	1•••10	Br•••NH_2-C C-CH_3•••N	36.82	28.64

Tabela 25. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont.).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			B97-D	ωB97X-D
	1•••11	C-NH_2•••Br N•••NH_2-C	36.82	28.64
	1•••12	Br•••Br	52.38	40.48
	1•••13	Br•••Br	26.44	-11.49
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3	5.04	12.12
2		CH_3•••π		
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••Br Br•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••Br Br•••CH_3	-0.17	3.41
	Cluster		13.51	9.08
	1•••2	N•••NH_2-C C-NH_2•••N	4.70	9.62
	1•••3	N•••I O•••I C-CH_3•••I	-13.66	-10.13
	1•••4	C-CH_3•••CH_3-C	61.11	36.11
	1•••5	C-CH_3•••I C-CH_3•••CH_3-C I•••CH_3-C	73.33	43.70
	1•••6	I•••N I•••CH_3-C	-14.22	-10.67
3		I•••O		
	1•••7	C-NH_2•••NH_2-C I•••NH_2-C C-NH_2•••I	114.29	48.57
	1•••8	O•••NH_2-C C-CH_3•••NH_2-C C-CH_3•••I	56.56	29.51
	1•••9	C-NH_2••O C-NH_2•••CH_3-C I•••CH_3-C	58.82	30.25
	1•••10	I•••NH_2-C C-CH_3•••N	45.25	34.39

Tabela 25. Variação da energia de contato molécula•••molécula em percentagem para os níveis de teoria B97-D/cc-pVTZ e ωB97X-D/cc-pVTZ, com BSSE, em relação as energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção do erro de BSSE (cont).

Comp.	Dímero	Interação	Variação (%)	
			B97-D	ωB97X-D
3	1•••11	C-NH_2•••I N•••NH_2-C	45.25	34.39
	1•••12	I•••I	51.22	39.02
	1•••13	I•••I	62.70	4.76
	1•••14	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π	-0.16	3.82
	1•••15	π•••π NH_2•••CH_3 CH_3•••NH_2 π•••I I•••π π•••CH_3 CH_3•••π CH_3•••I I•••CH_3	8.26	2.75
	Cluster		20.95	13.02

Os dados da **Tabela 24** demonstram que para a maioria dos dímeros a variação da energia de contato obtida pelos dois métodos DFT fica inferior a 1 kcal mol^{-1}. Contudo quando analisa-se a energia de contato total para os cluster observa-se que a variação chega a 7 kcal mol^{-1} para o método B97-D e a 5 kcal mol^{-1} para o ωb97X-D.

Quando analisam-se as variações em percentagem dispostas na **tabela 25** e no gráfico da **Figura 31** observa-se que os dois métodos descrevem relativamente bem as ligações de hidrogênio fortes ficando as variações inferiores a 14% para o ωB97X-D e inferiores a 5% para o B97-D. A mesma boa descrição observou-se para as interações π dispersivas nas quais a variação ficou abaixo de 9% para os dois métodos DFT. As interações C-H•••π apresentaram uma variação de 24 e 14% respectivamente para o método B97-D e ωB97X-D. Ligações de halogênio apresentaram variações de 25 e 21% para os métodos B97-D e ωB97X-D. As

maiores variações foram observadas para as interações fracas (diversas) chegando a extremos de 114% para o método B97-D e de 49% para o método ωB97X-D.

De maneira geral, as variações para as energias demonstram que as energias são superestimadas pelos métodos DFT, com exceção das energias referentes aos dímeros estabilizados por ligações de halogênios que subestimadas. Também observou-se que método B97-D descreve melhor as ligações de hidrogênio fortes e o método ωB97X-D descreve melhor as interações fracas. Apesar dos dois métodos DFT apresentarem variações altas em percentagem para as ligações fracas, eles podem ser utilizados em substituição ao método MP2, principalmente devido à seu custo computacional inferior, devido ao fato da variação em kcal mol^{-1} ser pequena (inferior a 1 kcal mol^{-1}) em relação a energia de contato total do cluster. Esta evidencia é sustentada pela variação da energia total do cluster que é inferior a 20% para o B97-D e inferior a 13% para o ωB97X-D.

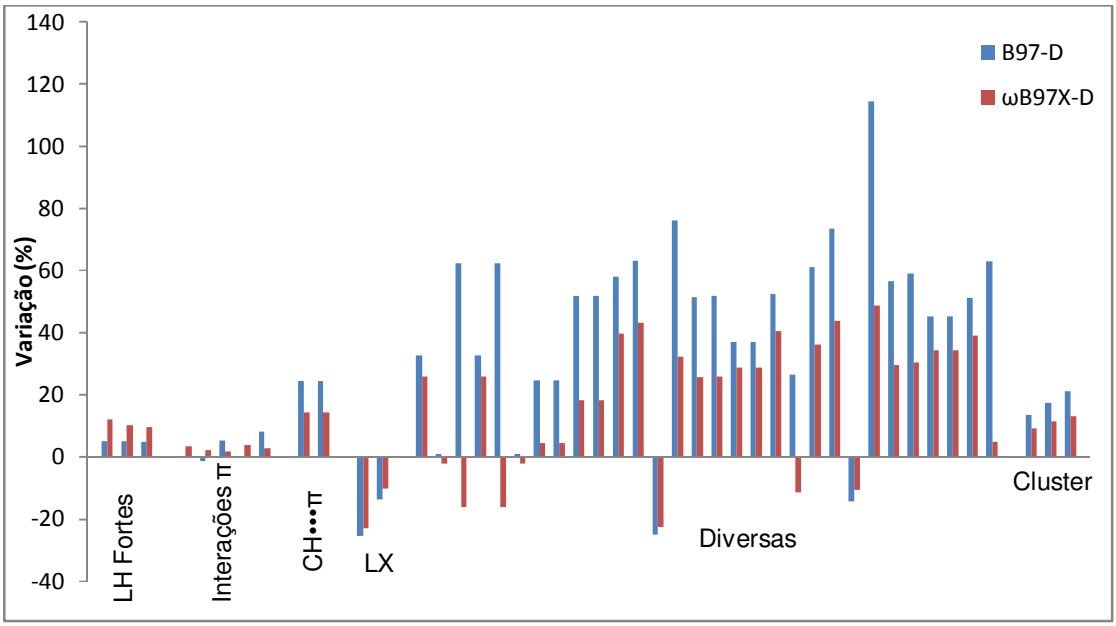


Figura 31. Variação em percentagem da energia das interações dos compostos **1-3**, em diversas bases sem BSSE em relação às energias obtidas no nível de teoria MP2/cc-pVTZ com correção de BSSE.

3.4. Determinação do ângulo sólido e da área de contato entre moléculas

Com objetivo de avaliar qual fator influencia de maneira mais significativa o empacotamento cristalino, interações intermoleculares ou topologia molecular, foram realizadas correlações entre área de contato e ângulo sólido com a energia das interações intermoleculares. Segundo a teoria da topologia molecular todas as interações são fracas, portanto são altamente dependentes da área de contato entre as moléculas. Por outro lado, se a hierarquia das interações intermoleculares governar o empacotamento cristalino, as interações serão fortes porem, localizadas, possuindo uma pequena área de contato entre as moléculas.

O ângulo sólido foi obtido através da construção do VDP molecular implementado no programa topos. O ângulo sólido de uma face de um VDP de um átomo é definido como a área de raio de segmento de esfera, que é obtido através da pirâmide com a face do VDP no fundo e o átomo, a partir do qual o VDP, é construído no centro. Sendo o valor do ângulo sólido expresso em % do ângulo sólido total. Segundo Blatov et al. o ângulo solido é proporcional a força da interação intermolecular.

Como o ângulo solido está relacionado a área da interação, objetivou-se obter esta área através de outro método. Para tal foi empregada a superfície de Hirshfeld. Sendo a área da interação obtida subtraindo se o valor da área das duas moléculas que estão em contato do dobro da área da molécula central.

Para correlacionar a área de interação e o ângulo sólido com a energia de contato molécula•••molécula, calculou-se esta energia para todos os dímeros presentes no cluster. Estas energias foram obtidas através de cálculos de mecânica quântica realizados com o auxilio do pacote de programas Gaussian 09, no nível de teoria MP2/cc-pVTZ//cc-pVTZ-PP. O valor da energia de estabilização foi obtido subtraindo o dobro da energia do dímero da energia do monômero.

Na **Tabela 26** estão sumarizados os dados referentes as energias de contato molécula•••molécula, ângulos sólidos e áreas para todos os dímeros presentes nos clusters dos compostos **1**, **2** e **3**.

Tabela 26. Energias, ângulos sólidos e áreas de contato para os dímeros presentes na primeira esfera de coordenação do composto **1-3**.

Comp.	Dímero	Operação de simetria	ΔE (kcal/mol)	Ângulo sólido (%)	Área da interação (Å^2)
1	1•••2	1+x,y,z	-1,66	2,62	7,89
	1•••3	-1/2-x,-1/2+y,z	-2,63	6,44	11,25
	1•••4	1/2-x,-1/2+y,z	-0,37	1,32	6,87
	1•••5	-1+x,y,z	-1,66	2,62	7,89
	1•••6	1/2-x,1/2+y,z	-0,37	1,32	6,87
	1•••7	-1/2-x,1/2+y,z	-2,63	6,44	11,25
	1•••8	-x,1/2+y,1/2-z	-0,69	3,35	5,46
	1•••9	-x,-1/2+y,1/2-z	-0,69	3,35	5,46
	1•••10	1/2+x,y,1/2-z	-2,75	17,01	19,92
	1•••11	-1/2+x,y,1/2-z	-2,75	17,01	19,92
	1•••12	1/2+x,1/2-y,-z	-0,60	6,20	5,03
	1•••13	-1/2+x,1/2-y,-z	-0,60	6,20	5,03
	1•••14	-1-x,1-y,-z	-8,33	3,74	11,25
	1•••15	-x,1-y,-z	-5,87	22,39	26,19
2	1•••2	-x,-y,-z	-8,50	2,18	9,55
	1•••3	x,1+y,z	-1,53	3,79	6,72
	1•••4	2-x,1-y,1-z	-0,81	0,67	5,27
	1•••5	2-x,-y,1-z	-1,30	3,47	14,28
	1•••6	1-x,-1-y,-z	-1,51	3,79	6,72
	1•••7	-x,-1-y,-z	-1,80	8,57	13,55
	1•••8	1+x,1+y,z	-1,44	3,40	8,83
	1•••9	-1+x,-1+y,z	-1,43	3,40	8,83
	1•••10	1+x,y,z	-2,20	7,42	9,84
	1•••11	-1+x,y,z	-2,20	7,42	9,84
	1•••12	x,-1+y,z	-0,42	5,07	1,22
	1•••13	1-x,-1-y,1-z	-0,87	3,73	4,97
	1•••14	1-x,-y,-z	-5,69	22,26	24,62
	1•••15	1-x,-y,1-z	-5,25	24,84	26,85
3	1•••2	2-x,-y,2-z	-8,73	2,56	8,93
	1•••3	x,-1+y,z	-2,27	3,79	7,94
	1•••4	-x,-1-y,1-z	-0,72	0,24	4,52
	1•••5	-x,-y,1-z	-1,35	3,31	15,23
	1•••6	x,1+y,z	-2,25	3,79	7,94
	1•••7	2-x,1-y,2-z	-1,40	8,67	14,04
	1•••8	-1+x,-1+y,z	-1,22	2,82	6,99
	1•••9	1+x,1+y,z	-1,19	2,82	6,99
	1•••10	-1+x,y,z	-2,21	7,61	10,33
	1•••11	1+x,y,z	-2,21	7,61	10,33
	1•••12	1-x,1-y,2-z	-0,82	5,67	3,41
	1•••13	1-x,1-y,1-z	-1,26	2,74	6,29
	1•••14	1-x,-y,2-z	-6,29	22,94	26,23
	1•••15	1-x,-y,1-z	-5,81	25,43	28,76

A partir dos dados da **Tabela 26**, e com o objetivo de analisar se o ângulo solido e a área de contato entre moléculas possuem relação direta com a energia da interação, foi construído o gráfico da correlação entre a energia e a área de contato (**Figura 32**) e também entre o ângulo solido e a energia de contato molécula•••molécula (**Figura 33**).

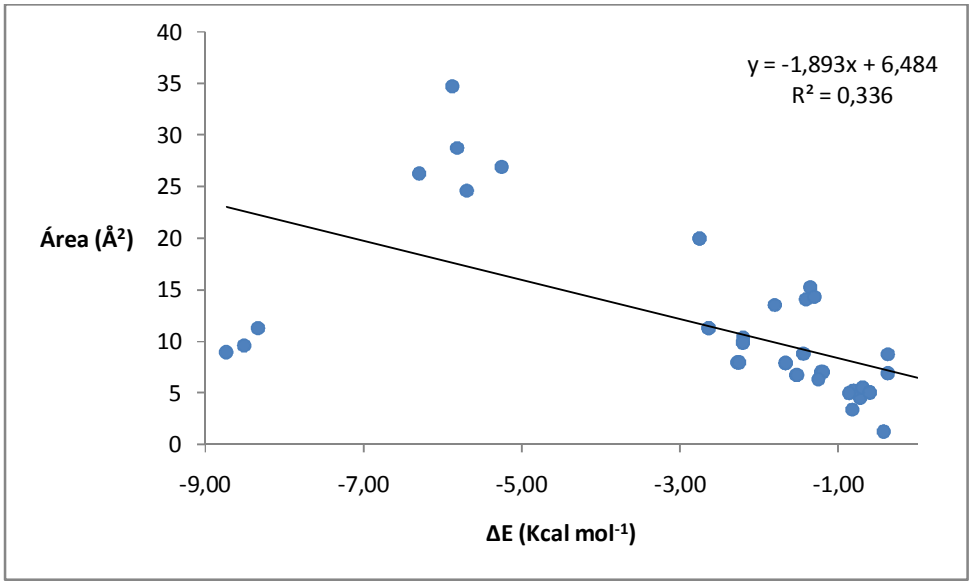


Figura 32. Correlação total entre área e energia de contato para os dímeros dos compostos **1-3**.

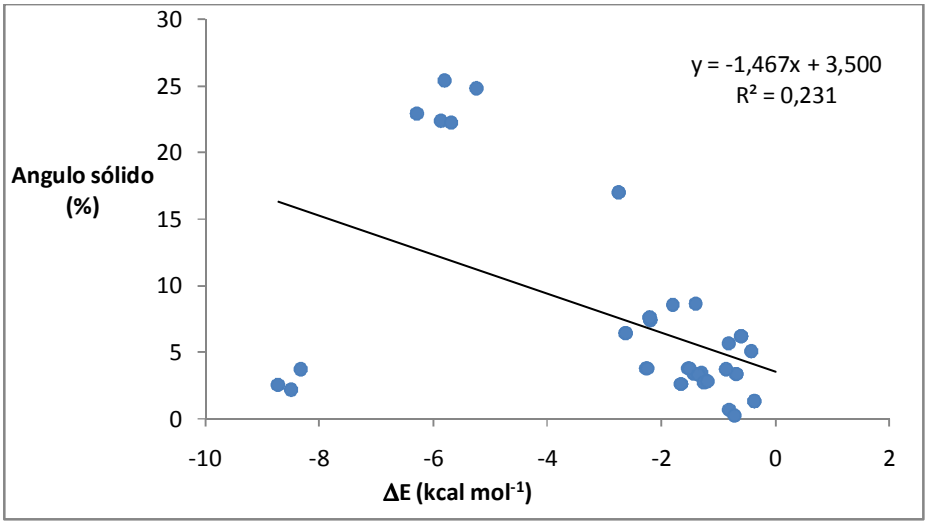


Figura 33. Correlação total entre ângulo sólido e energia de contato molécula•••molécula para os dímeros dos compostos **1-3**.

Analisando o gráfico da dispersão da energia versus a área observamos diversos comportamentos para os dímeros formados pelo contato entre duas moléculas.

Algumas ligações de Hidrogênio localizadas formam dímeros que são extremamente fortes e pouco dependentes da área de contato entre as duas moléculas, como é o caso da ligação das ligações de hidrogênio N2•••H31A-N31, que apresentaram energias de -8,23, -8,50 e -8,73 kcal/mol e áreas de contato de 11,25, 9,55 e 8,93 $Å^2$ respectivamente para os compostos **1**, **2** e **3**. Na **Figura 34** está representada superfície de hirshfeld para o dímero 1•••14 do composto **1**. Outros dímeros possuem uma grande área de contato e uma baixa energia de contato molécula•••molécula. Como é o exemplo do dímero 1•••7 do composto estabilizado pela interação N31•••H31B-N31 do composto **2** (**Figura 35**) que possui uma energia de contato entre moléculas de -1,80 kcal/mol e uma área de contato de 13,55 $Å^2$.

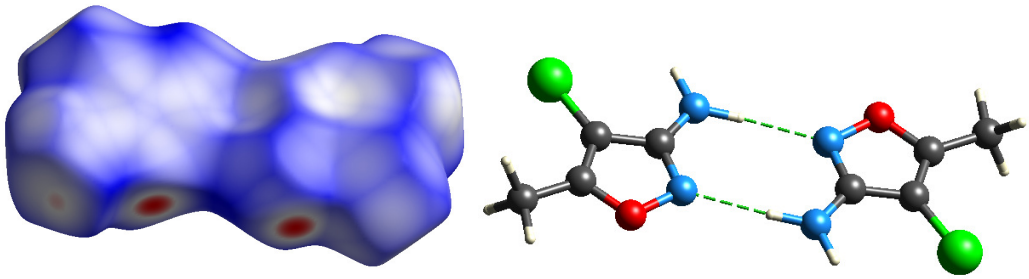


Figura 34. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••14 do composto **1** estabilizado pelas ligação de hidrogênio localizadas N2•••H31-N31.

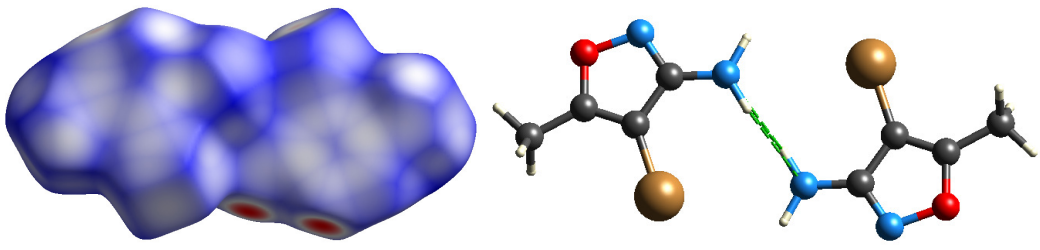


Figura 35. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••7 do composto 2 estabilizado pelas ligações de hidrogênio N31•••H31B-N31 e Br(1)•••N(31)-H(31B).

Os dímeros formados pelas interações envolvendo sistemas π demonstraram possuir uma grande área de contato entre as moléculas. Os dímeros formados pelas interações π•••π apresentaram alta energia de contato e também uma grande área de contato entre as duas moléculas, apresentando energias de -5,87, -5,25 e -5,81 kcal/mol e áreas de contato de 34,70, 26,85 e 28,76 $Å^2$ respectivamente para as os dímeros 1•••15 do composto **1**, 1•••15 do composto **2** e 1•••15 do composto **3**. Na **Figura 36** está representada superfície de hirshfeld para o dímero da interação π•••π do composto 2. O dímero 1•••11 do composto do composto **1** estabilizado pela interação C-H•••π (**Figura 37**) também apresentou uma grande área de contato (19,92 $Å^2$) contudo sua energia de contato é pequena (-2,75 kcal/mol).

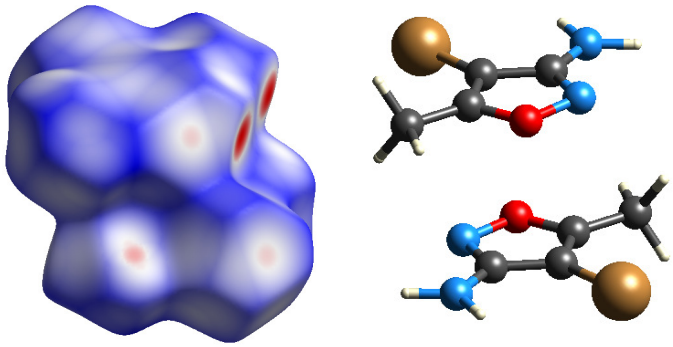


Figura 36. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••15 do composto **2**,estabilizado pela interação π•••π.

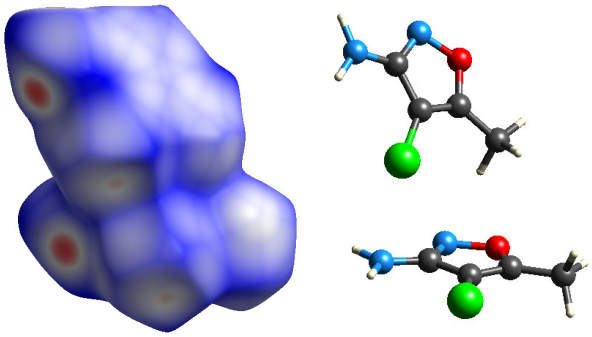


Figura 37. Superficie de hirshfeld do dímero 1•••11 do composto **1,** formado pelas interações C-H•••π e Cl(1)•••N(31).

Os demais dímeros demonstraram uma baixa energia de contato e uma pequena área de contato, como por exemplo, os dímeros 1•••3 do composto **2** e 1•••3 do composto **3** formados respectivamente pelas interações Br•••O (**Figura 38**) e I•••O (**Figura 39**), que possuem respectivamente ares de contato de 6,72 e 7,94 $Å^2$ e energias de contato de 2,02 e 2,25 kcal/mol.

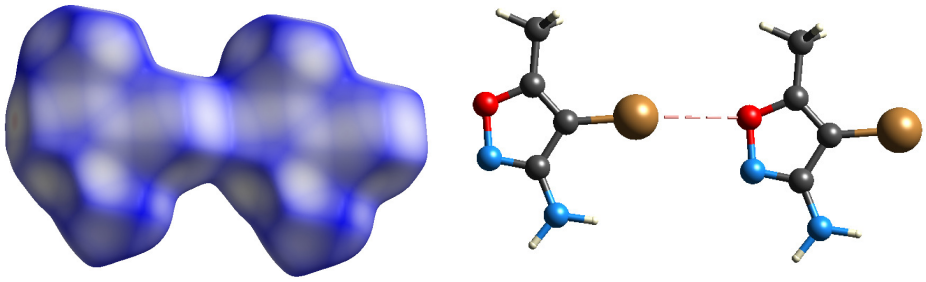


Figura 38. Superfície de hirshfeld do dímero 1•••3 formado pela interação Br•••O do composto **2**.

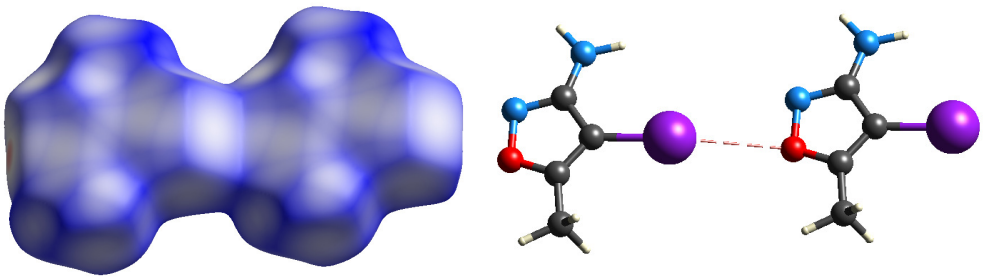


Figura 39. Superfície de hirshfeld do dímero 1•••3 formado pela interação I•••O do composto **3**.

Esta mesma tendência também é observada para a correlação entre a energia e o ângulo sólido. Sendo que os dímeros formados pela ligações de hidrogênio forte N2•••H31-N31A possuem elevada energia de interação, contudo possuem um ângulo sólido pequeno. Com a exceção das ligações de hidrogênio localisadas as demais parecem possuir certa correlação entre ângulo sólido e energia.

Como as interações de hidrogênio fortes são bastante localizadas e portanto não são dependentes da área da interação e do ângulo sólido, estas foram retiradas

e novos gráficos de correlação foram construídos com as demais interações (**Figuras 40 e 41**).

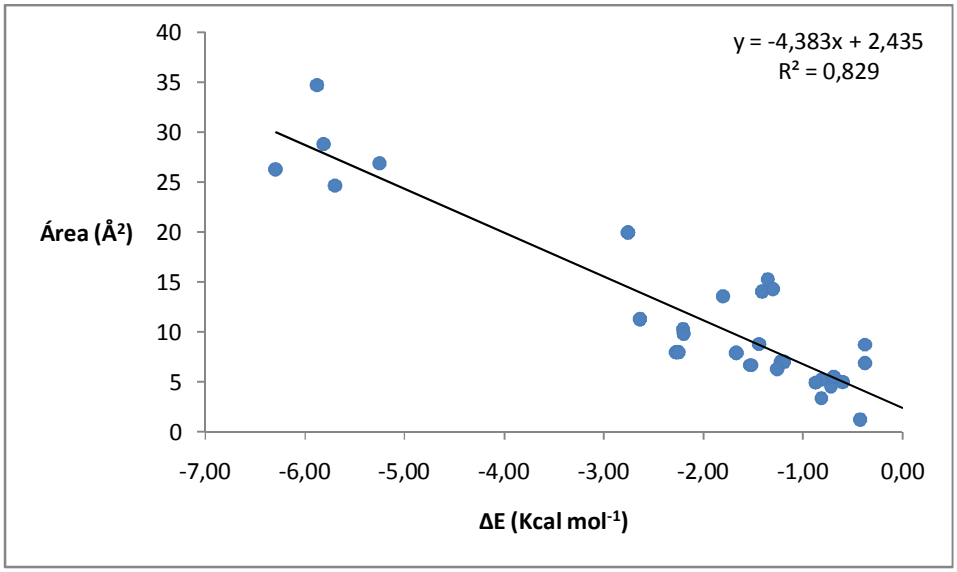


Figura 40. Correlação entre área e energia de contato dos dímeros dos compostos **1-3**, excluindo-se os dímeros formados ligações de hidrogênio fortes N2•••H31-N31A.

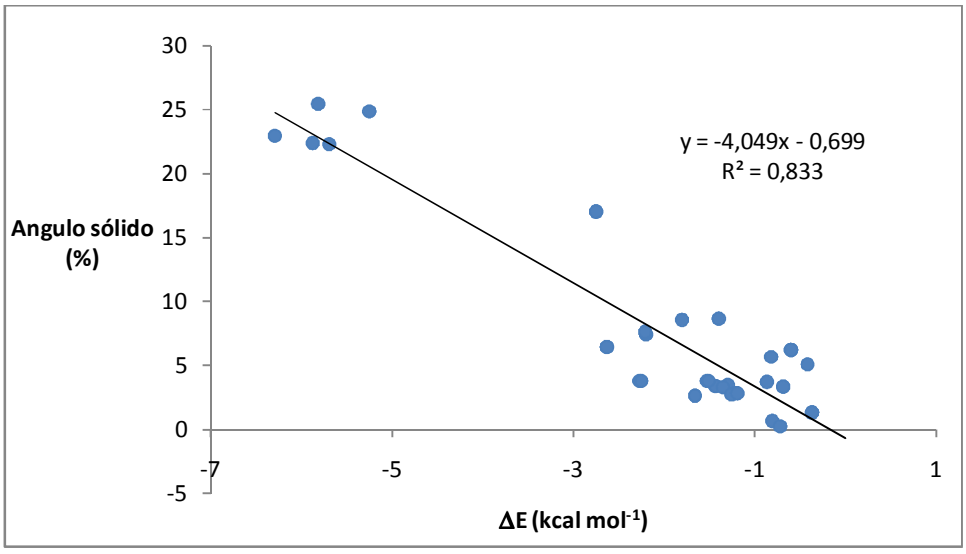


Figura 41. Correlação entre ângulo sólido e energia de contato dos dímeros dos compostos **1-3**, excluindo-se os dímeros formados ligações de hidrogênio fortes N2•••H31-N31A.

Analisando os gráficos das **Figuras 40** e **41** observamos que com a exceção dos dímeros formados pelas fortes ligações de hidrogênio as demais interações são dependentes tanto da área de interação bem como do ângulo sólido, obtendo-se um fator de correlação de 0,911 para a área da interação e um fator de 0,913 para o ângulo sólido.

3.5. Correlação entre dados teóricos e eficiência do empacotamento com a entalpia de fusão.

Nesta seção objetivou-se avaliar a influencia das interações intermoleculares e da topologia molecular sobre propriedades físicas dos cristais. Para tal objetivo determinou-se a entalpia de fusão dos compostos **1-3** através de análises térmicas (**Tabela 27**).

Para avaliar a influência das interações moleculares sobre a entalpia de fusão dos compostos, foi determinada a energia total das interações intermoleculares dos clusters dos compostos **1-3** (**Tabela 27**). Esta energia foi obtida através do somatório das energias das interações de todos os dímeros presentes nos clusters. Estes cálculos foram realizados no nível de teoria MP2/cc-pVTZ + cc-pVTZ-PP com correção de BSSE, com o auxilio de pacote de programas Gaussian 09.

Tabela 27. Entalpias de fusão e energias dos clusters dos compostos **1-3**.

Comp.	**$\Delta H_{fusão}$ (kcal/mol)**	**ΔE cluster (kcal mol^{-1})**
1	3,53	-31,61
2	4,17	-34,94
3	4,64	-37,71

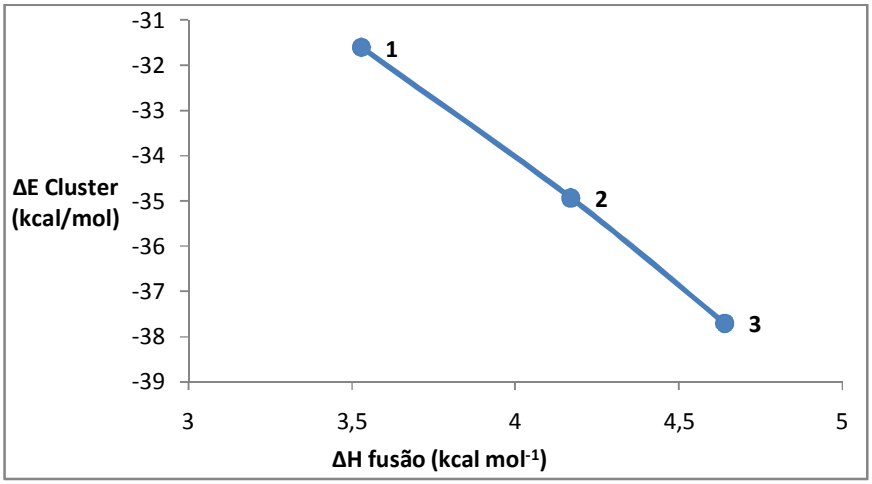


Figura 42. Tendência linear entre a entalpia de fusão e energia total das interações do cluster dos compostos **1-3**.

Através dos dados apresentados na **Figura 42** observa-se que, de forma qualitativa, a entalpia de fusão tem uma tendência em aumentar a medida que a energia total das interações dos clusters aumenta.

A influência da topologia molecular sobre a entalpia de fusão foi avaliada a através da eficiência do empacotamento cristalino (EEC). A EEC dos compostos **1-3** foi determinada a partir do volume dos vazios obtidos com o programa Crystal Explorer 3.0 e dos volumes das celas unitárias obtidas através de difração de raio-X (**Equação 7** e **8**). A determinação dos volumes dos vazios com o programa Cristal Explorer 3.0 está baseada na densidade eletrônica do procristal, na soma da densidade eletrônica atômica esférica localizada nas posições nucleares apropriadas [48], sendo os vazios as regiões do espaço na qual não há densidade eletrônica.

$$EEC = (Vc_{rx} - Vvc)/ Vc_{rx} \quad (7)$$

$$EEC\% = (Vc_{rx} - Vvc)/ Vc_{rx} \times 100 \quad (8)$$

onde, Vc_{rx} é o Volume da cela, Vvc é o volume do vazio da cela.

Tabela 28. Eficiência do empacotamento cristalino dos compostos **1-3**.

Comp.	Volume do vazio (Å^3)	Volume da Cela (Å^3)	EEC	EEC (%)
1	181,85	1024,23	0,82	82,235
2	24,15	299,86	0,92	91,946
3	26,29	323,04	0,92	91,862

Através dos dados representados na **Tabela 28**, observa-se que o composto **2** é aquele que possui a melhor eficiência de empacotamento cristalino chegando a uma EEC de 91,946%. O composto **3** apresentou uma ECC (91,862%) muito próxima a do composto **2**. O composto **1** demonstrou possuir a pior eficiência do empacotamento cristalino, apresentando um valor de EEC de 82,235. Na **Tabela 29** estão representados os vazios no espaço dos compostos **1-3**.

Tabela 29. Representação dos vazios dos compostos **1-3**, nas projeções dos eixos a, b e c.

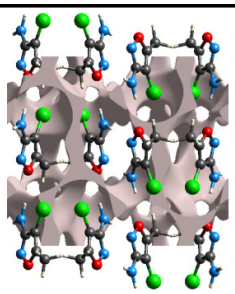
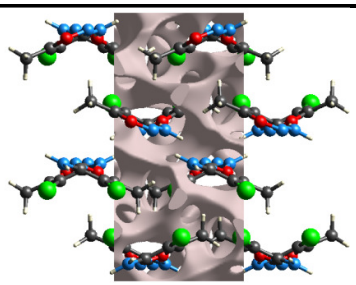
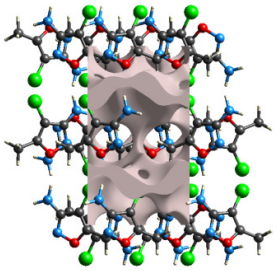
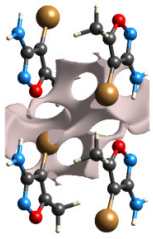
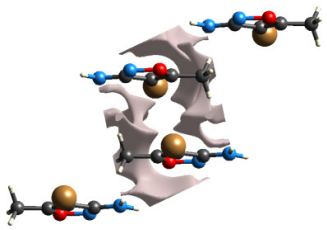
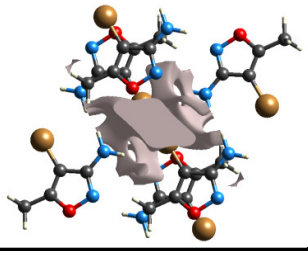
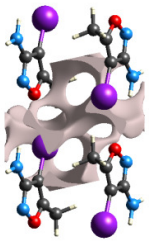
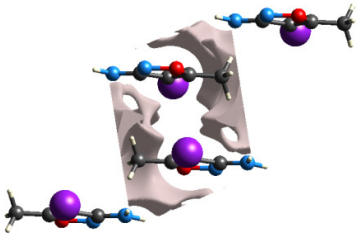
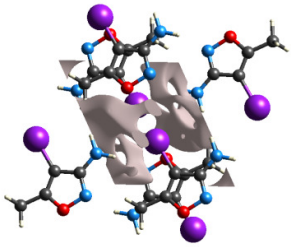
Comp.	Eixo a	Eixo b	Eixo c
1			
2			

Tabela 29. Representação dos vazios dos compostos **1-3**, nas projeções dos eixos a, b e c (cont.).

Comp.	Eixo a	Eixo b	Eixo c
3			

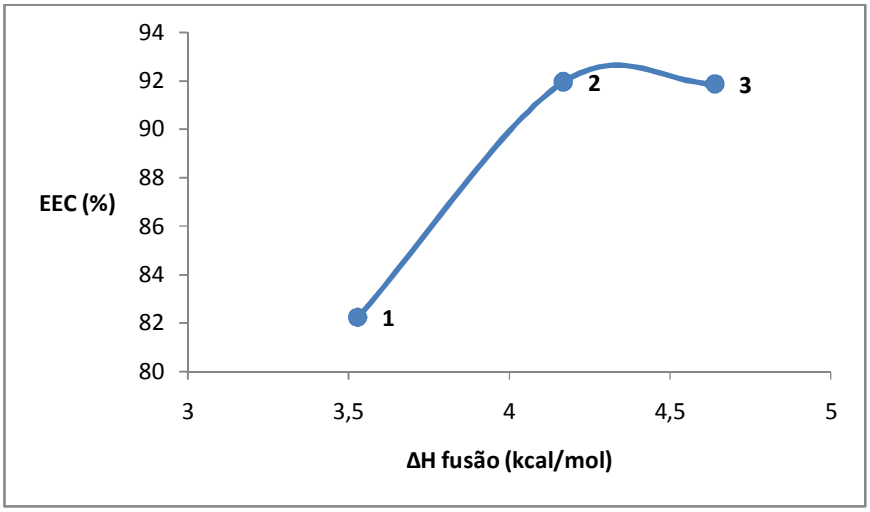


Figura 43. Correlação entre a eficiência do empacotamento cristalino e a entalpia de fusão dos compostos **1-3**

Através da análise da **Figura 43** observa-se que a entalpia de fusão não possui uma tendência em aumentar com a eficiência do empacotamento cristalino, este fato é evidenciado pela maior entalpia de fusão e menor eficiência do empacotamento cristalino do composto **3** em relação ao composto **2**.

IV. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos e os resultados obtidos nesta dissertação, as seguintes conclusões foram obtidas:

(i) O empacotamento cristalino dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis **1-3** e estabilizado por uma ampla variedade de interações intermoleculares dentre as quais pode citar se: ligações de hidrogênio, ligações de halogênios, interações π•••π e C-H•••π.

(ii) Os compostos **1-3** apresentaram um número de coordenação molecular igual a 14.

(iii) As energias totais de contato molécula•••molécula dos clusters dos compostos **1-3**, obtidos nos niveis de teoria MP2/cc-pVDZ//cc-pVDZ-PP, MP2/Aug-cc-pVDZ//Aug-cc-pVDZ-PP e MP2/cc-pVTZ com correção para o erro de sobreposição de bases (BSSE), demonstraram uma boa correlação com a entalpia de fusão apresentando um coeficiente de correlação próximo a 1.

(iv) O nível de teoria MP2/Aug-cc-pVDZ//Aug-cc-pVDZ-PP com BSSE demonstrou valores de energia para os contatos molécula•••molécula muito próximos ao nível de teoria MP2/cc-pVTZ//cc-pVTZ-PP com BSSE, podendo ser empregado em sistemas maiores aonde é necessária uma maior demanda de recursos computacionais sem um grande comprometimento nos dados obtidos.

(v) As ligações de hidrogênio fortes demonstram ser pouco dependentes da topologia molecular, pois apresentam uma alta energia de contato molécula•••molécula e um pequeno ângulo sólido e tambem uma pequena área de contato entre as moléculas.

(vi) As ligações de halogênios, interações π•••π, interações C-H•••π e as ligações de hidrogênio fracas demonstraram ser altamente dependentes da topologia molecular, pois possuem uma bo correlação tanto entre a energia de contato molécula•••molécula como ângulo sólido como tambem entre a energia de contato molécula•••molécula e a área de contato entre as moléculas.

(vii) A entalpia de fusão dos compostos **1-3** aumenta com o aumento da energia de contato total pra os clusters dos compostos **1-3**.

(viii) O Composto **1** apresentou um empacotamento cristalino diferente dos compostos **2** e **3**, uma das possíveis causas pode estar relacionada ao átomo de Cl ser menor que o átomo de Br e I. E devido ao pequeno *sigma-hole* do átomo de Cl, a ligação de halogênio deste átomo será fraca, não ocorrendo em detrimento da formação de ligações de hidrogênio.

V. PARTE EXPERIMENTAL

1. Equipamentos

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ^{1}H e 50,32 MHz para ^{13}C) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^{1}H e 100,62 MHz para ^{13}C) Os dados de ^{1}H e ^{13}C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^{1}H e 50,32 MHz para ^{13}C; lock interno pelo ^{2}D do solvente; largura de pulso 9,9 µs para ^{1}H e 19,5 µs para ^{13}C; tempo de aquisição 3,9 s para ^{1}H e 2,8 s para ^{13}C; janela espectral 2400 Hz para ^{1}H e 11500 Hz para ^{13}C; número de varreduras de 8 a 32 para ^{1}H e 2000 a 20000 para ^{13}C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^{1}H e 0,17994 para ^{13}C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ± 0,01 ppm.

Os dados de ^{1}H e ^{13}C, obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^{1}H e 100,61 MHz para ^{13}C; lock interno pelo ^{2}D do solvente; largura de pulso 8,0 µs para ^{1}H e 13,7 µs para ^{13}C; tempo de aquisição 6,5 s para ^{1}H e 7,6 s para ^{13}C; janela espectral 2400 Hz para ^{1}H e 11500 Hz para ^{13}C; número de varreduras de 8 a 32 para ^{1}H e 2000 a 20000 para ^{13}C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^{1}H e 0,371260 para ^{13}C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de ±0,01 ppm.

1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PHME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0,32 mm, 0,25 µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

1.3. Difratometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos 1-3 foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-Kα(λ= 0,71073 Å) [126] instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa Ortep3 for Windows.

1.4. Calorimetria Exploratória Diferencial

As transições de fase, incluindo a determinação do ponto de fusão foram obtidas por Calorimetria Diferencial de Varredura de Temperatura Modulada (CDVTM) em um equipamento DSC Q2000 (TA Instruments, USA) com opção

MTDSC, equipado com acessório de refrigeração RCS e como gás de purga N_2 (50 $ml.min^{-1}$). A taxa de aquecimento utilizada foi 10 $ºC.min^{-1}$. O instrumento foi inicialmente calibrado no modo CED padrão, com Índio (99,99%). As massas das panelas e tampas da referência e amostras pesaram cerca de 51 ± 0,02 mg. As amostras foram fechadas em panelas de alumínio com tampas. As massas das amostras foram pesadas em uma balança Sartorius (M500P) com uma precisão de (±0,001 mg). Os dados foram tratados utilizando o Software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Intruments Inc., USA).

2. Cálculos teóricos

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxilio do pacote de programas Gaussian 09. Geometrias moleculares foram obtidas através de dados de difratometria de Rario-X e cálculos *single point* foram realizados mantendo a posição de todos os átomos. A energia de contato para cada par de moléculas foi obtida subtraindo-se a energia do dímero do dobro da energia do monômero.

Todos os cálculos teóricos foram efetuados no cluster do NAPO que é composto por 5 servidores Dell PowerEdge T410, sendo que cada um possui 24 GB de memoria RAM, 600 GB de HD e dois processadores six core Intel Xeon X5660.

3. Poliedro Voronoi-Dirichlet

A análise do NCM utilizando o poliedro de Voronoi-Dirichlet foi realizada através do pacote de programas TOPOS®.

4. Superfície de Hirshfeld

A análise da Superfície de Hirshfeld e as representações gráficas relacionadas foram realizadas e geradas através do pacote de programas CrystalExplorer® (Version 3.0).

5. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A..

6. Procedimento para a halogenação do 3-amino-5-metilisoxazol

O aminoisoxazol (1 mmol) foi adicionado em um balão de 10 ml e dissolvido em 3 ml de AcOH, após foi adicionado 1,2 mmol de *N*-halosuccinimida (*N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-iodosuccinimida) em pequenas alíquotas durante 15 min, o término da adição a reação permaneceu sob agitação magnética durante 30 minutos a temperatura ambiente. O Produto foi extraído da mistura reacional em clorofórmio (20 mL), lavada com água destilada (3 vezes de 20 mL), adicionado sulfato de sódio e o solvente retirado em evaporador rotatório a pressão reduzida.

VI. BIBLIOGRAFIA

[1] Kitaigorodskii, A. I. *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, **1973**.

[2] Desiraju, G.D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8342 – 8356.

[3] Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 48-76.

[4] Cavallo, G. Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G.; Sansotera, M.; Terraneo, T. Chem. Soc. Rev., **2010**,*39*, 3772–3783.

[5] Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, T. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2008**, *47*, 6114–6127.

[6] Kovac, A.; Varga, Z. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 710–727.

[7] David C. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons, New York, **2001**.

[8] Rezac, J.; Fanfrlík, J.; Salahub, D; Hobza, P. *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, *5*, 1749-1760.

[9] Riley, K. E.; Pitonak, M.; Jurecka, P.; Hobza, P. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 5023-5063.

[10] Korth, M. *J. Chem. Theory Comput.*, **2010**, *6*, 3808-3816.

[11] Cerny, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 1624-1626.

[12] Grimme, S. *J. Comput. Chem.*, **2004**, *25*, 1463-1473.

[13] Jurecka, P.; Cerny, J.; Hobza, P.; Salahub , D. R. *J. Comput. Chem.*, **2007**, *28*, 555-569.

[14] Chai, J. D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 6615-6620.

[15] Riley, E. K.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 8257-8263.

[16] Riley, K. E.; Platts, J. A.; Rezáck, J.; Hobza, P.; Hill, J. G. *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 4159-4169.

[17] Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 291-296.

[18] Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y.; Murray, J. S. *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 305-311.

[19] Wheeler, S. E.; Houk, K. N. J. *Chem. Theory Comput.*, **2009**, *5*, 2301-2312.

[20] Blatov, V. A. *Crystallogr. Rev.*, **2004**, *10*, 249-318.

[21] Peresypkina, E. V.; Blatov, V. A. *J. Mol. Struct. Theochem*, **1999**, *498*, 225-236.

[22] Peresypkina, E. V.; Blatov, V. A. *Acta Cryst.*, **2000**, *B56*, 1035-1045.

[23] Fisher, W.; Koch, E. *Zeitschrift für Kristallographie*, **1979**, *150*, 245-260.

[24] Chattopadhyay, B.; Das, U.; Mukherjee, M.; Mukherjee, A. K. *CrystEngComm*, **2013**, *15*, 1077-1085.

[25] Bergantin, B; Moret, M. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 6035-6041.

[26] Spackman, M. A.; Byrom, P. G. Chem*. Phys. Lett.*, **1997**, *267*, 215-220.

[27] Hirshfeld, F. L. *Theor. Chim. Acta*, **1977**, *44*, 129-138.

[28] Spackman, M. A.; Jayatilaka, A. *CrystEngComm*, **2009**, *11*,19-32.

[29] Seth, S. K.; Maity, G. C.; Kar, T. *J. Mol. Struct*, **2012**, *1021*, 89–94.

[30] Luo, H. Y.; Zhang, C. G.; Xu, B.; Sun, B. W. *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 6860–6868.

[31] **CrystalExplorer** (Version 3.0), S.K. Wolff, D.J. Grimwood, J.J. McKinnon, M.J. Turner, D. Jayatilaka, M.A. packman, University of Western Australia, **2012**.

[32] Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Leidens, V. L.; Flores, D. C.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. F. C. *Can. J. Chem.*, **2005**, *83*, 1171–1177.

[33] Martins, M. A. P.; Machado, P.; Piovesan, L. A.; Flores, A. C.; Campos, M. M. A.; Scheidt, C.; Bonacorso , H. G.; Zanatta, N. *Monatsh Chem.*, **2008**, *139*, 985–990.

[34] Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, *45*, 879.

[35] Palin, R.; et al. *Bio. Med. Chem. Letters,* **2011**, *21*, 892-898.

[36] Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, R. W. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 4595-4599.

[37] Frydenvang, K.; Matzen, L.; Norrby, P. O.; Sløk, F. A.; Liljefors, T.; Larsen, P. K.; Jaroszewski, J. W. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1783-1791.

[38] Tang, L. D.; Zhang, D. T.; Sun, F. G.; Duan, G. Y.; Wang, J. W. *Acta Cryst.*, **2006**, *E62*, o1298-o1299.

[39] Tian, D. M.; Li, X. *Acta Cryst.*, **2006,** *E62*, o5335-o5336.

[40] Yao, Z.; Deng, J. C. *Acta Cryst.*, **2008**, *E64*, o131.

[41] Yin, L.; Zhao, G. L.; Jia, J.; Meng, Q. W.; Wang, J. U. *Acta Cryst.*, **2010**, *E66*, o536.

[42] Pan, M. L.; Luo, H. Y.; Li, J. F. *Acta Cryst.*, **2011**, *E67*, o2545.

[43] **GaussView**, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, **2009**.

[44] **Gaussian 09**, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

[45] Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 466-470.

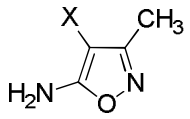
[46] **Diamond** - Crystal and Molecular Structure Visualization Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Kreuzherrenstr. 102, 53227 Bonn, Germany.

[47] Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.*, **1970**, *19*, 553.

[48] Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. *CrystEngComm*, **2011**, *13*, 1804–1813.

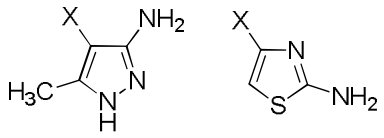
SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

(i) Sintetizar e analisar a influência da topologia molecular e das interações intermoleculares em 5-amino-4-halo-3-metilisoxazóis.



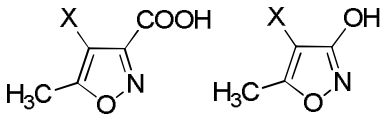
X=Cl,Br,I

(ii) Determinar o NCM, as energias de contato molécula•••molécula e as áreas de contato entre moleculas e analisar a influencia da topologia molecular no empacotamento cristalino de compostos que possuem halogênios e grupos aminas ligadas a diferente anéis heterociclicos como: 3-Amino-4-halo-5metilpirazol e 2-amino-4-halo-tiazóis.



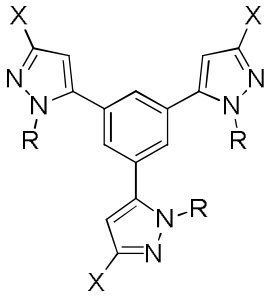
X=Cl,Br,I

(iii) Analisar a influência da topologia molecular e das interações intermoleculares em compostos que possuem diferentes grupos funcionais que podem formar ligações de hidrogênio fortes.



X=Cl,Br,I

(iv) Determinar o NCM, as energias de contato molécula•••molécula e as áreas de contato entre moleculas e analisar a influencia da topologia molecular no empacotamento cristalino de compostos de tamanho maior com mais de um anel.



X=Cl,Br,I

R=H,t-butil,Ph,4-NO_2-Ph

ANEXO 1

Espectros de RMN ^{1}H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados nesta Dissertação

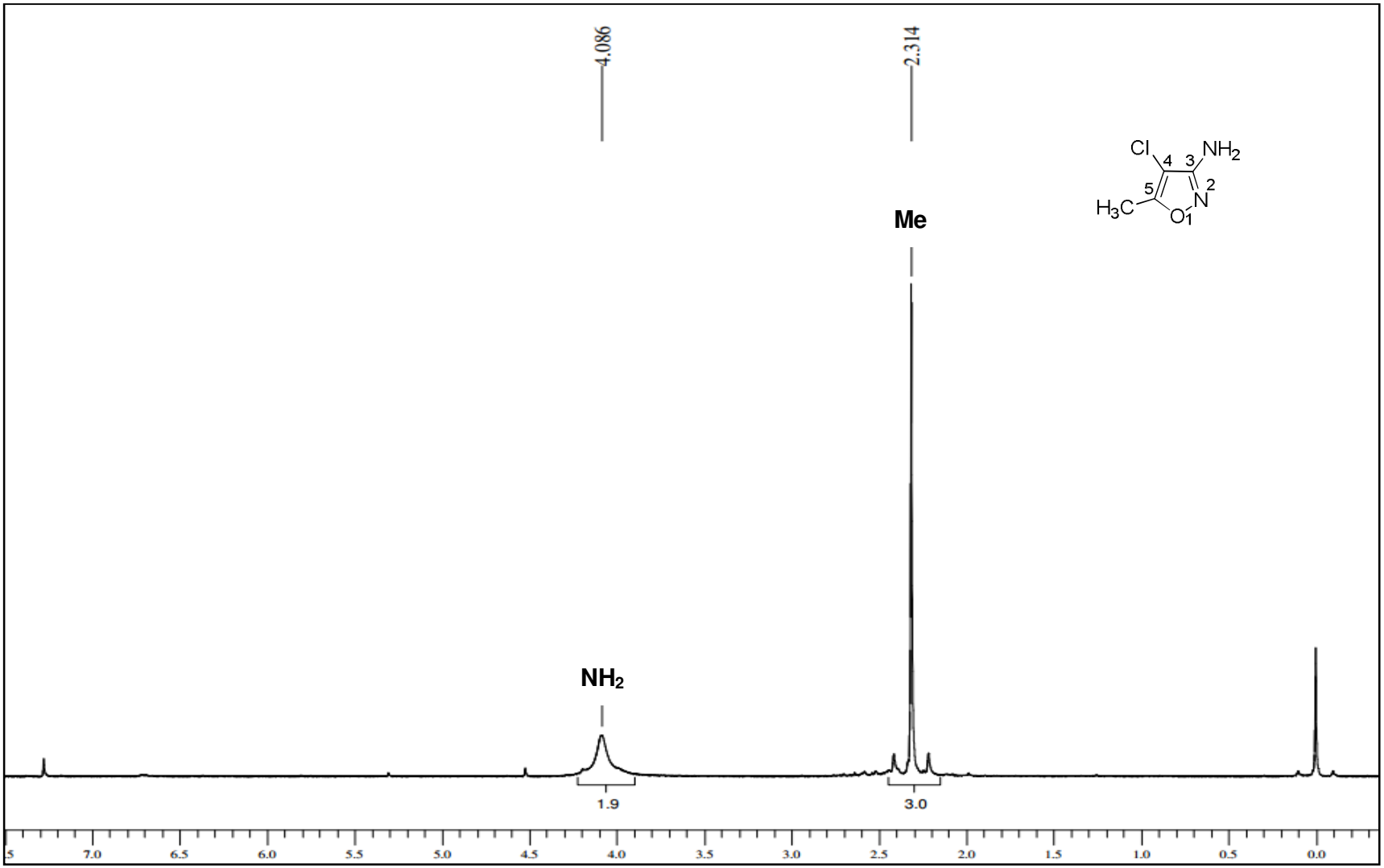


Figura 44. Espectro de RMN ^{1}H do composto **1** em $CDCl_3$.

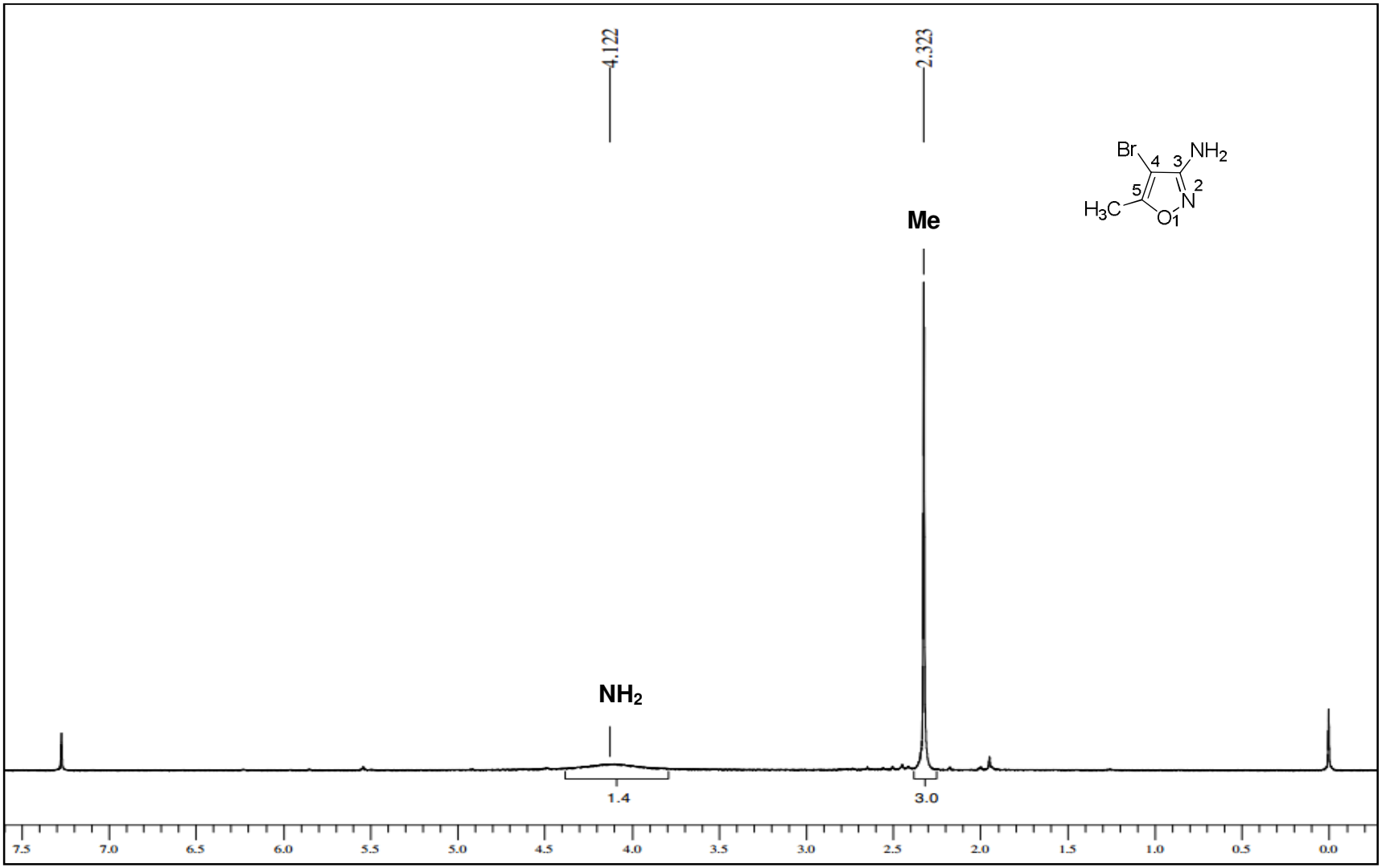


Figura 45. Espectro de RMN ^{1}H do composto **2** em $CDCl_3$.

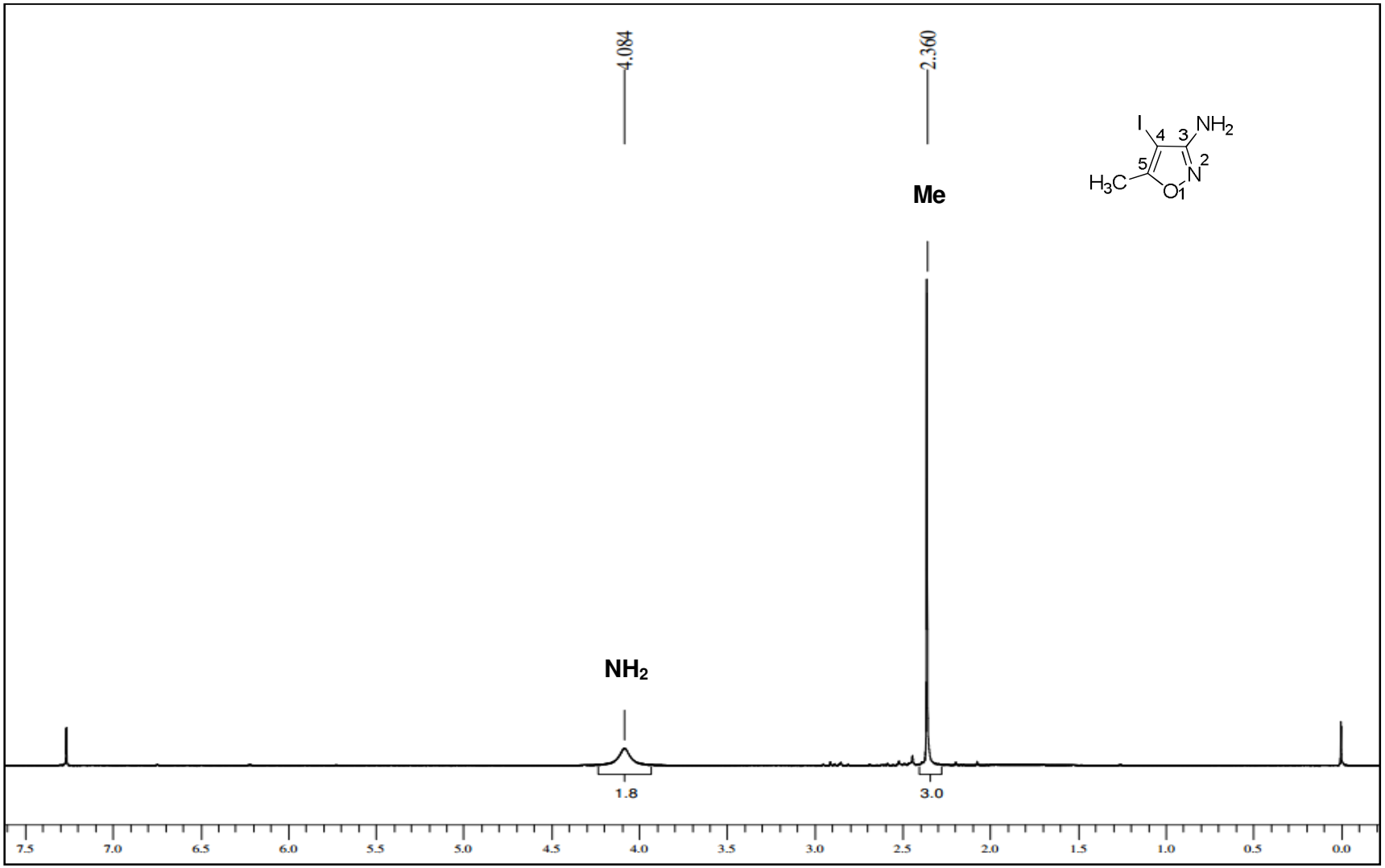


Figura 46. Espectro de RMN ^{1}H do composto **3** em $CDCl_3$.

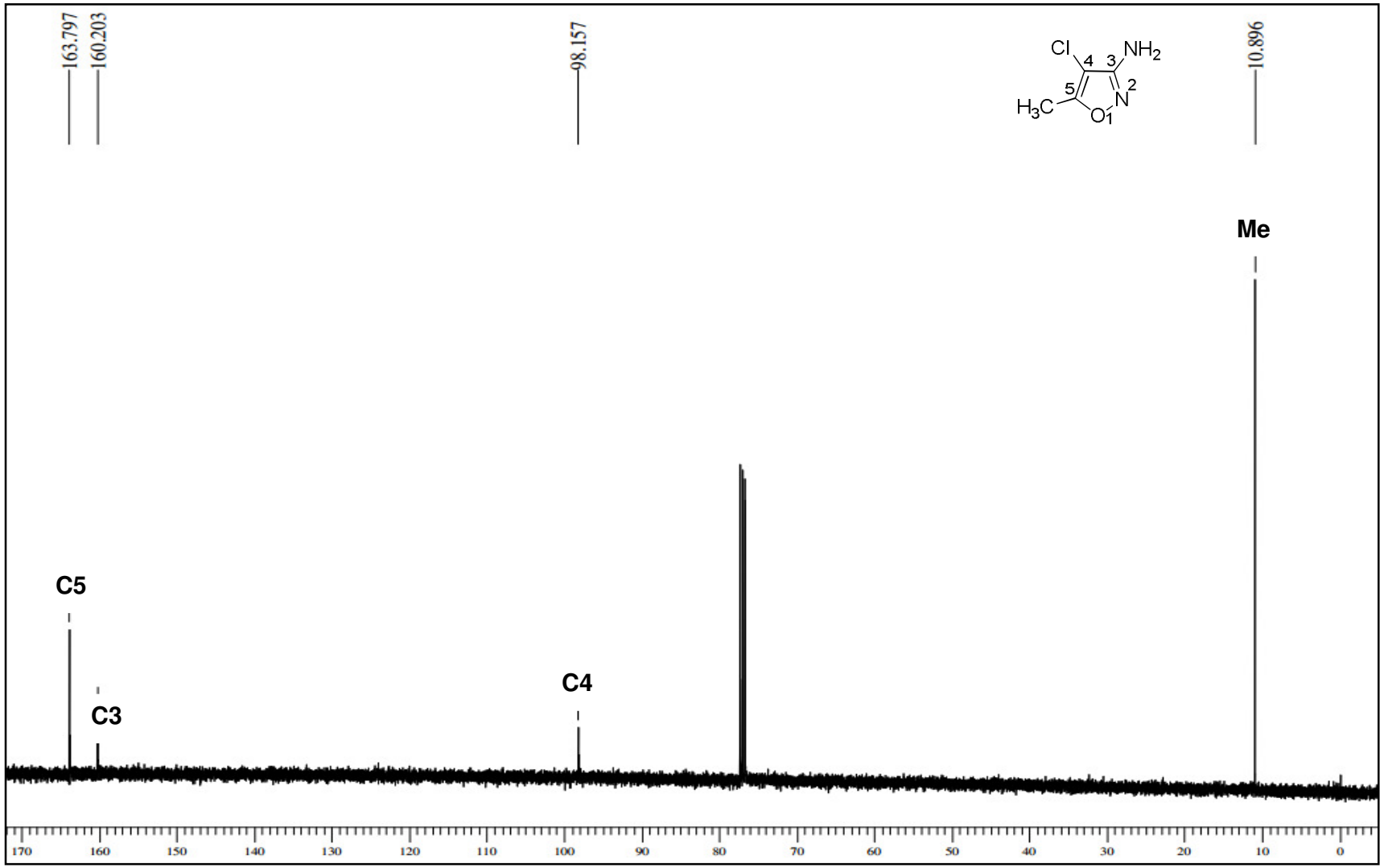


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1** em $CDCl_3$.

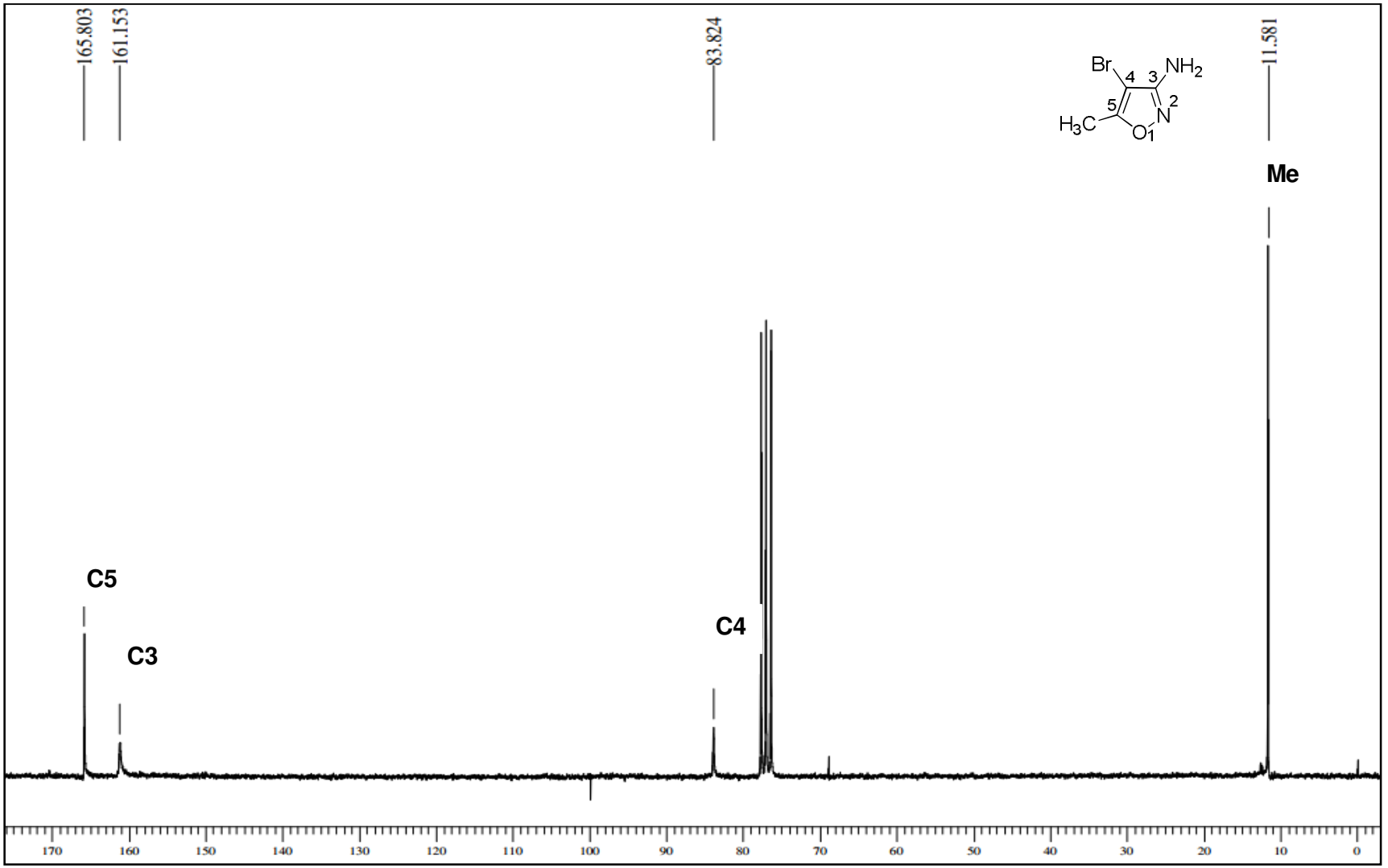


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2** em $CDCl_3$.

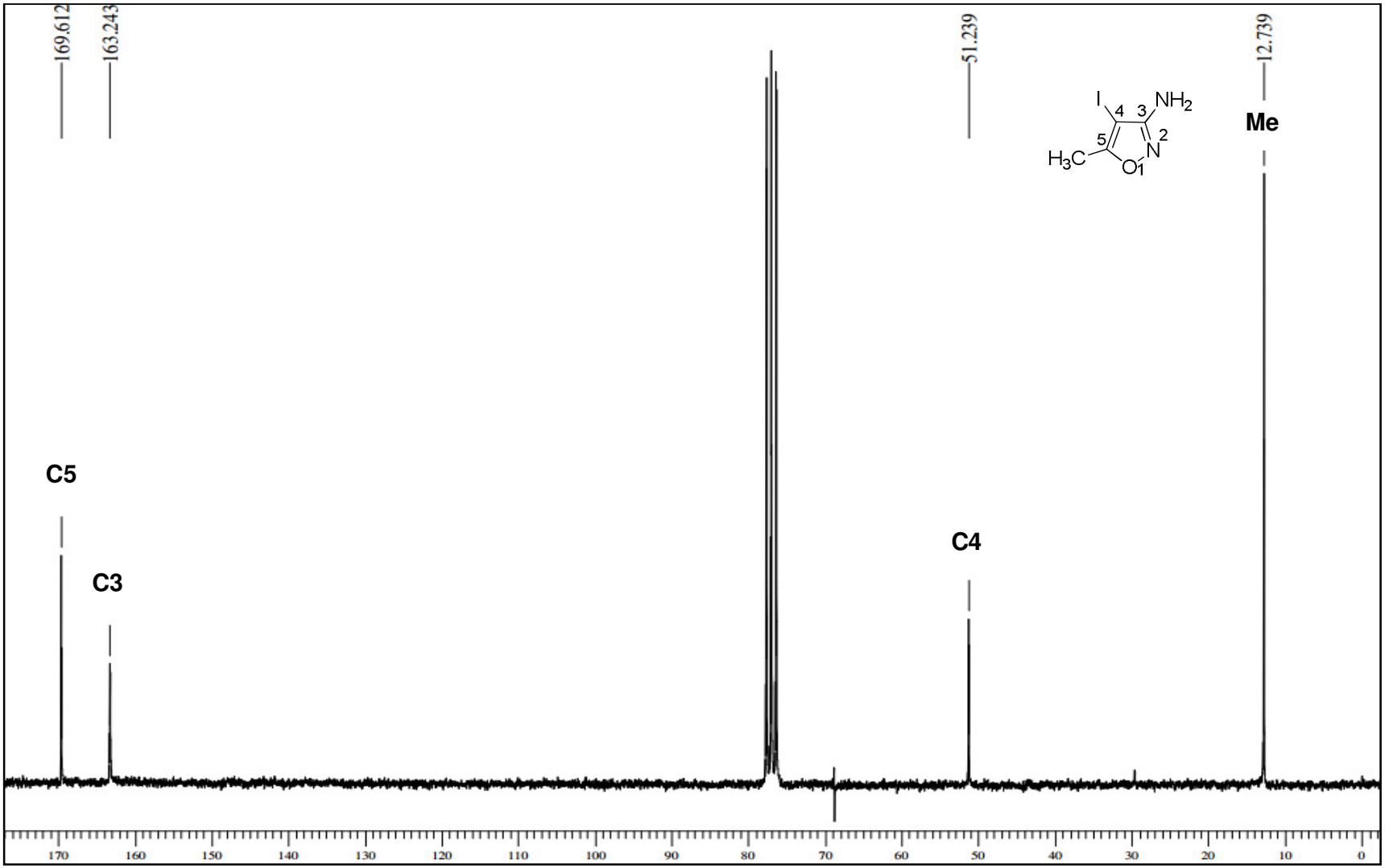


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3** em $CDCl_3$.

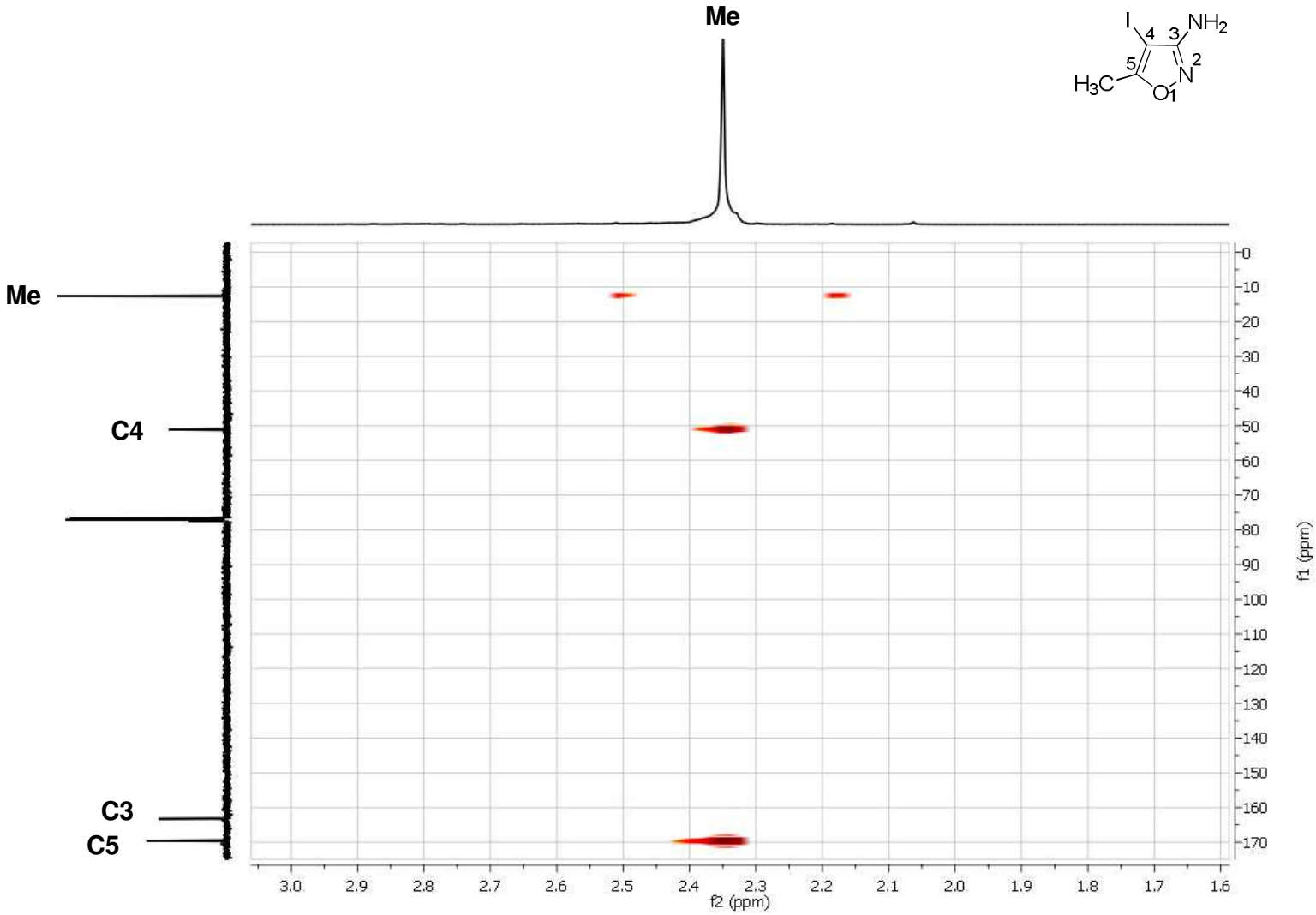


Figura 50. Espectro HMBC do composto **3** em $CDCl_3$.

ANEXO 2

Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados nesta dissertação.

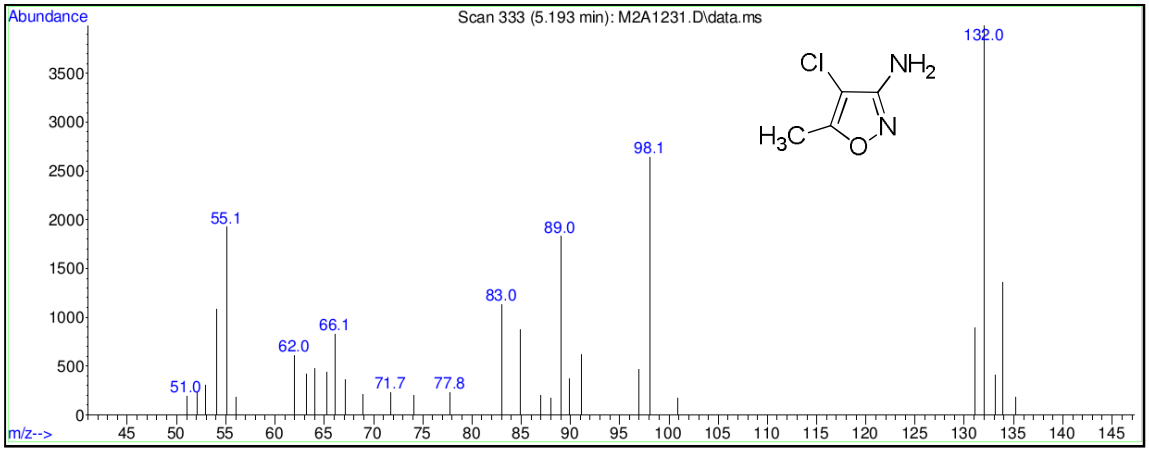


Figura 51. Espectro de massa do composto **1**

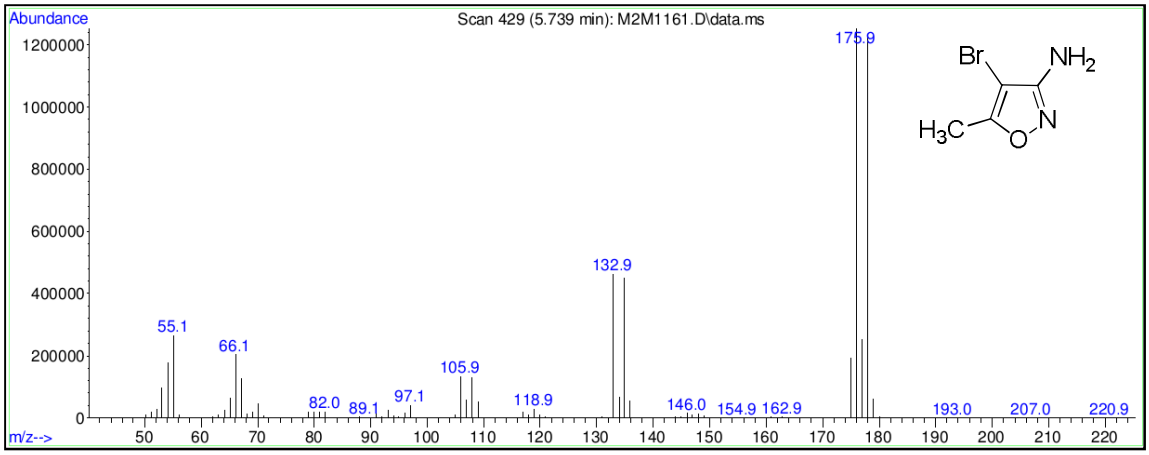


Figura 52. Espectro de massa do composto **2**.

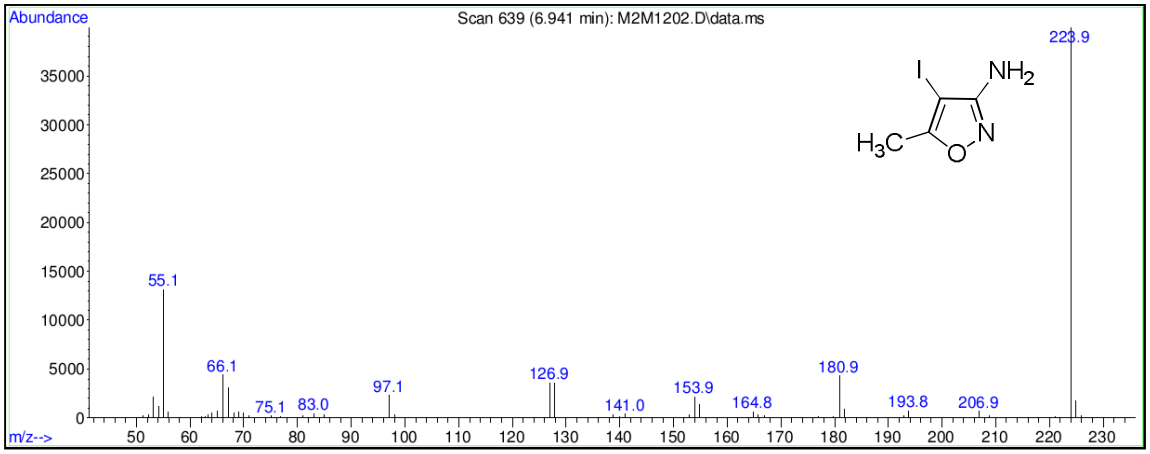


Figura 53. Espectro de massa do composto **3.**

ANEXO 3

Termogramas dos Compostos Sintetizados nesta dissertação.

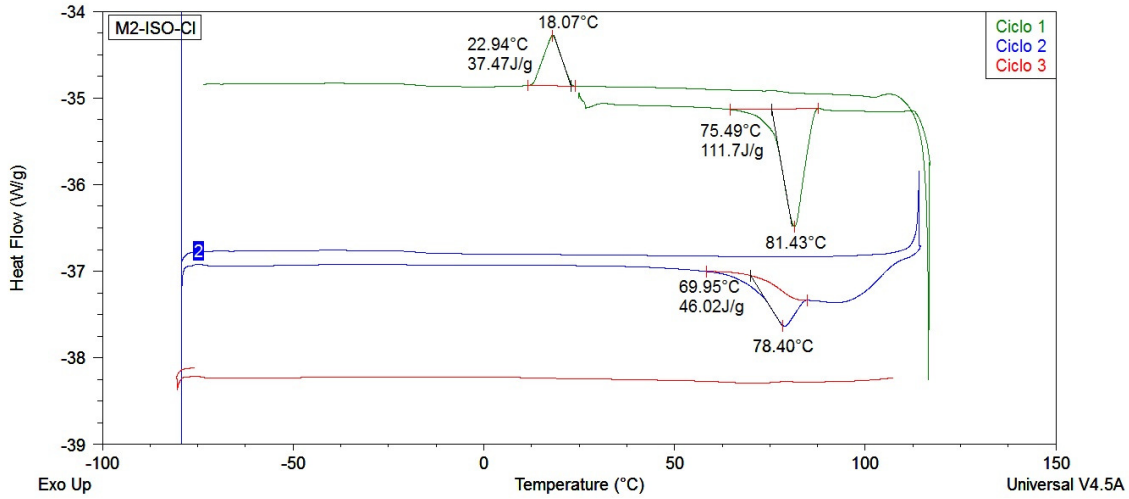


Figura 54. Termograma de DSC do composto **1**.

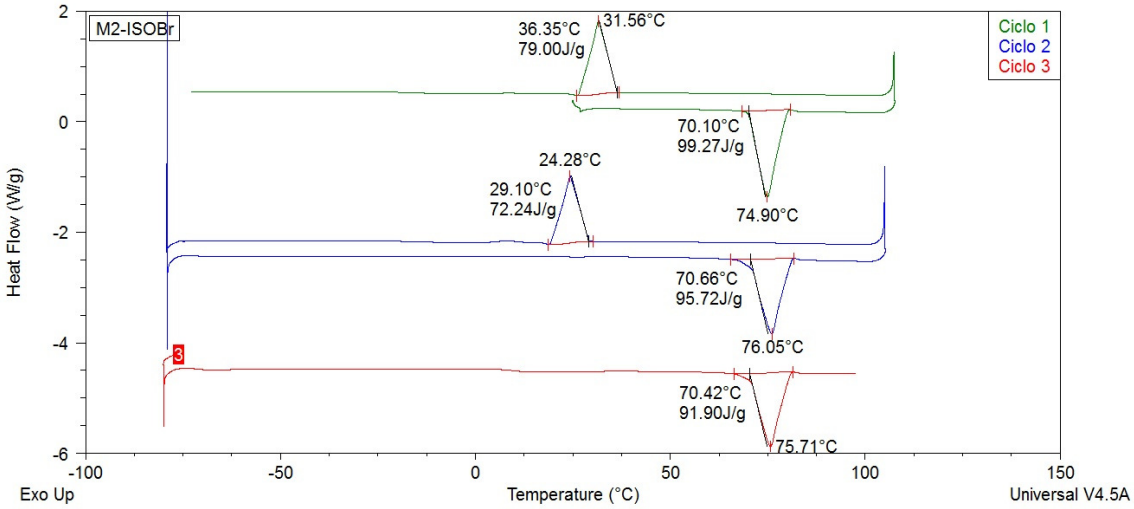


Figura 55. Termograma de DSC do composto **2**.

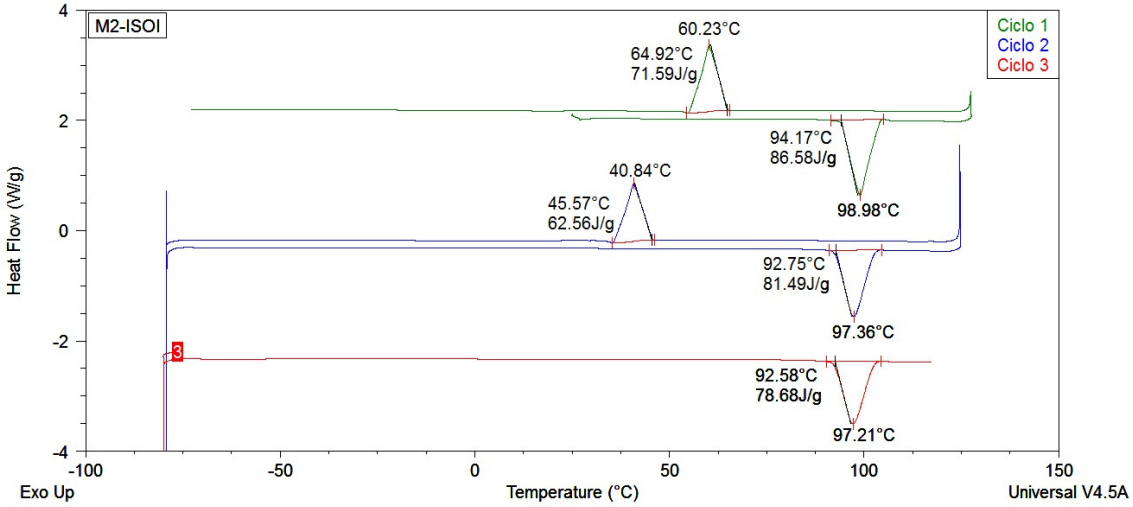


Figura 56. Termograma de DSC do composto **3**.

ANEXO 4

Dados cristalográficos e parâmetros geométricos das estruturas dos 3-amino-4-halo-5-metilisoxazóis 1-3 sintetizados nessa dissertação

Tabela 30. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das Estruturas cristalinas dos compostos **1-3**.

Composto	**1**	**2**	**3**
Formula molecular	$C_4H_5ClN_2O$	$C_4H_5BrN_2O$	$C_4H_5IN_2O$
Peso molecular	132.55	177.01	224.0
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	293(2)
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	Pbca	P-1	P-1
Parâmetros da Cela			
a (Å)	6.9082(3)	6.4176(7)	6.5261(3)
b (Å)	12.2055(7)	7.1023(9)	7.3488(3)
c (Å)	14.2820(8)	7.5370(10)	7.6401(3)
α (°)	90	94.502(8)	96.998(3)
β (°)	90	100.535(7)	100.396(3)
γ (°)	90	115.558(6)	113.411(3)
V ($Å^3$)	1204.23(11)	299.86(6)	323.04(2)
Z	8	2	2
Densidade (calculada) ($g.cm^{-3}$)	1.462	1.960	2.303
Coeficiente linear de absorção (mm^{-1})	0.531	6.750	4.861
F (000)	544	172	208
Dimensão do Cristal (mm)	0.89 x 0.59 x 0.26	0.544 x 0.267 x 0.168	0.23 x 0.16 x 0.15
Região de varredura angular θ (°)	2.85 a 27.19	2.79 a 27.31	2.78 a 27.13
Índices de varredura h,k,l	$-8 \leq h \leq 8$ $-15 \leq k \leq 15$ $-18 \leq l \leq 18$	$-8 \leq h \leq 8$ $-9 \leq k \leq 9$ $-9 \leq l \leq 9$	$-8 \leq h \leq 8$ $-9 \leq k \leq 9$ $-9 \leq l \leq 9$
Nº de reflexos coletados	14204	7575	9332
Nº de reflexos independents	1331 [R(int) = 0.0240]	1349 [R(int) = 0.0279]	1432 [R(int) = 0.0275]
Dado/ restrições/ parâmetros	1331 / 0 / 73	1349 / 0 / 73	1432 / 0 / 73
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	Matriz completa/minimos quadrados (F^2)	Matriz completa/minimos quadrados (F^2)	Matriz completa/minimos quadrados (F^2)
Índices de discordância finais	R1=0.0467, wR2=0.1322	R1=0.0236, wR2=0.0575	R1=0.0219, wR2=0.0512
Índices de discordância final (dados totais)	R1=0.0557, wR2=0.1455	R1=0.0331, wR2=0.0610	R1=0.0256, wR2=0.0531
Goodness of fit on F^2	1.058	1.051	1.074
Densidade eletrônica residual (e $Å^{-3}$)	0.408 e -0.302	0.262 e -0.287	0.358 e -0.720

ANEXO 5

Fragmentação das áreas de contato dos dímeros dos compostos 1-3.

Tabela 31. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **1**.

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
102	-1.66	7.89	N•••CH_3-C	52,00	84,07	10,08	24,91	41,11	62,33	1,59
			C-NH_2•••CH_3-C	76,22	111,15	34,02	54,44	41,11	62,33	2,81
			C-NH_2•••Cl	66,26	101,48	34,02	54,44	31,37	51,31	2,14
soma										6,53
103	-2.63	11.25	O•••NH_2-C	44,17	68,91	8,8	22,32	34,02	54,44	3,93
			N•••Cl	42,27	73,42	10,08	24,91	31,37	51,31	1,40
			C-CH_3•••NH_2-C	76,17	112,19	41,11	62,33	34,02	54,44	2,29
			O•••Cl	40,86	72,4	8,8	22,32	31,37	51,31	0,62
soma										8,23
104	-0.37	6.87	C-CH_3•••Cl	73,9	99,98	41,11	62,33	31,37	51,31	6,83
soma										6,83
105	-1.66	7.89	C-CH_3•••N	52	84,07	41,11	62,33	10,08	24,91	1,59
			C-CH_3•••NH_2-C	76,22	111,15	41,11	62,33	34,02	54,44	2,81
			Cl•••NH_2-C	66,26	101,48	31,37	51,31	34,02	54,44	2,14
soma										6,53
106	-0.37	6.87	Cl•••CH_3-C	73,9	99,98	31,37	51,31	41,11	62,33	6,83
soma										6,83
107	-2.63	11.25	C-NH_2•••O	44,17	68,91	34,02	54,44	8,8	22,32	3,93
			Cl•••N	42,27	73,42	31,37	51,31	10,08	24,91	1,4
			C-NH_2•••CH_3-C	76,17	112,19	34,02	54,44	41,11	62,33	2,29
			Cl•••O	40,86	72,4	31,37	51,31	8,80	22,32	0,62
soma										8,23

Tabela 31. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **1** (cont.).

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
108	-0,69	5,46	C-CH_3•••Cl	73,74	104,18	41,11	62,33	31,37	51,31	4,73
soma										4,73
109	-0,69	5,46	Cl•••CH_3-C	73,74	104,18	31,37	51,31	41,11	62,33	4,73
soma										4,73
110	-2,75	19,92	C-CH_3•••π	94,74	120,1	41,11	62,33	51,6	75,55	8,89
			Cl•••NH_2-C	66,62	98,50	31,37	51,31	34,02	54,44	3,63
			C-CH_3•••CH_3-C	83,72	117,79	41,11	62,33	41,11	62,33	3,44
			Cl•••Cl	63,78	98,32	31,37	51,31	31,37	51,31	2,15
soma										18,10
111	-2,75	19,92	π•••CH_3-C	94,74	120,1	51,6	75,55	41,11	62,33	8,89
			C-NH_2•••Cl	66,62	98,50	34,02	54,44	31,37	51,31	3,63
			C-CH_3•••CH_3-C	83,72	117,79	41,11	62,33	41,11	62,33	3,44
			Cl•••Cl	63,78	98,32	31,37	51,31	31,37	51,31	2,15
soma										18,10
112	-0,6	5,03	Cl•••NH_2-C	66,52	98,4	31,37	51,31	34,02	54,44	3,68
			C-NH_2•••NH_2-C	68,55	108,02	34,02	54,44	34,02	54,44	0,43
soma										4,11
113	-0,6	5,03	C-NH_2•••Cl	66,52	98,4	34,02	54,44	31,37	51,31	3,68
			C-NH_2•••NH_2-C	68,55	108,02	34,02	54,44	34,02	54,44	0,43
soma										4,11

Tabela 31. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **1** (cont.).

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
114	-8,33	11,25	N•••NH_2-C	45,48	70,63	10,08	24,91	34,02	54,44	4,36
			C-NH_2•••N	45,48	70,63	34,02	54,44	10,08	24,91	4,36
soma										8,72
115	-5,87	26,185	π•••π	105,90	133,03	51,60	75,55	51,60	75,55	9,04
			NH_2•••CH_3	55,94	90,24	23,75	42,23	31,07	52,10	2,05
			CH_3•••NH_2	55,94	90,24	31,07	52,10	23,75	42,23	2,05
			π•••Cl	83,96	124,05	51,60	75,55	34,02	54,44	2,97
			Cl•••π	83,96	124,05	34,02	54,44	51,60	75,55	2,97
			π•••CH_3	84,20	122,97	51,60	75,55	31,07	52,10	2,34
			CH_3•••π	84,20	122,97	31,07	52,10	51,60	75,55	2,34
soma										23,75

Tabela 32. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **2**.

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato (Å^2)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume (Å^3) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área (Å^2) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume (Å^3) fragmento M1-X•••	Área (Å^2) fragmento M1-X•••	Volume (Å^3) fragmento •••Y-Mn	Área (Å^2) fragmento •••Y-Mn	Área (Å^2) de contato M1-X•••Y-Mn
102	-8,50	9,55	N•••NH_2-C	41,49	67,83	9,52	23,9	30,75	51,35	3,71
			C-NH_2•••N	41,49	67,83	30,75	51,35	9,52	23,9	3,71
soma										7,42
103	-1,53	6,72	N•••Br	45,99	76,77	9,52	23,9	35,46	55,4	1,265
			O•••Br	46,11	70,27	‘	22,65	35,46	55,4	3,89
soma										5,155
104	-0,81	5,27	C-CH_3•••CH_3-C	82,01	113,2	40,4	61,33	40,4	61,33	4,73
soma										4,73
105	-1,30	14,28	C-CH_3•••Br	77,11	107,34	40,4	61,33	35,46	55,4	4,695
			C-CH_3•••CH_3-C	81,91	114,91	40,4	61,33	40,4	61,33	3,875
			Br•••CH_3-C	77,11	107,34	35,46	55,4	40,4	61,33	4,695
soma										13,265
106	-1,51	6,72	Br•••N	45,99	76,77	35,46	55,4	9,52	23,9	1,265
			Br•••O	46,11	70,27	35,46	55,4	9,32	22,65	3,89
soma										5,155
107	-1,80	13,55	C-NH_2•••NH_2-C	62,68	93,44	30,75	51,35	30,75	51,35	4,63
			Br•••NH_2-C	72,6	106,18	40,73	62,39	30,75	51,35	3,78
			C-NH_2•••Br	72,6	106,18	30,75	51,35	40,73	62,39	3,78
soma										12,19
108	-1,44	8,83	O•••NH_2-C	40,73	71,6	9,32	22,65	30,75	51,35	1,2
			C-CH_3•••NH_2-C	72,02	108,33	40,4	61,33	30,75	51,35	2,175
			C-CH_3•••Br	82,31	115,14	40,4	61,33	40,73	62,39	4,29

Tabela 32. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **2** (cont.).

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
109	-1,43	8,83	C-NH_2•••O	40,73	71,60	30,75	51,35	9,32	22,65	1,20
			C-NH_2•••CH_3-C	72,02	108,33	30,75	51,35	40,40	61,33	2,18
			Br•••CH_3-C	82,31	115,14	40,73	62,39	40,40	61,33	4,29
soma										7,67
110	-2,20	9,84	Br•••NH_2-C	67,36	98,52	40,73	62,39	30,75	51,35	7,61
			C-CH_3•••N	50,92	80,91	40,40	61,33	9,52	23,90	2,16
soma										9,77
111	-2,20	9,84	C-NH_2•••Br	67,36	98,52	40,73	62,39	30,75	51,35	7,61
			N•••NH_2-C	50,92	80,91	40,40	61,33	9,52	23,90	2,16
soma										9,77
112	-0,42	1,22	Br•••Br	71,64	108,51	35,46	55,40	35,46	55,40	1,15
soma										1,15
113	-0,42	1,22	Br•••Br	72,3	100,90	35,46	55,40	35,46	55,40	4,95
soma										4,95
114	-5,69	24,62	π•••π	103,59	124,34	50,50	72,00	50,50	72,00	9,83
			NH_2•••CH_3	52,88	86,57	21,22	39,2	30,75	51,02	1,83
			CH_3•••NH_2	52,88	86,57	30,75	51,02	21,22	39,20	1,83
			π•••Br	87,03	123,52	50,50	72,00	35,46	55,40	1,94
			Br•••π	87,03	123,52	35,46	55,4	50,50	72,00	1,94
			π•••CH_3	82,20	121,46	50,50	72,00	30,75	51,02	0,78
			CH_3•••π	82,20	121,46	30,75	51,02	50,50	72,00	0,78
soma										18,92

Tabela 32. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **2** (cont.).

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
115	-5,25	26,85	π•••π	102,47	139,75	50,50	72,00	50,50	72,00	2,13
			NH_2•••CH_3	52,86	86,85	21,22	39,20	30,75	51,02	1,69
			CH_3•••NH_2	52,86	86,85	30,75	51,02	21,22	39,20	1,69
			π•••Br	87,48	119,00	50,50	72,00	35,46	55,40	4,20
			Br•••π	87,48	119,00	35,46	55,4	50,50	72,00	4,20
			π•••CH_3	82,57	117,79	50,5	72,00	30,75	51,02	2,62
			CH_3•••π	82,57	117,79	30,75	51,02	50,50	72,00	2,62
			CH_3•••Br	67,15	104,52	30,75	51,02	35,46	55,40	0,95
			Br•••CH_3	67,15	104,52	35,46	55,40	30,75	51,02	0,95
soma										21,03

Tabela 33. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **3.**

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
102	-8,00	8,93	N•••NH_2-C	41,56	68,24	9,49	23,69	30,9	51,59	3,52
			C-NH_2•••N	41,56	68,24	30,9	51,59	9,49	23,69	3,52
Soma										7,04
103	-1,48	7,94	N•••I	56,7	87,19	9,49	23,69	46,12	66,51	1,505
			C-CH_3•••I	88,1	127,62	41,2	62,18	46,12	66,51	0,535
			O•••I	56,29	79,69	8,68	21,63	46,12	66,51	4,225
Soma										6,27
104	-0,56	4,52	C-CH_3•••CH_3-C	83,55	115,67	41,2	62,18	41,2	62,18	4,345
Soma										4,345
105	-0,79	15,23	C-CH_3•••I	88,75	117,49	41,2	62,18	46,12	66,51	5,6
			C-CH_3•••CH_3-C	83,43	118,38	41,2	62,18	41,2	62,18	2,99
			I•••CH_3-C	88,75	117,49	46,12	66,51	41,2	62,18	5,6
soma										14,19
106	-1,45	7,94	I•••O	56,29	79,69	46,12	66,51	8,68	21,63	4,225
			I•••N	56,7	87,19	46,12	66,51	9,49	23,69	1,505
			I•••CH_3-C	88,1	127,62	46,12	66,51	41,2	62,18	0,535
Soma										6,27
107	-0,38	14,04	C-NH_2•••NH_2-C	63	94,82	30,9	51,59	30,9	51,59	4,18
			I•••NH_2-C	78,33	109,51	46,12	66,51	30,9	51,59	4,295
			C-NH_2•••I	78,33	109,51	30,9	51,59	46,12	66,51	4,295
Soma										12,77
108	-0,93	6,99	C-CH_3•••NH_2-C	72,84	110,71	41,2	62,18	30,9	51,59	1,53
			C-CH_3•••I	88,59	120,36	41,2	62,18	46,12	66,51	4,165
			O•••NH_2-C	39,94	73,01	8,68	21,63	30,9	51,59	0,105
soma										5,80

Tabela 33. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto **3** (cont.)**.**

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
109	-0,90	6,99	I•••CH_3-C	88,59	120,36	46,12	66,51	41,2	62,18	4,165
			C-NH_2••O	39,94	73,01	30,9	51,59	8,68	21,63	0,105
			C-NH_2•••CH_3-C	72,84	110,71	30,9	51,59	41,2	62,18	1,53
Soma										5,80
110	2,21	10,33	I•••NH_2-C	78,35	108,37	46,12	66,51	30,9	51,59	4,865
			C-CH_3•••N	51,64	81,93	41,2	62,18	9,49	23,69	1,97
Soma										6,84
111	2,21	10,33	NH_2-C•••I	78,35	108,37	30,9	51,59	46,12	66,51	4,865
			N•••CH_3-C	51,64	81,93	9,49	23,69	41,2	62,18	1,97
Soma										6,84
112	-0,32	3,41	I•••I	93,51	126,48	46,12	66,51	46,12	66,51	3,27
Soma										3,27
113	-0,63	6,29	I•••I	94	120,48	46,12	66,51	46,12	66,51	6,27
Soma										6,27
114	6,29	26,23	π•••π	102,36	123,48	49,87	71,09	49,87	71,09	9,35
			NH_2•••CH_3	53,75	86,92	21,14	39,24	31,59	51,93	2,125
			CH_3•••NH_2	53,75	86,92	31,59	51,93	21,14	39,24	2,125
			π•••I	97,25	132,9	49,87	71,09	46,12	66,51	2,35
			I•••π	97,25	132,9	46,12	66,51	49,87	71,09	2,35
			π•••CH_3	82,48	121,17	49,87	71,09	31,59	51,93	0,925
			CH_3•••π	82,48	121,17	31,59	51,93	49,87	71,09	0,925
Soma										20,15

Tabela 33. Fragmentação da área de contato para os dímeros do composto 3 (cont.)**.**

Dím.	ΔE (kcal mol^{-1})	Área total de contato ($Å^2$)	Grupo funcional M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) Grupo M1-X•••Y-Mn	Área ($Å^2$) do Grupo M1-X•••Y-Mn	Volume ($Å^3$) fragmento M1-X•••	Área ($Å^2$) fragmento M1-X•••	Volume ($Å^3$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) fragmento •••Y-Mn	Área ($Å^2$) de contato M1-X•••Y-Mn
115	-5,81	28,76	π•••π	101,04	139,05	49,87	71,09	49,87	71,09	1,57
			NH_2•••CH_3	53,62	88,25	21,14	39,24	31,59	51,93	1,46
			CH_3•••NH_2	53,62	88,25	31,59	51,93	21,14	39,24	1,46
			π•••I	97,74	127,64	49,87	71,09	46,12	66,51	4,98
			I•••π	97,74	127,64	46,12	66,51	49,87	71,09	4,98
			π•••CH_3	82,72	118,27	49,87	71,09	31,59	51,93	2,38
			CH_3•••π	82,72	118,27	31,59	51,93	49,87	71,09	2,38
			CH_3•••I	78,92	114,83	31,59	51,93	46,12	66,51	1,81
			I•••CH_3	78,92	114,83	46,12	66,51	31,59	51,93	1,81
Soma										22,81